

**Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der
Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

(Direktor: Prof. Dr. med. R.-E. Silber)

**Untersuchung der altersabhängigen Expression von
Advanced Glycation Endproducts sowie der
aortalen und peripheren Pulswellengeschwindigkeit bei
männlichen Patienten mit koronarer Herzkrankheit**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Marcus Riemer

geboren am 17.07.1986 in Halle (Saale)

Betreuer: Prof. Dr. rer. nat. habil. Andreas Simm

Gutachter: 1. Prof. Dr. rer. nat. habil. Andreas Simm
2. Prof. Dr. med. habil. U. Müller-Werdan
3. PD Dr. med. habil. B. Niemann

Eröffnung des Verfahrens: 09.09.2014

Datum der Verteidigung: 23.03.2015

Gewidmet

**meiner geliebten Frau,
meiner geliebten Tochter und
meinem geliebten Sohn**

Referat

Die durch die Maillard-Reaktion entstehenden und mittels nicht-invasiver Messung der Skin Autofluorescence verifizierbaren Advanced Glycation Endproducts stehen im Verdacht, eine Akzeleration von Arteriosklerose, der zunehmenden Gefäßalterung und der damit verbundenen Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit zu verursachen. Zur Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit dient die carotidofemorale Messung der Pulswellengeschwindigkeit als Goldstandard. Mittels dieser wurde in dieser Studie der Einfluss von Advanced Glycation Endproducts auf die arterielle Gefäßsteifigkeit bei männlichen Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersucht. Weiterhin sollte mit der peripheren bzw. brachiofemorale Messung der Pulswellengeschwindigkeit eine alternative Messmethode mit dem Goldstandard zur Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit, der carotidofemorale Pulswellengeschwindigkeit, verglichen werden. Insgesamt wurden 117 männliche Patienten mit koronarer Herzkrankheit und bevorstehender aortokoronarer Bypassoperation sowie 31 relativ-gesunde Probanden zur Messung der Skin Autofluorescence mittels des AGE Reader SUTM und der brachiofemorale und carotidofemorale Pulswellengeschwindigkeit mittels des Vicorder© ausgewählt. Es zeigte sich, dass mit zunehmender Akkumulation von Advanced Glycation Endproducts die Pulswellengeschwindigkeit und somit die arterielle Gefäßsteifigkeit signifikant akzeleriert. Weiterhin zeigte sich eine signifikante Korrelation der brachiofemorale Messung der Pulswellengeschwindigkeit mit der Messung nach Goldstandard. Hieraus konnte geschlossen werden, dass erhöhte Akkumulationen von Advanced Glycation Endproducts als Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen dienen und ein wesentlicher Einflussfaktor in der Entstehung der arteriellen Gefäßsteifigkeit sind. Zudem stellt die brachiofemorale Messung der Pulswellengeschwindigkeit eine patientenfreundlichere und wahrscheinlich fehlerminimierende Möglichkeit zur Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit dar.

Riemer, Marcus: Untersuchung der altersabhängigen Expression von Advanced Glycation Endproducts sowie der aortalen und peripheren Pulswellengeschwindigkeit bei männlichen Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	- 1 -
1.1	Koronare Herzkrankheit (KHK)	- 1 -
1.2	Advanced Glycation Endproducts (AGE)	- 4 -
1.3	Altern und arterielle Gefäßsteifigkeit	- 8 -
1.4	Pulswellengeschwindigkeit (PWV)	- 9 -
1.5	Therapieoptionen der KHK und individuelles Operationsrisiko	- 12 -
2	Zielstellung	- 15 -
3	Materialien und Methoden.....	- 16 -
3.1	Untersuchungsgruppen	- 16 -
3.1.1	Patientengruppe	- 16 -
3.1.2	Kontrollgruppe.....	- 17 -
3.2	Fragebögen	- 17 -
3.2.1	Patientenfragebogen.....	- 17 -
3.2.2	Kontrollprobandenfragebogen.....	- 21 -
3.3	Geräte.....	- 22 -
3.3.1	AGE Reader SU TM	- 22 -
3.3.2	Vicorder©	- 24 -
3.4	Statistische Analysen	- 29 -
3.4.1	Software	- 29 -
3.4.2	Pearson-Korrelation	- 29 -
3.4.3	t-Test bei einer Stichprobe und für unabhängige Stichproben.....	- 29 -
3.4.4	χ^2 - Vierfeldertest	- 30 -
3.4.5	Individuelles Matching	- 30 -
3.4.6	Statistische Signifikanz.....	- 30 -
4	Ergebnisse.....	- 31 -
4.1	Deskriptive Statistik und biometrische Analyse	- 31 -
4.1.1	Vergleich der aortalen PWV mit Referenzwerten	- 31 -

4.1.2	Demographische Parameter der Patienten- und Kontrollgruppe	31 -
4.1.3	Begleiterkrankungen der Patienten- und Kontrollgruppe	32 -
4.1.4	Körperliche Aktivität der Patienten- und Kontrollgruppe	33 -
4.1.5	Medikation der Patientengruppe	33 -
4.1.6	Ausgewählte Laborparameter der Patientengruppe	34 -
4.2	Analytische Statistik	35 -
4.2.1	t-Test für die Patienten- und Kontrollgruppe nach individuellem Matching	35 -
4.2.2	Korrelationen der Skin Autofluorescence	36 -
4.2.3	Korrelationen der PWV	37 -
4.2.4	t-Test für SAF und Diabetes mellitus Typ II	39 -
4.2.5	t-Test für periphere PWV und Diabetes mellitus Typ II	39 -
4.2.6	t-Test für periphere PWV und Serum-Kreatinin	40 -
5	Diskussion	41 -
5.1	Der Einfluss von AGEs auf die arterielle Gefäßsteifigkeit	41 -
5.1.1	AGEs und KHK	41 -
5.1.2	Die Wertigkeit der Messung von AGEs mittels Skin Autofluorescence	41 -
5.1.3	AGEs und arterielle Gefäßsteifigkeit	42 -
5.1.4	Diabetes mellitus Typ II und AGEs	43 -
5.1.5	Diabetes mellitus Typ II und arterielle Gefäßsteifigkeit	43 -
5.1.6	Niereninsuffizienz und arterielle Gefäßsteifigkeit	44 -
5.1.7	AGEs und Herzinsuffizienz	44 -
5.1.8	Ausblick	45 -
5.2	Möglichkeiten zur modifizierten Messung der Pulswellengeschwindigkeit	47 -
5.3	Studienlimitationen	49 -
6	Zusammenfassung	50 -
7	Literaturverzeichnis	51 -
8	Thesen	65 -
9	Anhang	66 -
10	Tabellarischer Lebenslauf	

11	Selbstständigkeitserklärung
12	Erklärung über frühere Promotionsversuche
13	Danksagung

Abkürzungen und Symbole

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
ACI	Arteria carotis interna
AGE	Advanced Glycation Endproduct
AIx	Augmentationsindex
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ALE	Advanced Lipid Oxidation Endproduct
ALT-711	Alagebrium
AoPP	Aortic Pulse Pressure
AP	Angina Pectoris
aPWV	aortale Pulswellengeschwindigkeit
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AT-III	Antithrombin III
AT1	Angiotensin-1
AT2	Angiotensin-2
AU	Arbitrary Units
AZ	Allgemeinzustand
BE	Base Excess
Bili	Bilirubin
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Type Natriuretic Peptide
©	Copyright
Ca	Calcium
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CCT	kraniale Computertomographie
CD-36	Cluster Of Differentiation
CEL	Carboxyethyllysine
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzenimeter
CML	Carboxymethyllysine
CO	Cardiac Output

Co.	Cooperation
COPD	chronisch obstruktive Lungenkrankheit
Crea	Kreatinin
CRP	C-reaktives Protein
CSS	Cumulated Symptom Score
CVD	zerebrale Gefäßerkrankung
d	Tag
d.h.	das heißt
diast.	diastolisch
D.m.	Diabetes Mellitus
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	und andere
EuroSCORE	European System For Cardiac Operative Risk Evaluation
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FFP	Fresh Frozen Plasma
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
FVC	forcierte Vitalkapazität
g	Gramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOLD	Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease
Gpt	Gigapartikel
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
Hb _{A1c}	Hämoglobin _{A1c}
HCO ₃	Hydrogencarbonat
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Humanes Immunschwäche-Virus
HK	Hämatokrit

HLM	Herz-Lungen-Maschine
HMV	Herz-Minuten-Volumen
HTC1	Herz- und Thoraxchirurgie Station 1
IABP	intraaortale Ballonpumpe
IBM	International Business Machines Corporation
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
ID	Identifikation
IL-6	Interleukin-6
IMA	Arteria mammaria interna
INR	International Normalized Ratio
ITS	Intensivstation
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KH	Krankenhaus
KHK	koronare Herzkrankheit
kPa	Kilopascal
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
LIMA	Arteria mammaria interna sinistra
LOS	Postoperative Low Cardiac Output Syndrome
LV	linker Ventrikel
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
m	männlich
m ²	Quadratmeter
MACCE	Major Adverse Cardiac And Cerebrovascular Events
MAP	Mitogen-Activated Protein
Max.	Maximum
Min.	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter

mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
μmol	Mikromol
mmol	Millimol
ms	Millisekunde
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NF-κB	Nuclear Factor 'Kappa-Light-Chain-Enhancer' Of Activated B-Cells
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NTx	Nierentransplantation
NYHA	New York Heart Association
OA	Oberarm
OP	Operation
OPCAB	Off-Pump Coronary Artery Bypass
OS	Oberschenkel
PACAB	Port-Access Coronary Artery Bypass
PAI-1	Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1
PAVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCT	Procalcitonin
pg	Picogramm
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenaktivität
p.o.	per os
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PP	Pulsdruck
pPWV	periphere Pulswellengeschwindigkeit
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PTB	N-Phenacylthiazoliumbromid
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
QF	Querfinger
RA	rechter Vorhof

RAGE	Receptor For Advanced Glycation Endproducts
Ras	Rat Sarcoma
REHA	Rehabilitation
RIMA	Arteria mammaria interna dextra
RV	rechter Ventrikel
s	Sekunden
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SAF	Skin Autofluorescence
SD	Standardabweichung
SR	Sinusrhythmus
systol.	systolisch
Tab.	Tabelle
TEE	transösophageale Echokardiographie
TGF- β	Transforming-Growth-Factor- β
TIA	transischämische Attacke
TK	Thrombozytenkonzentrat
TM	Trademark
TNF-a	Tumor-Necrosis-Factor-alpha
Tpt	Terapartikel
TT	Transitzeit
TTE	transthorakale Echokardiographie
TZ	Thrombinzeit
U	Units
u.a.	und andere
V.	Vena
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VHF	Vorhofflimmern
VT	ventrikuläre Tachykardie
w	weiblich
WHO	World Health Organization
WHST	Wundheilungsstörung

z.B. zum Beispiel
Z.n. Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

Die koronare Herzkrankheit (Synonyme: chronisch ischämische Herzkrankheit, Koronarsklerose, KHK) ist seit vielen Jahren die häufigste Todesursache in Deutschland [1] und den führenden Industrienationen [2]. In Deutschland starben 2012 mehr als 71.000 Menschen, weltweit 2011 mehr als sieben Millionen Menschen an dieser Erkrankung [1, 2] (Abb.1). Laut Schätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) könnten es 2030 bereits 9,5 Millionen Menschen sein, die jährlich an den Folgen der KHK versterben.

Definiert ist die koronare Herzkrankheit als die Manifestation der Arteriosklerose in den Koronararterien, wobei es bedingt durch flusslimitierende Stenosen zur Koronarinsuffizienz mit einem Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot im Myokard kommt [3].

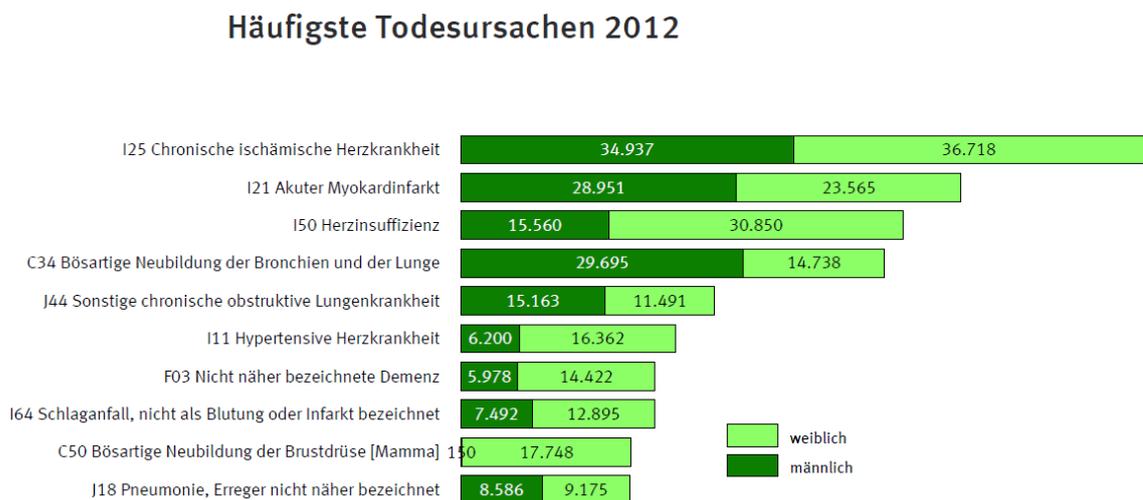


Abb.1 Todesursachenstatistik 2012

Übersicht der häufigsten Todesursachen, entnommen aus dem Bericht des Statistischen Bundesamtes 2013 [1]

Pathophysiologisch beruht die Arteriosklerose auf einem multifaktoriellen Geschehen, welches bereits Jahre vor der Erstmanifestation einsetzt. Getriggert durch diverse Risikofaktoren (Tab.1) manifestiert sich die Arteriosklerose klinisch dabei nicht nur als KHK, sondern führt auch zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK), Schlaganfall, Niereninsuffizienz oder Aortenaneurysmen [4].

Die stufenweise Entstehung der Arteriosklerose beginnt mit der endothelialen Schädigung und folgender Dysfunktion, zum Beispiel in Form einer arteriellen Hypertension. Aufgrund dieser

hohen Drücke und der damit einhergehenden erhöhten Flussgeschwindigkeit des Blutes kommt es in der Folge zu vermehrtem Scherstress am Endothel [5-8].

Physiologischer Scherstress ist für die endotheliale Funktion aufgrund der damit verbundenen Sekretion des vasodilatativen Stickstoffoxids sowie von Wachstumsinhibitoren, Fibrinolytika und antiadhäsiven Faktoren wesentlich und unterliegt deutlichen lokalen Unterschieden. Während er in den venösen Gefäßen lediglich zwischen 1 – 6 dyn/cm² beträgt, schwankt er im arteriellen Stromgebiet zwischen 10 – 70 dyn/cm² [9, 10]. Um aufgrund wechselnder Blutflussgeschwindigkeiten im arteriellen Stromgebiet einen durchschnittlichen Scherstress von 15 – 20 dyn/cm² zu erreichen, kompensieren arterielle Gefäße erhöhte Blutdruckwerte durch Erweiterung des luminalen Radius bzw. mit luminaler Engstellung bei Hypotonie [10-13]. So kommt es bei einem Scherstress >15 dyn/cm² zu einer verminderten Expression von Vasokonstriktoren, Wachstumsfaktoren und verstärkter Expression von inflammatorischen Mediatoren, so dass in Folge das Endothel weniger vor Hypertensions-bedingten Läsionen geschützt ist [10, 14].

Noch in den 1970er Jahren verfolgte man zwei kontroverse Theorien.

Fry et al. erklärten bereits 1968 die lokale Scherstresswirkung von >400 dyn/cm² als Hauptauslöser endothelialer Dysfunktion und eine mögliche Ursache für die Entstehung von arteriosklerotischen Plaques, währenddessen Caro et al. 1971 die bis heute gültige Theorie der ursächlichen turbulenten Strömungen bei erhöhtem Scherstress aufstellten [7, 15]. So kommt es im Bereich von Gefäßbifurkationen aufgrund zunehmender arterieller Hypertonie vorrangig an der inneren Gabel zur Erhöhung bzw. an den äußeren Rändern zu einer Verminderung des Scherstress [7, 8]. Die anfänglich noch laminare Strömung kann sich jedoch bei weiterer Blutdruckerhöhung zu einer turbulenten Strömung an den äußeren Bifurkationsrändern entwickeln, welche schließlich zu enormen Reibungskräften am Endothel und somit zu Läsionen führen. So kommt es bei einem verminderten Scherstress <4 dyn/cm² und inkonstantem Blutfluss an den äußeren Rändern (bei gleichzeitig erhöhtem Scherstress an der inneren Gabel) zur Aktivierung gerinnungsaktiver, inflammatorischer, adhäsiver und gefäßproliferativer Faktoren [10, 16]. Hinzu kommt die abnehmende Sekretion von Stickstoffoxid, welche folglich eine Vasokonstriktion und Stenosierung bei zunehmender arteriosklerotischer Plaquebildung begünstigt [10].

Der endothelialen Dysfunktion folgt die Akkumulation und Oxidation von Low-Density-Lipoprotein (LDL) in der Gefäßwand. Durch Monozytenmigration in die subendotheliale Intima und Umwandlung in Makrophagen kommt es zur Phagozytose der Lipide und weiterer Akkumulation. Als Folge hiervon entstehen arteriosklerotische Plaques in der Gefäßwand. Durch die zusätzliche Produktion von inflammatorischen Zytokinen werden die Transmigration von Entzündungszellen sowie die Proliferation der glatten Muskelzellen in der Intima gefördert.

Weiterhin kommt es ebenfalls zu einer verstärkten Ablagerung von extrazellulärer Matrix, wie Kollagen und Elastin, welche die Plaquentstehung weiter forciert. Folgt nun eine Ruptur dieser Plaques, wiederum durch z.B. arterielle Hypertension beeinflusst, kann die Entwicklung der arteriosklerotischen Läsion durch Thrombusbildung und weitere inflammatorische Aktivierung kritisch verschlimmert werden [17]. Durch Abnahme des Gefäßquerschnittes kann es schlussendlich zur ischämischen Stenose bis hin zum vollständigen Verschluss des arteriellen Gefäßes mit resultierender Ischämie des versorgten Myokardareals kommen.

Die Risikofaktoren, die zur Entstehung und Verschlechterung einer Arteriosklerose führen, sind vielfältig (Tab.1).

Tab. 1 Übersicht von Risikofaktoren

Hauptrisikofaktoren	weitere Risikofaktoren
erhöhtes Low Density Lipoprotein [18-21]	atherogene Diät [20]
vermindertes High Density Lipoprotein [18, 19]	Adipositas [20]
arterieller Hypertonus [18-21]	körperliche Inaktivität [20, 21]
Diabetes mellitus Typ II [20-22]	andere Lipidstoffwechselstörungen [21]
Nikotinabusus [19, 20, 23, 24]	Inflammation [25-27]
KHK bei erstgradigen Angehörigen [28]	Thrombophilie [29]
Alter (männlich > 45 J., weiblich > 55 J.) [21, 30]	Hyperfibrinogenämie [31]
männliches Geschlecht [21, 30]	

Im Blickpunkt der Forschung steht seit einigen Jahren neben Präventionsmöglichkeiten der KHK [32, 33] auch die Abklärung weiterer ätiologischer Einflüsse dieser multifaktoriellen Erkrankung. Insbesondere die individuelle, genetische Disposition sowie Assoziationen zwischen bakteriellen und viralen Infektionen sind vermehrt in den Blickpunkt geraten.

Bereits 1964 beschrieb Rose auffällige familiäre Häufungen von koronarer Herzkrankheit und ebnete damit die Grundlage für genetische Untersuchungen zur Klärung eines individuellen, bereits zur Geburt bestehenden Risikos [34]. Neufeld und Goldbourt zeigten durch einen ausführlichen Review 1983 das unterschiedliche KHK-Risiko in Abhängigkeit der Ethnologie [35]. Jedoch dauerte es bis in die 1990er Jahre ehe die genetische Disposition als wesentlicher Forschungsschwerpunkt in der KHK Beachtung fand. 1992 konnte erstmals ein Polymorphismus bei einer Deletion des für Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) codierenden Gens beschrieben werden, welcher nachweislich für ein erhöhtes individuelles Risiko für die Entstehung einer KHK verantwortlich ist [36]. Mittlerweile konnten insgesamt 46 unterschiedliche Gen-Loci [37] und, in Verbindung mit diesen speziellen Polymorphismen und weiteren genetischen Mutationen, zahlreiche Varianten der verminderten, vermehrten oder

inadäquaten Bildung von atherogenen oder atheroprotektiven Produkten, wie dem atherogenen Lipoprotein A [38], Apolipoprotein E [39], Apolipoprotein A5 [40], der hepatischen Triglycerid-Lipase [41] oder dem Tumor-Necrosis-Factor- α (TNF- α) [42] identifiziert werden. Diese führen aufgrund entstehender Dyslipoprotein-/ Dyslipidämien oder verstärkter Inflammation zur Arteriosklerose.

Einen weiteren Ansatzpunkt zur Klärung der vielseitigen Ätiologie der KHK stellen mögliche Infektionen dar. Nachdem Fabricant et al. [43] bereits 1978 eine virusbedingte Arteriosklerose bei Hühnern beschrieben hatten, wurden in der Folge diverse Studien bei unterschiedlichsten Infektionen in Zusammenhang mit dem gehäuftem Auftreten einer KHK publiziert. Jedoch kristallisierten sich in der Folge vorrangig –zum Teil widersprüchliche- Assoziationen von bakteriellen Infektionen, wie Chlamydia pneumoniae [44, 45] und Helicobacter pylori [45, 46] sowie viralen Herpesinfektionen, wie dem Cytomegalievirus [47], mit einer KHK heraus.

Pathophysiologisch werden dabei unterschiedliche Theorien bzw. die Kombination verschiedener Theorien diskutiert. Leinonen et al. beschrieben 2000 erhöhte atherogene Serum-Triglycerid- und verminderte atheroprotektive HDL-Werte bei finnischen Männern mit einer nachgewiesenen Chlamydia-pneumoniae-Pneumonie [48]. Ähnliche Beobachtungen konnten auch bei Helicobacter pylori – Infektionen gemacht werden [49, 50]. Neben Veränderungen des Fettstoffwechsels wurden in weiteren Untersuchungen aber auch erhöhte Entzündungsparameter, wie C-reaktives Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6), und thrombogene Gerinnungsfaktoren, wie Fibrinogen, in Verbindung mit diesen Infektionen und einer KHK gefunden [44, 45, 51]. Diese könnten durch verstärkte vaskuläre Inflammation zur Arteriosklerose beitragen. Insgesamt stehen hierzu jedoch noch weiterführende Untersuchungen aus.

1.2 Advanced Glycation Endproducts (AGE)

Eine interessante Theorie in der Entstehung von kardiovaskulären Veränderungen, wie der Arteriosklerose bei koronarer Herzkrankheit, bietet die bereits 1912 von dem französischen Chemiker Louis Camille Maillard entdeckte und nach ihm benannte Maillard-Reaktion [52]. Bei dieser sehr komplexen, nicht-enzymatischen Reaktion kommt es durch Erhitzen von bestimmten Aminosäuren, wie Glycin, und reduzierenden Kohlehydraten, wie Glucose, zur Bräunung, Fluoreszenz und Quervernetzungen (sog. crosslinks). Dabei entsteht zu Beginn der Reaktion ein reversibles Intermediärprodukt (sog. Schiff'sche Base), welches sich über ein Amadori-Produkt, wie Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), hinweg zu einem irreversiblen Advanced Glycation Endproduct entwickelt [53, 54] (Abb. 2). Diese heterogene Gruppe von Molekülen kann ebenso durch die nicht-enzymatische Reaktion von reduzierten Kohlehydraten mit Lipiden

(sog. Advanced Lipid Peroxidation Endproducts) und Nucleinsäuren entstehen [55]. Bereits identifizierte AGEs sind u.a. Pentosidin, Carboxyethyllysine (CEL) und Carboxymethyllysine (CML) [56-58].

Die Bildung von AGEs kann durch hyperglykämische Zustände [59, 60] sowie durch oxidativen Stress [61, 62] begünstigt werden. Da die Ausscheidung der AGEs fast ausschließlich renal erfolgt, führt eine Nierendysfunktion zur Akkumulation von AGEs [55, 63].

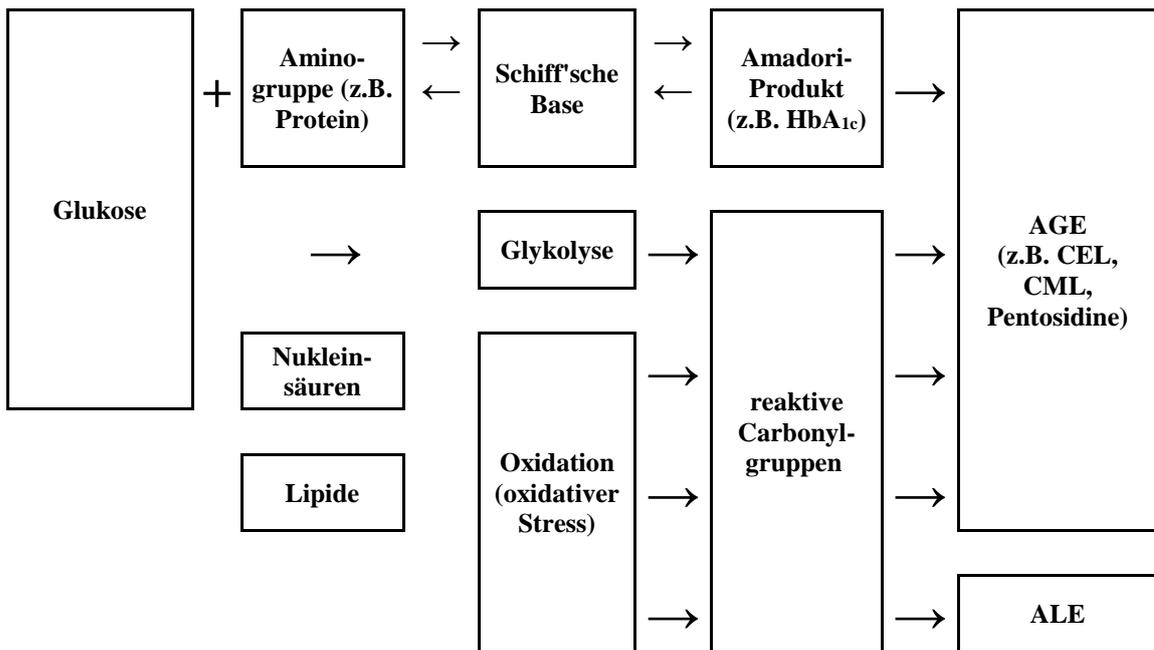


Abb. 2 Maillard-Reaktion

Vereinfachte Darstellung der Entstehung von verschiedenen Advanced Glycation Endproducts

CML: Carboxymethyllysine; CEL: Carboxyethyllysine

Pathomechanistisch kommt es durch die Bindung von AGEs an spezifische AGE-Rezeptoren (z.B. RAGE) [64, 65], so auch auf Endothelzellen und Makrophagen, zur intrazellulären Aktivierung von proinflammatorischen Signalwegen, wie Nuclear Factor 'Kappa-Light-Chain-Enhancer' of Activated B-Cells (NF-κB), mit folgender Expression von inflammatorischen Zytokinen [66] (Abb.3). Zu den typischen inflammatorischen Faktoren gehören hierbei das IL-6, TNF-α sowie das Vascular Cell Adhesion Protein 1 (VCAM-1) und weitere interzelluläre Adhäsionsproteine.

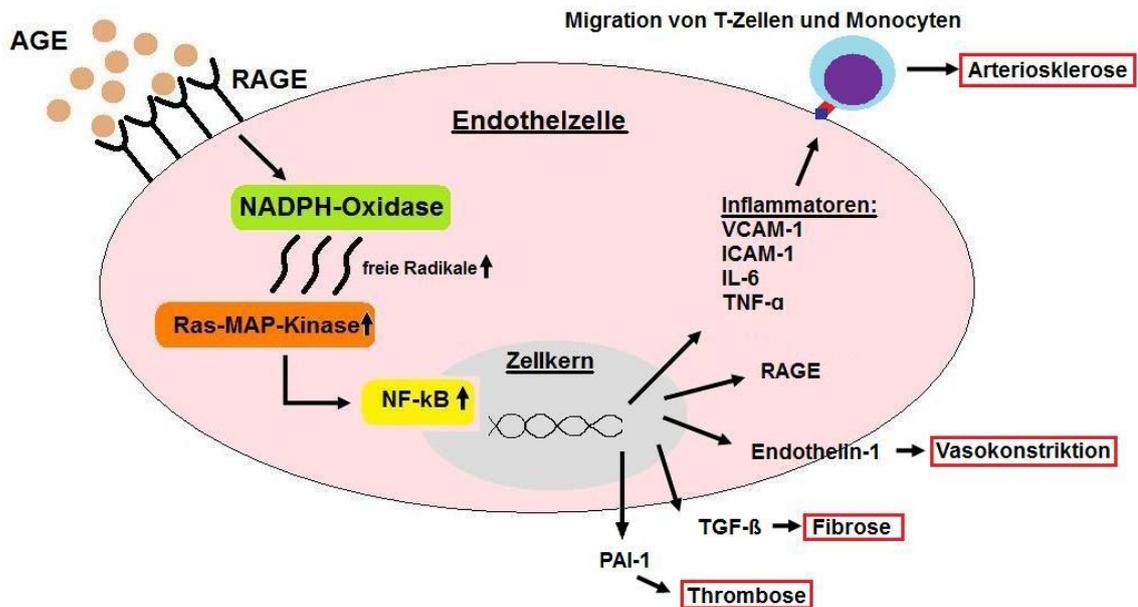


Abb.3 Signalkaskade innerhalb der Endothelzelle

Modifizierte und vereinfachte Darstellung der Aktivierung von Inflammation durch die extrazelluläre Bindung von AGEs an spezifischen Rezeptoren, nach Brownlee [67]

Ras-MAP-Kinase: Rat Sarcoma - Mitogen-Activated Protein – Kinase; ICAM: Intercellular Adhesion Molecule 1; TGF- β : Transforming-Growth-Factor- β ; PAI-1: Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1, NADPH: Nicotinamidadeninukleotidphosphat

Durch Crosslinking tragen AGEs im Falle der extrazellulären Matrix, bestehend aus Kollagen und Elastin, zudem zur Gewebsversteifung bei [55, 68]. Da in der menschlichen Haut ebenfalls altersabhängig erhöhte AGE-Ablagerungen zu finden sind [55], können diese Anreicherungen nichtinvasiv über eine AGE-typische Fluoreszenz (SAF) gemessen werden [69]. Koetsier et al. stellten 2010 hierzu nach zuvor umfangreichen Validierungen von Hautfluoreszenz mit Hautbiopsaten durch Meerwaldt et al. erste Referenzwerte vor [70, 71]. Problematisch stellt sich jedoch bisher der Vergleich zwischen verschiedenen Populationen aufgrund von ethnologischen Unterschieden in der Hautpigmentierung dar, sodass je nach ethnologischer Herkunft differenzierte Referenzwerte betrachtet werden müssen [72].

Neben der Messung der Hautfluoreszenz ist es ebenso möglich, entsprechende AGEs mittels spezifischer Antikörper *in vivo* nachzuweisen [73, 74].

In vielen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Ablagerungen von AGEs im Gewebe zum „Altern“ von Proteinen sowie der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen [75-81], Diabetes mellitus [82-85], Niereninsuffizienz [63], Morbus Alzheimer [86], Neuropathie [87], Retinopathie [88] und anderen altersassoziierten Krankheiten [89] führen.

Speziell bei Patienten mit diabetischem Stoffwechsel und Diabetes-assoziierten Spätfolgen, wie Arteriosklerose [75, 90], Nephropathie [63], Neuropathie [87] und Retinopathie [88] konnten in Studien AGE-Akkumulationen nachgewiesen werden.

Bei arteriosklerotischen Erkrankungsformen, wie der PAVK oder KHK, findet sich eine deutliche Expression von AGE-Rezeptoren in arteriosklerotischen Plaques, da AGEs durch Bindung an den Makrophagen-typischen Cluster of Differentiation 36 Rezeptor (CD-36 Rezeptor) dessen Rezeptoraktivität für LDL und somit die Schaumzellenbildung verstärken [91]. Zusätzlich wird die Aufnahme von HDL und die Abgabe von Cholesterin durch die Bindung von AGEs an Scavenger-Rezeptoren beeinflusst [92]. Mittlerweile werden spezielle AGEs, wie CML, auch als Einflussfaktor für die Vulnerabilität von arteriosklerotischen Plaques verantwortlich gemacht, wobei es aufgrund von AGEs zu inflammatorischen Prozessen mit Hypoxie innerhalb der Plaques mit konsekutiver Nekrose im Plauekern kommen soll [93].

Bei der diabetischen Nephropathie, die eine der Hauptursachen für das terminale Nierenversagen darstellt, kommt es pathophysiologisch zu einer Verdickung der glomerulären Basalmembran und damit zur Vergrößerung des Mesangiums [94]. Typischerweise treten in diesem Bereich auch verstärkt AGE-Akkumulationen auf, welche in den Mesangialzellen über NF- κ B zu einer verstärkten Expression von RAGE führen. In deren Folge kommt es zu einer verstärkten Expression von Transforming Growth Factor- β , der für Fibrosierungen und die Zunahme der extrazellulären Matrix verantwortlich gemacht wird [95]. Parallel hierzu vermittelt RAGE die Induktion von Angiotensin-II, welches neben der Zellhypertrophie auch zur verstärkten Fibronektinbildung auf Mesangialzellen führt [96]. Weiterhin tragen der durch die AGE-RAGE-Kaskade entstehende oxidative Stress und die folgende Aktivierung von proinflammatorischem NF- κ B an Podozyten durch Verlust der Haftwirkung an der glomerulären Basalmembran [97] und an Tubuluszellen der Nieren durch Umbildung zu Myofibroblasten zu einer weiteren renalen Schädigung bei [98, 99].

Im Rahmen der diabetischen Retinopathie führen die Ablagerungen von AGEs aufgrund ihrer allgemeinen Pathophysiologie, ähnlich den renalen Zellen, mit Aktivierung von inflammatorischen Zytokinen zur Dysfunktion der retinalen Perizyten bis hin zum Absterben dieser [75]. In Folge dessen führt die diabetische Retinopathie bei 60% aller Langzeit-Diabetiker zur Degeneration der Retina und Erblindung [100, 101].

Weiterhin werden AGEs, wie CML, aufgrund ihrer multiplen Einflüsse auf den menschlichen Organismus auch für die zunehmende Gebrechlichkeit und Aktivitätseinschränkungen im Alter verantwortlich gemacht [102].

1.3 Altern und arterielle Gefäßsteifigkeit

Zunehmendes Altern gilt als dominanter Risikofaktor für die Entstehung der Arteriosklerose und der damit verbundenen klinischen Folgeerkrankungen, wie der KHK, PAVK und zerebrovaskulären Ischämie [103-107]. Als Risikofaktor gilt beim Altern jedoch der entscheidende Unterschied, dass es als irreversibel und somit als nicht-modifizierbar angesehen wird [103]. Somit stellen sich im Gegensatz zu weiteren Risikofaktoren, wie dem arteriellen Hypertonus, dem Rauchen und Diabetes mellitus, scheinbar keine Interventionsmöglichkeiten dar [103].

Aufgrund des demographischen Wandels und der damit verbundenen Zunahme des Anteils älterer Menschen in der Gesellschaft sowie der Zunahme der Lebenserwartung (Tab.2) scheint das Altern einer der zukünftig wichtigsten zu untersuchenden Risikofaktoren zu sein.

Tab.2 Modifizierte Übersicht zur künftigen Entwicklung der Lebenserwartung bis 2060 aus Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes 2009 [108]

	Lebenserwartung bei Geburt in Deutschland in Lebensjahren		
	2006/2008	2060 Basisannahme	2060 starker Anstieg
Männer	77,2	85	87,7
Frauen	82,4	89,2	91,2
Differenz	5,2	4,2	3,5

Im Laufe des Alterns kommt es im Rahmen eines multifaktoriellen Geschehens zu einer Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit [109, 110].

Die arterielle Wandung, welche sich aus Intima, Media und Adventitia zusammensetzt, zeigt eine nach zentrifugal abnehmende Elastizität vorrangig in der Media durch einen abnehmenden Elastin/Kollagen-Quotienten [111]. Die Elastizität der großen, zentralgelegenen Arterien dient fast ausschließlich der Windkesselfunktion. So können die durch die pulsatile Herzfunktion erzeugten Druckschwankungen in einem möglichst gleichmäßigen Blutfluss in die Mikrozirkulation, aber auch in die Koronararterien überführt werden. Steigt jedoch der intravasale Gefäßdruck, z.B. durch eine arterielle Hypertension, so kommt es zum strukturellen Umbau der Media in den großen (elastischen) Arterien, wie der Aorta. Elastische Fasern degenerieren, vor allem mit steigendem Alter, zunehmend. Sie dünnen aus, brechen und werden durch gefäßversteifende Kollagenfasern ersetzt [112]. Ein scheinbar unaufhaltsamer Circulus vitiosus nimmt seinen Lauf. Verstärkt wird dieser auch durch die AGE vermittelten Crosslinks in den Kollagenfasern [111].

Die arterielle Steifigkeit lässt sich jedoch nicht ausschließlich durch Altern und arterielle Hypertension, sondern auch -wie bereits erwähnt- durch zunehmende AGE-Akkumulationen bei chronischer Niereninsuffizienz und Diabetes Mellitus erklären [59, 60, 63, 113-116].

1.4 Pulswellengeschwindigkeit (PWV)

Einen entscheidenden Einfluss hat die arterielle Gefäßsteifigkeit auf die Pulswellengeschwindigkeit, welche ein quantitatives Maß zur Messung dieser darstellt. Ausgehend von jeder systolischen Kontraktion des Myokards wird mithilfe der Windkesselfunktion der elastischen Arterien eine Pulswelle generiert, welche sich vom Stamm der Aorta ausgehend bis in die Peripherie ausbreitet (Abb.4a).

Diese Elastizität sowie der Durchmesser der großen Arterien und deren Aufbiegung im Gefäßbaum bestimmen schlussendlich die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulswelle. Zentrifugal nehmen die Pulsatilität sowie der systolische Blutdruck zu. Trotz des distal zunehmenden Widerstands und der distal abnehmenden Elastizität des arteriellen Systems kann durch die Windkesselfunktion der Aorta ein konstanter Druck aufrechterhalten werden. An Bifurkationen -wie der Bifurcatio aortae-, dem arteriellen Endstromgebiet und dem Kapillarnetz wird die Druckwelle jedoch wieder zentripetal reflektiert. Die Summe aller reflektierten Wellen bildet so eine der Herzaktion gegenläufige Druckwelle, die bei Gesunden noch vor Ende der Diastole und somit vor Entstehung einer neuen, originären Pulswelle auftritt (Abb. 4b). Während einer systolischen Kontraktion überlagern sich somit die originäre und die reflektierte Welle bei gesunden Patienten, wobei der Perfusionsdruck in der Diastole über längere Zeit verstärkt wird. Dabei bleibt der systolische Druck unbeeinflusst (Abb. 4c). Bei Patienten mit zunehmender Gefäßsteifigkeit beobachtet man jedoch das bereits erwähnte Phänomen der abnehmenden Elastizität des arteriellen Systems und der damit verbundenen Zunahme der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulswelle. Folglich kommt es zu einer früheren Reflektion der Pulswelle zentripetalwärts und einer früheren Überlagerung beider Wellen (Abb. 4d). Diese reflektierte Pulswelle erreicht das Herz nun nicht mehr in der Diastole, sondern bereits noch in der systolischen Herzaktion. Hierbei wird der systolische Spitzendruck je nach Grad der arteriellen Gefäßsteifigkeit und der damit verbundenen immer früheren Reflektion der originären Pulswelle augmentiert. Sichtbar wird dies durch die Ausbildung einer "Schulter" in einer Druck-Zeit-Kurve.

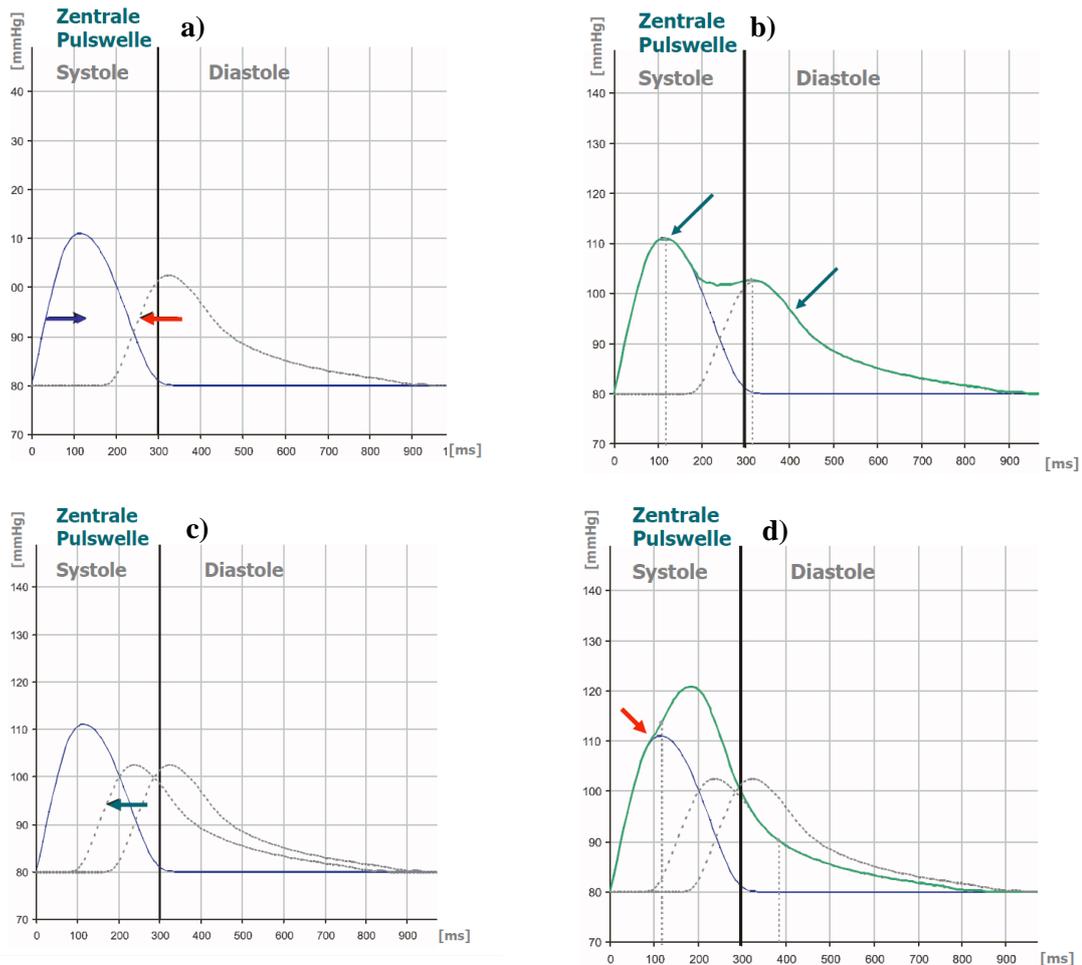


Abb.4a-d Modifizierte Darstellung von Druck-Zeit-Kurven bei zunehmender arterieller Steifigkeit, entnommen aus Skidmore Medical Limited Presentation “Vicorder© - PWV – PWA“ 2009-2011

a-d) Die blaue durchgehende Linie zeigt die originäre, die gestrichelte Linie die reflektierte und die grüne Linie die augmentierte Pulswelle. **a)** Der rote Pfeil zeigt die Richtung des Verlaufes der reflektierten Pulswelle, der blaue Pfeil die Richtung des Verlaufes der originären Pulswelle. **b)** Die grünen Pfeile zeigen die durch die Überlagerung beider Wellen entstandene Pulswelle. **c)** Der grüne Pfeil zeigt die Verschiebung des Einfalls der reflektierten Pulswellen von Beginn der frühen Diastole hin zur späten Systole. **d)** Der rote Pfeil markiert den „Schulterbereich“, welcher durch die Augmentation der überlagerten Pulswelle entsteht. [117]

Durch Bildung der Pulsdruckdifferenz aus der generierten Pulswelle im Bereich des Inflektionspunktes und der augmentierten Pulswelle lässt sich die entstandene Augmentation und Linksherzbelastung sowie der systolische Pulsdruck bestmöglich darstellen (Abb. 4e). Die Fläche zwischen generierter und augmentierter Pulswelle beschreibt dabei die Linksherzbelastung. Diese führt neben den funktionellen Veränderungen jeder Herzaktion auch zu strukturellen Veränderungen des Myokards im Sinne einer Linksherzhypertrophie und den damit erhöhten Risiken für KHK, Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod (Abb. 4f).

Verstärkt wird dieser Effekt durch die gleichzeitige Abnahme des diastolischen Pulsdrucks und der damit verbundenen verminderten koronaren Perfusion, die neben der Windkesselfunktion der Aorta ebenso von einem effizienten diastolischen Pulsdruck abhängig ist (Abb. 4g).

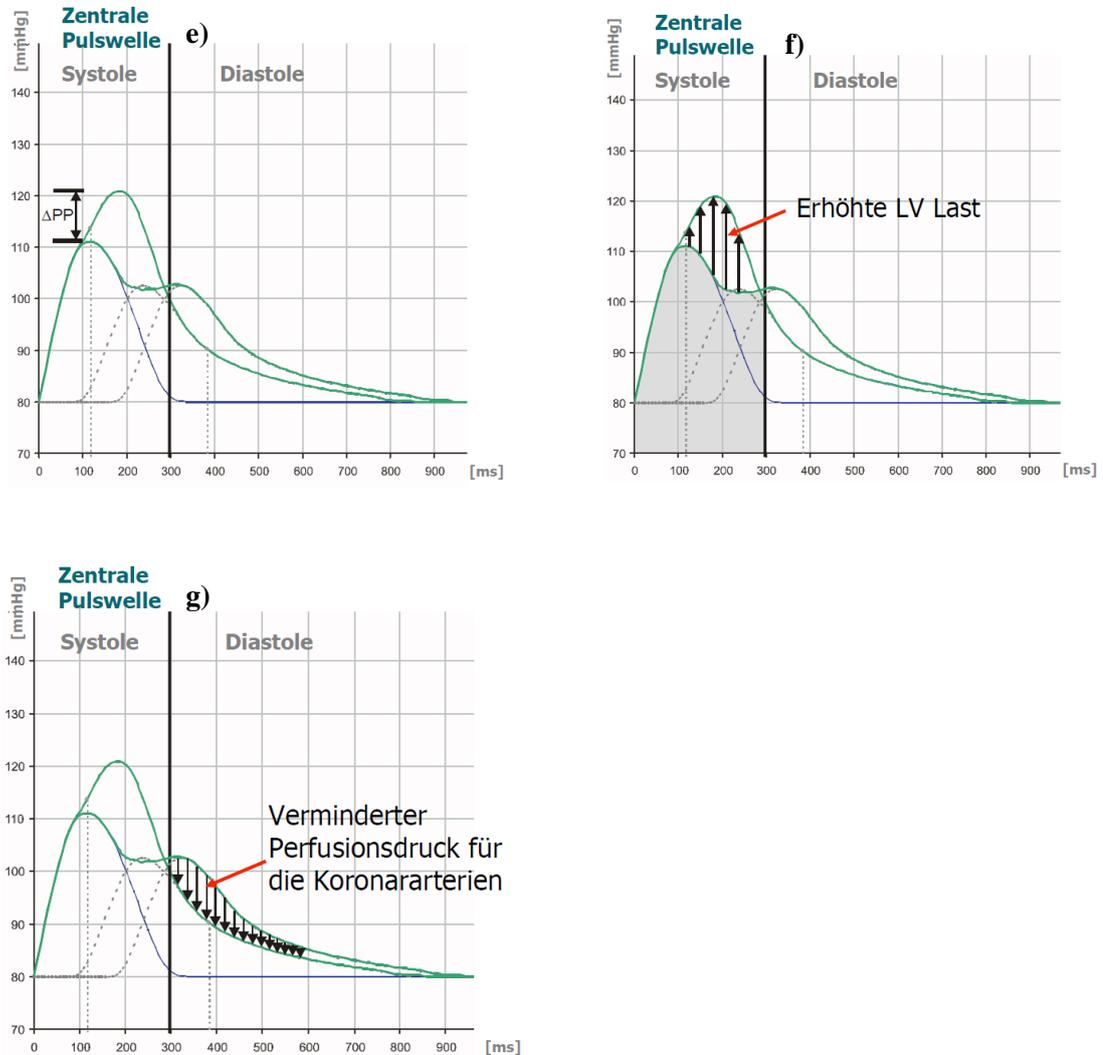


Abb.4e-g Modifizierte Darstellung von Druck-Zeit-Kurven bei zunehmender arterieller Steifigkeit. entnommen aus Skidmore Medical Limited Presentation “Vicorder© - PWV – PWA“ 2009-2011
e-g) Die grüne Linie zeigt die augmentierte Pulswelle. **e)** Dargestellt ist die Pulsdruckdifferenz (ΔPP), welche aufgrund der Augmentation durch das frühere Einfallen der reflektierten Pulswelle bei erhöhter arterieller Steifigkeit entsteht. **f-g)** Die Fläche zwischen der bei erhöhter arterieller Steifigkeit augmentierten und der bei unauffälliger arterieller Steifigkeit reflektierten Pulswelle wird mittels schwarzen Pfeilen dargestellt. Sie beschreibt bei **f)** die zusätzliche linksventrikuläre Last in der Systole und bei **g)** den verminderten Perfusionsdruck in den Koronararterien. [117]

Hlimonenko et al. sowie die Rotterdam Studie 2006 konnten bereits zeigen, dass Patienten mit koronarer Herzkrankheit als Manifestationsform der Arteriosklerose deutlich höhere

Pulswellengeschwindigkeiten aufzeigen als gesunde Probanden [118, 119]. Neben der KHK wurden aber auch bei der Herzinsuffizienz bereits Zusammenhänge mit der erhöhten aortalen Pulswellengeschwindigkeit beschrieben. Korrelationen bestehen hierbei sowohl zur echokardiographisch nachgewiesenen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) als auch zum laborchemisch nachweisbaren B-Type Natriuretic Peptide (BNP) [120-122].

1.5 Therapieoptionen der KHK und individuelles Operationsrisiko

Die Therapie soll nach der aktuellen nationalen Versorgungsleitlinie für chronische KHK vorrangig drei wesentliche Ziele erreichen. Hierzu zählt die Verbesserung einer krankheitsabhängigen Lebensqualität durch Minderung von Angina-Pectoris-Beschwerden, die Erhaltung der individuellen Belastungsfähigkeit sowie die Reduzierung und Prophylaxe KHK-assoziiierter psychischer Erkrankungen, wie Depressionen und Angststörungen. Ebenso soll durch eine effiziente KHK-Therapie die voranschreitende kardiovaskuläre Morbidität und in der Folge die allgemeine Mortalität, z.B. durch Herzinfarkte und Herzinsuffizienz, vermindert werden [123]. Als wichtige Säulen der multivariablen KHK-Therapie zählen die konservativ-medikamentöse Therapie sowie die Optionen zur Revaskularisierung mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA), Stenting oder aortokoronarer Bypassoperation mit anschließender Rehabilitation.

Zur medikamentösen Therapie zählt die seit Jahren empfohlene Thrombozytenaggregationshemmung mittels Acetylsalicylsäure bzw. bei entsprechender Unverträglichkeit mit Clopidogrel. Bei zusätzlicher Indikation zur oralen Antikoagulation können hierbei auch Kombinationstherapien zeitlich beschränkt sinnvoll sein. Weiterhin wird aufgrund von KHK-assoziierten Fettstoffwechselstörungen die Versorgung mittels Lipidsenkern, wie Statinen, empfohlen, die nachweislich die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität reduzieren [124, 125]. Zur Senkung von koexistierendem arteriellem Bluthochdruck ist sowohl für β -Rezeptorenblocker als auch ACE-Hemmer und Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten (AT-1) eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos bewiesen worden [126, 127]. Nitrate und Nitratanaloga führen nur kurzzeitig bei Angina-Pectoris-Beschwerden zur Kupierung der Akutsymptomatik. Sie können bei dauerhafter Therapie durch Gewöhnung nur bei zunehmend höherer Dosierung und damit auch zunehmend mehr Nebenwirkungen zu einer kurzfristigen Vor- und Nachlastsenkung führen, ohne die Morbidität und Mortalität zu senken [5].

Kommt es trotz medikamentöser Therapie zur weiteren Verschlechterung einer pectanginösen Beschwerdesymptomatik, ist ein invasives Vorgehen meist unvermeidlich. Hierbei dient vorrangig die Koronarangiographie als Goldstandard der KHK-Diagnostik im Rahmen der Linksherzkatheteruntersuchung zum Einstieg für weiterführende unterschiedliche

Interventionsmöglichkeiten [3]. Mittels der Koronarangiographie kann bereits seit Mitte der 1960er Jahre eine ausreichende Beurteilung der Koronararterien sowie eventuell vorhandener Stenosen, Aneurysmen oder anderer vaskulärer Abnormitäten getroffen werden.

Zur Verbesserung der myokardialen Versorgung bei chronischer KHK oder im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes stehen während der Linksherzkatheteruntersuchung zwei weiterführende Verfahren zur Verfügung. Zum einen kann im Rahmen einer PTCA durch Einführen eines Ballonkatheters eine Stenose der Koronararterien mittels eines aufblasbaren Ballons am Ende der Katheterspitze aufgesprengt und somit eine poststenotische Reperfusion erreicht werden, zum anderen kann aber auch aufgrund der Gefahr einer Restenosierung die intraluminale Anlage eines oder mehrerer Stents erfolgen. Die früher häufig genutzten Bare Metal Stents (BMS) aus reinem Metall werden heute zunehmend durch medikamentenbeschichtete, sogenannte Drug Eluting Stents (DES) abgelöst. Die Indikation für BMS steht lediglich noch bei Patienten mit geringer Compliance, vorbestehender oraler Antikoagulation oder Kontraindikationen für Acetylsalicylsäure- und/oder Clopidogrel-Therapie sowie bei Patienten mit koronarer 3-Gefäß-Erkrankung, die umgehend eine komplett operative Revaskularisation benötigen. Durch Beschichtung der Stents mittels Immunsuppressiva und Zytostatika konnte eine deutliche Verringerung der Restenosierungsraten im Vergleich zu BMS gezeigt werden [128]. Weiterhin bleibt die Möglichkeit offen, bei wiederholten Restenosierungen auch zu späteren Zeitpunkten mittels eines In-Stent-Stentings eine Bypassoperation zu umgehen. Generell gilt zudem nach einer PTCA oder einem Stenting die lebenslange Fortführung der medikamentösen KHK-Therapie und bei Anlage eines DES die duale Thrombozytenaggregationshemmung mittels Acetylsalicylsäure und Clopidogrel für 6 bis 12 Monate.

Führen auch minimalinvasive Interventionen unter maximaler medikamentöser Therapie nicht zur Besserung der Angina-Pectoris-Symptomatik oder schreitet diese bei nicht-interventionell behandelten Patienten sehr rasch voran, so stellt die Bypassoperation das Mittel zur Wahl bei der Reperfusion des Myokards dar. Weitere Indikationen zum aortokoronaren Bypass stellen 3-Gefäß-Erkrankungen mit langstreckigen und komplexen Stenosen oder eine niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion ebenso dar, wie die 2-3-Gefäß-Erkrankung bei Diabetes mellitus, Hauptstammstenosen von >50% oder auch schwere Komorbiditäten, wie Mitralklappeninsuffizienz und Vorderwandaneurysmen.

Die Daten der SYNTAX-Studie aus 2013 und der FREEDOM-Studie von 2012 konnten belegen, dass Patienten mit komplexen Mehrgefäß-Erkrankungen von einer aortokoronaren Bypassoperation (CABG) mehr profitieren, als von einer PCI [129, 130]. Da die CABG mit einer Operationsletalität von etwa 2,7% eine für den multimorbiden Patienten risikoreiche Therapieoption in der Behandlung der KHK darstellt [131], muss dem Arzt und Patienten zur

Abwägung eines operativen Vorgehens eine effiziente, individuelle Risikoabschätzung zur Verfügung gestellt werden. Möglich ist dies seit 1999 durch die Entwicklung des European System For Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) unter Federführung von Nashef et al., welche Daten von über 19000 Bypasspatienten im Zeitraum zwischen 1995 und 1998 aus diversen europäischen Herzzentren auswerteten und durch multiple Regression und anschließende Kalibrierung ein effektives Score-System erschaffen haben. Durch Addition bestimmter Risikofaktoren lässt sich hiermit die 30-Tage Letalität nach herzchirurgischen Eingriffen, u.a. nach aortokoronarem Bypass und Herzklappenersatz, annähernd berechnen. Zu den eingehenden und in ihrer Schwere unterschiedlich gewichteten Risikofaktoren zählen neben Patienten-relevanten Faktoren, wie Alter, Geschlecht, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), extrakardialer Arteriopathie, neurologischen Erkrankungen, früheren kardiochirurgischen Eingriffe, Höhe des Serum-Kreatinins, aktiver Endokarditis und kritischem präoperativen Zustand auch kardiologisch-relevante Faktoren, wie instabile Angina Pectoris, linksventrikuläre Dysfunktion, frischer Myokardinfarkt, pulmonale Hypertonie sowie operationsrelevante Faktoren, wie Dringlichkeit, kombinierter kardiochirurgischer Eingriff, postinfarzielle Herzwandruptur und Eingriffe im Bereich der thorakalen Aorta. Nach Addition lässt sich jeder Patient aufgrund seines individuellen Scores in drei nach Schweregrad geordnete Gruppen einteilen (Tab.3).

Tab.3 Übersicht des erwarteten und beobachteten Risikos mittels additivem EuroSCORE nach Nashef et al. [132]

EuroSCORE	Einschätzung	Erwartetes Risiko	Beobachtetes Risiko
≤ 2 Punkte	Niedriges Risiko	1,27 – 1,29%	0,56 – 1,10%
3 – 5 Punkte	Mittlere Risiko	2,90 – 2,94%	2,62 – 3,51%
≥ 6 Punkte	Hohes Risiko	10,93 – 11,54%	10,25 – 12,16%

2002 erfolgte durch die weitere Datensammlung und dem besseren Vergleich des erwarteten und beobachteten Risikos eine erste Kalibrierung des EuroSCOREs sowie eine Anpassung der Schwere jedes Risikofaktors durch logistische Regression. Roques et al. verfolgten hiermit vorrangig das Ziel, speziell für die Patienten mit hohem Risiko eine effektivere Prognose präoperativ stellen zu können [133].

Diese Risikoadjustierung konnte fortan unter Nutzung der gleichen Risikofaktoren, wie beim additiven EuroSCORE, deutlich genauer die 30-Tage-Letalität nach einem herzchirurgischem Eingriff vorhersagen.

Aufgrund des schnellen medizinischen und medizintechnischen Fortschritts konnte die herzchirurgische Mortalität innerhalb der letzten 15 Jahre auch in den Hoch-Risiko-Gruppen deutlich gesenkt werden, sodass trotz Anpassung des EuroSCOREs 2003 die Differenz

zwischen erwartetem und beobachtetem Risiko in einigen Untersuchungen der letzten Jahre zunahm [134]. Folge hiervon waren zunehmend falsch-hohe Risikoeinschätzungen und somit gehäufte Entscheidungen gegen ein operatives Vorgehen bei eigentlich OP-fähigen Patienten. Diesbezüglich erfolgte 2012 mit dem EuroSCORE II ein verstärktes Update der Risikoadjustierung. Nashef et al. nutzten hierzu weitere 22000 Patientendaten aus einem 12-wöchigen Zeitraum im Jahre 2010. Im Unterschied zum erstpubliziertem EuroSCORE wurden diesmal vermehrt Daten nicht-europäischer Herzzentren, wie aus den USA, Indien und einigen südamerikanischen Staaten, genutzt. Ebenfalls wurden einige Risikofaktoren nach Schwere modifiziert und mit dem Diabetes mellitus die Bewertung des individuellen Risikos erweitert, sodass mit dem EuroSCORE II aktuell das zu erwartende und das beobachtete Risiko sich weiter annähern. In den nächsten Jahren wird eine weitere Anpassung und Aktualisierung des Scoringsystems notwendig sein, um die Differenz des mathematischen und tatsächlichen Risikos weiterhin niedrig zu halten.

2 Zielstellung

Mittels dieser Arbeit sollte das Ziel verfolgt werden, den Einfluss der Advanced Glycation Endproducts in der Entwicklung der arteriellen Steifigkeit bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit durch Messung der aortalen (aPWV) und peripheren (pPWV) Pulswellengeschwindigkeit zu verifizieren.

Weiterhin sollte aufgrund der Umstände der Messung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit (Cuff am Hals) mit der Messung der peripheren Pulswellengeschwindigkeit eine Alternative aufgezeigt werden, mit der gleiche Ergebnisse für die Bewertung der arteriellen Gefäßsteifigkeit evaluiert werden könnten.

3 Materialien und Methoden

3.1 Untersuchungsgruppen

3.1.1 Patientengruppe

Als Grundlage der Untersuchungen wurden bei 117 männlichen Patienten mit KHK der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie Halle (Saale) sowohl die aortale sowie die periphere Pulswellengeschwindigkeit und die SAF gemessen. Zudem erfolgte eine Pulswellenanalyse. Für jeden Patienten wurde ein 15-seitiger Anamnese- und Befundbogen angelegt, welcher vor Beginn der Messungen ausgefüllt wurde. Eingeschlossen wurden unter Berücksichtigung der Einschluss- sowie der Ausschlusskriterien 108 Patienten (Tab.4). Diese wurden im Zeitraum zwischen Januar 2011 und August 2011 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie Halle (Saale) stationär aufgenommen und aufgrund ihrer koronaren Herzerkrankung elektiv mit einer aortokoronaren Bypassoperation versorgt. Neun Patienten wurden ausgeschlossen, wobei ein Patient präoperativ verstarb und fünf Patienten eine Kombinations-OP erhielten. Bei einem Patienten konnten die PWV-Werte aufgrund technischer Probleme nicht ermittelt werden. Weiterhin wurden zwei Patienten ausgeschlossen, bei denen das OP-Risiko aufgrund ihrer Morbidität als zu hoch eingeschätzt wurde, sodass hier keine OP stattfand. Alle teilnehmenden Patienten wurden über die Untersuchung und den derzeitigen wissenschaftlichen Stand aufgeklärt und erklärten hierzu ihr schriftliches Einverständnis.

Tab.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter > 18 Jahre	Notfalleingriff
Erste OP am Herzen	Revisions-OP
Elektive oder dringliche Indikation	Kombinations-OP
Männlich	Herzklappen-OP
Koronarangiographisch gesicherte KHK	Mangelnde Einverständnissfähigkeit

3.1.2 Kontrollgruppe

Neben der Patientengruppe wurden ebenso 31 relativ gesunde Männer im Alter zwischen 25 und 78 Jahren getestet, um in der Folge einen Vergleich der Untersuchungswerte beider Gruppen durchzuführen und hierzu Schlussfolgerungen treffen zu können. Die Auswahl dieser Kontrollgruppe erfolgte im Rahmen der „Langen Nacht der Wissenschaften 2011“. Bei diesen Kontrollprobanden wurden ebenso die aortale und periphere Pulswellengeschwindigkeit sowie die SAF gemessen. Weiterhin wurde für alle teilnehmenden Kontrollprobanden ein gekürzter Anamnesebogen angelegt.

3.2 Fragebögen

3.2.1 Patientenfragebogen

Für eine übersichtliche Anamnese- und Befunderhebung wurde ein 15-seitiger, einheitlicher Fragebogen für die Patientengruppe angelegt. Die Datenerhebung hierzu erfolgte durch Befragung und Untersuchung der Patienten vor Beginn der Messungen, durch bereitgestellte Arztbriefe und Befunde sowie durch Analyse der im Intranet des Universitätsklinikums Halle (Saale) bereitgestellten Labor – und Operationsdaten der Software Orbis© und Qims©.

Damit es aufgrund der Seitenanzahl auch in Hinblick auf die Menge der Patienten zu keinen Verwechslungen bei der Auswertung der Fragebögen kam, wurde jede Fragebogenseite mit den ersten beiden Namensinitialen beschriftet.

Eingeleitet wurde der Fragebogen mit demographischen Angaben, wie dem Geburtsdatum, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, BMI sowie Fragen zu Krankenhausaufenthalten, Gewichts- und Appetitverhalten der letzten 12 Monate, Sportverhalten und dem sozialem Umfeld. Der in der Folge aus den demographischen und klinischen Daten ermittelte additive/logistische EuroSCORE und EuroSCORE II wurde ebenso auf der einleitenden Fragebogenseite notiert.

Anschließend folgten die Protokollseiten zur Dokumentation der Messung der SAF sowie der aortalen und peripheren Pulsgeschwindigkeit und weiteren klinischen Parametern, wie Blutdruck, Herzfrequenz und Herzrhythmus. Weiterführend wurden anamnestische Fragen zu Synkopen, kardialer Dekompensation, Reanimation, arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Fettstoffwechselstörungen, Leberzirrhose, Rauchen, COPD, PAVK, peripherer Gefäß-OPs, zerebralen Gefäßerkrankungen und Immunsuppression gestellt (Tab.5).

Tab. 5 Übersicht der Definitionen von ausgewählten im Fragebogen erhobenen Erkrankungen

Erkrankung	Definition
Synkope	Definiert als plötzlich einsetzender, spontan reversibler Bewusstseins- und Tonusverlust infolge zerebraler Minderperfusion mit oder ohne Hinstürzen wurde ein Patient als erkrankt angesehen, wenn er mindestens ein solches Ereignis anamnestisch angeben konnte [135].
Arterieller Hypertonus	Definiert nach WHO als chronische Erhöhung der arteriellen Blutdrucks ≥ 140 mm Hg systolisch und/oder >90 mm Hg diastolisch wurde ein Patienten als erkrankt angesehen, wenn er diese Kriterien erfüllte oder anamnestisch einen arteriellen Hypertonus angab und eine medikamentöse, antihypertensive Therapie erhielt [136].
Diabetes Mellitus	Definiert als Stoffwechselstörung mit chronischer Hyperglykämie bei persistierender Insulinsekretionsstörung und/oder gestörter Insulinwirkung wurde ein Patient als erkrankt angesehen, wenn er anamnestisch einen Diabetes Mellitus angab, welcher diätetisch, mit oraler Medikation, Insulintherapie oder kombinierter Insulin- und oraler Medikation geführt wurde [137].
(chronische) Niereninsuffizienz	Definiert als seit drei Monaten oder länger bestehende Nierenschädigung oder eine glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min/1,73 m ² wurde ein Patient als erkrankt angesehen, wenn der er anamnestisch eine chronische Niereninsuffizienz, eine Dialysetherapie oder den Z.n. Nierentransplantation angab [138].
Fettstoffwechsel- störungen	Definiert als Normabweichungen der Synthese und des Katabolismus von Lipiden, die im Blut zu Veränderungen der Lipidkonzentration, der Lipoproteinzusammensetzung und / oder dem Lipoproteinmuster führen, wurde ein Patient als erkrankt angesehen, wenn er anamnestisch eine Fettstoffwechselstörung sowie eine medikamentöse Therapie (z.B. mit Statinen) angab [139].
Leberzirrhose	Definiert als Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur der Leber mit entzündlicher Fibrose und folgender Leberinsuffizienz, portalen Hypertension und Bildung intrahepatischer porto-systemischer Shunts wurde ein Patient als erkrankt angesehen, wenn er anamnestisch eine Leberzirrhose angab [140].
COPD	Definiert als irreversible Atemwegsobstruktion mit einem verminderten Verhältnis des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV1) zur forcierten Vitalkapazität (FVC) wurde ein Patientin als erkrankt angesehen, wenn er anamnestisch eine COPD \geq GOLD Stadium II angab und / oder eine medikamentöse Therapie erhielt [141].

Fortsetzung Tab. 5 Übersicht der Definitionen von ausgewählten im Fragebogen erhobenen Erkrankungen

Erkrankung	Definition
PAVK	Definiert als chronische Einschränkung der Durchblutung der die Extremitäten versorgenden Arterien bzw. seltener der Aorta wurde ein Patient als erkrankt angesehen, wenn er anamnestisch eine PAVK \geq Stadium II nach Fontaine angab [142].
Immundefizienz	Definiert als dauerhafte Suppression einer Immunantwort (z.B. bei Z.n. Transplantation) durch Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten (Steroide, Zytostatika, u.a.) oder durch Vorliegen einer immunsupprimierenden Erkrankung (z.B. HIV-Infektion, u.a.) wurde der Patient als erkrankt angesehen, sofern er diesbezüglich aus der eigenen Anamnese Angaben machte und / oder eine immunsupprimierende Medikation erhielt.
Vor-Infarkte (Myokardinfarkte)	Definiert als der Anstieg und / oder Abfall eines kardialen Biomarkers (am ehesten kardiales Troponin) über den Grenzwert hinaus sowie eines der folgenden Kriterien: 1.Symptom einer myokardialen Ischämie, 2.neue ST-Strecken-T-Wellen-Veränderung, 3.neuer Linksschenkelblock, 4.Entstehung einer pathologischen Q-Zacke im EKG, 5.Hinweis auf einen neu aufgetretenen Verlust von vitalem Myokardgewebe oder Kinetikstörungen in der Bildgebung, 6.Nachweis eines intrakoronaren Thrombus durch Koronarangiographie, wurde der Patient als erkrankt angesehen, wenn er anamnestisch einen Herzinfarkt angab oder diesbezüglich Vorbefunde vorgelegen haben [143].

Zudem wurden Angaben zu vorhergehenden Herzinfarkten, NYHA- und CSS-Stadien, koronaren Gefäßverschlüssen, linksventrikulärer Ejektionsfraktion sowie früheren PTCA's, Stentimplantationen, Herzklappenvitien, Herzschrittmachern, Defibrillatoren und biventrikulären Unterstützungssystemen beantwortet. Ebenso wurden alle Patientenspezifischen Medikamente notiert.

Nach Abschluss der Anamnesedaten wurde der Fragebogen durch die Eruiierung von wichtigen Laborparametern, wie dem Blutbild, Gerinnungsmarkern, Herzinsuffizienz- und koronarischämisch-spezifischen Markern, wie BNP und Troponin, sowie Markern der Niereninsuffizienz, Leberwerten, Fettstoffwechsel- und Inflammationsmarkern fortgesetzt. Diese Werte wurden dabei sowohl zur Aufnahme des Patienten, am 1.postoperativen Tag sowie zur Entlassung des Patienten bestimmt und notiert. Weiterhin erfolgte die Dokumentation einer prä- und postoperativen Blutgasanalyse sowie die Erfassung aller OP-relevanten Daten, wie der OP-Dauer, Bypass- und Ischämiezeit, OP-Technik und -Dringlichkeit, tiefster

Körperkerntemperatur, kompletter Revaskularisation, Anzahl und Auswahl peripherer Anastomosen sowie weiterer intraoperativer Maßnahmen, wie Ablation und Klappeninspektion. Postoperativ wurden weitere Maßnahmen zum Erhalt einer stabilen Kreislauffunktion, wie Herzunterstützungssysteme, Transfusion von Blutbestandteilen oder die Gabe von Katecholaminen erfasst. Zum Entlassungszeitpunkt erfolgte schlussendlich die Evaluation von Outcome-Parametern. Hierzu zählen insbesondere die zu den Major Adverse Cardiac And Cerebrovascular Events (MACCE) zählenden Ereignisse, wie post-/perioperativer Herzinfarkt, postoperatives Low Cardiac Output Syndrome, ventrikuläre Tachykardie, Angina Pectoris, erneute Revaskularisationsmaßnahmen, kardiale Dekompensation, peripheres Kreislaufversagen oder auch Schlaganfall (Tab.6). Weiterhin wurden auch Non-MACCE Events, wie Rethorakotomie wegen Blutung, postoperatives Vorhofflimmern/-flattern, Kardioversion, postoperativ notwendige Schrittmacherimplantation, Reanimation, Durchgangssyndrom, respiratorische Insuffizienz über 24 Stunden und daraus resultierende notwendige Reintubation mit Erfassung der Beatmungstunden, Pneumonie, akute Niereninsuffizienz mit gegebenenfalls Dialyse und Dialysedauer, Leberversagen, Sepsis, Multiorganversagen, Wundheilungsstörungen und Tod sowie dessen Ursache dokumentiert (Tab.7). Abschließend erfolgte noch die Erfassung der Liegedauer (Anhang 1).

Tab.6 Übersicht der Definitionen von ausgewählten MACCE-Ereignissen

Erkrankung	Definition
Postoperative Low Cardiac Output Syndrome	Notwendigkeit einer postoperativen Anlage einer intraaortalen Ballonpumpe oder der Gabe von inotropischen Substanzen über ≥ 30 min zur Stabilisierung eines systolischen Blutdrucks > 90 mm Hg und eines Herzindex $> 2,2$ l/min*m ² [144]
Angina pectoris	Anfallsartiges Druck-/Engegefühl sowie meist retrosternal lokalisierter Schmerz, welcher bis in den linken Arm, Hals, Unterkiefer und Rücken ausstrahlen kann [145]
Kardiale Dekompensation (Synonym: akute Herzinsuffizienz)	Systolische oder diastolische kardiale Dysfunktion mit Arrhythmie oder Missverhältnis von Vor- und Nachlast [146]
Peripheres Kreislaufversagen (Synonym: Schock)	Kreislaufzentralisation aufgrund eines Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und -Verbrauch [147]
Schlaganfall	Akut oder subakut auftretende Hirndurchblutungsstörung mit reversiblen oder irreversiblen neurologischen Defiziten [148]

Tab.7 Übersicht der Definitionen von ausgewählten Non-MACCE-Ereignissen

Erkrankung	Definition
Durchgangssyndrom (Synonym: postoperatives Delir)	Postoperative Störung des Bewusstseins, der Kognition, der Psychomotorik, des Schlaf-Wach-Zyklus und der Affektivität [149]
Akute respiratorische Insuffizienz	Störung des pulmonalen Gasaustausches mit pathologischer Abweichung der Blutgaswerte [150]
(postoperative) Pneumonie	Postoperativ aufgetretene, akute Infektion des Lungenparenchyms mit Bakterien, Viren oder Pilzen
Akute Niereninsuffizienz	Akuter Abfall der glomerulären Filtrationsrate mit einhergehender Akkumulation harnpflichtiger Substanzen [151]
(Akutes) Leberversagen	Mit hepatischer Enzephalopathie einhergehende schwere Leberfunktionsstörung, welche nicht auf einer chronischen Lebererkrankung beruht [152]
Sepsis	Auf einer schweren Infektion beruhende Systemerkrankung mit Tachypnoe, Tachykardie, Leukozytose/Leukopenie und/oder Fieber/Hypothermie [153]
Multiorganversagen	Dynamisches auf einer Infektion, Trauma, Schock oder Operation begründetes Geschehen mit Versagen von zwei oder mehr Organen/Organsystemen zeitgleich oder nacheinander [154]

3.2.2 Kontrollprobandenfragebogen

Um anamnestische Angaben der Patientengruppe mit relativ gesunden Probanden vergleichen zu können, wurde zusammen mit den Kontrollprobanden ein gekürzter Fragebogen erarbeitet. Das Vorgehen gestaltete sich gleich zur Patientengruppe, sodass in Hinblick auf die Gefahr einer Verwechslung jede Fragebogenseite jeweils mit den ersten beiden Initialen des teilnehmenden Probanden beschriftet wurde. Anschließend erfolgten Fragen zu demographischen Angaben, wie Geburtsdatum, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, BMI sowie Fragen zu Krankenhausaufenthalt, Gewichts- und Appetitverhalten der letzten zwölf Monate, Sportverhalten und dem sozialem Umfeld. Anschließend folgten die Protokollseiten zur Dokumentation der Messung der SAF sowie der aortalen und peripheren Pulsgeschwindigkeit und weiteren klinischen Parametern, wie Blutdruck, Herzfrequenz und Herzrhythmus. Weiterführend wurden anamnestische Angaben zu Synkopen, kardialer Dekompensation, Reanimation, arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Fettstoffwechselstörungen, Leberzirrhose, Rauchen, COPD, PAVK, peripherer Gefäß-OPs, zerebralen Gefäßerkrankungen und Immunsuppression gestellt. Zudem wurden Angaben zu

vorhergehenden Herzinfarkten, NYHA- und CSS-Stadien, koronaren Gefäßverschlüssen, früheren PTCA's, Stentimplantationen, Herzklappenvitien, Herzschrittmachern, Defibrillatoren und biventrikulären Unterstützungssystemen erfasst. Ebenso wurden die Medikamente notiert, die von den Probanden eingenommen worden.

3.3 Geräte

3.3.1 AGE Reader SU™

Zur nicht-invasiven Messung der SAF bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurde der AGE Reader SU™ der Firma DiagnOptics (Groningen, Niederlande) genutzt. Der AGE Reader SU™ wurde durch Vergleiche mit den als Goldstandard geltenden invasiven Hautbiopsien validiert und konnte seinen Nutzen bereits in vielfältigen klinischen Studien zum Diabetes mellitus, Herzversagen und Niereninsuffizienz unter Beweis stellen [69, 71, 155-158].

Das seit 2006 auf dem internationalen Markt erhältliche Messgerät nutzt zur Messung der AGEs die Autofluoreszenz der Haut. Hierfür beleuchtet der AGE Reader SU™ mit einer emittierenden Lichtquelle im Bereich einer Wellenlänge von 300 nm bis 420 nm eine Hautoberfläche von 1 cm², welche vor Umgebungslicht geschützt ist. Dabei wird nur das im Bereich von 300 nm bis 600 nm von der Haut reflektierte Licht mittels eines Spektrometers gemessen. Die Autofluoreszenz wird schließlich durch Dividieren der durchschnittlich emittierten Lichtintensität im Bereich von 420 nm bis 600 nm und der durchschnittlichen Lichtintensität im Bereich 300 nm bis 420 nm errechnet [159].

Dabei zeigten wiederholte Messungen des AGE Reader SU™ am selben Tag in Kontrollprobanden und Diabetes-Patienten einen Altmann-Fehler von 5,03%. Intraindividuelle saisonale Unterschiede bei Kontrollprobanden und Diabetes-Patienten zeigten einen Altmann-Fehler von 5,87% [71].

Alle Messungen am Probanden wurden bei Raumtemperatur in einer halbdunklen Umgebung durchgeführt. Um den Probanden eine angenehme Position für die Messung zu bieten, wurden diese im Sitzen auf einem Stuhl oder am Krankenbett vorgenommen. Zu Beginn der Messung legte der Proband den ausgewählten Unterarm mit der Unterseite auf die Auflagefläche des AGE Readers SU™ (Abb. 5).

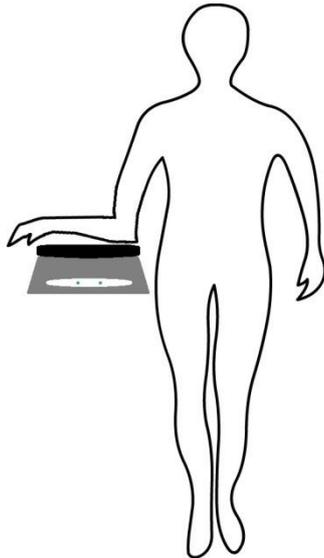


Abb.5 Messung der AGEs

Dargestellt ist die Platzierung des Unterarms des Probanden auf dem AGE Reader SU™.

Nach Kontrollmessungen mit einer verdunkelten Lichtquelle, wurde die Autofluoreszenz der Haut dreimal über jeweils 10 s an der volaren Unterarmseite gemessen (ca. 10 cm vom Ellenbogen entfernt). Hierbei wurde vor allem darauf geachtet, dass die Haut des Patienten nicht frisch eingecremt oder allgemein mit Selbstbräuner versehen war und sich im Bereich des Messfeldes keine Hautabnormalitäten, wie sichtbare Gefäße, Narben, Lichenifikationen, Tätowierungen, Verbände oder große Nävi und starke Behaarung befanden. Zusätzlich musste Sorge getragen werden, dass die volare Unterarmseite das 1 cm² große Untersuchungsfenster in der Auflagefläche vollständig bedeckte. Für die Messung war es schlussendlich nicht relevant, ob der linke oder rechte Unterarm genutzt wurde.

Nach Abschluss der drei Messungen wurde durch Mittelwerterrechnung der dem Probanden zugehörige SAF-Wert in einer Vergleichskurve als Wert in Arbitrary Units (AU) angegeben (Abb.6) und ins Protokoll übertragen.

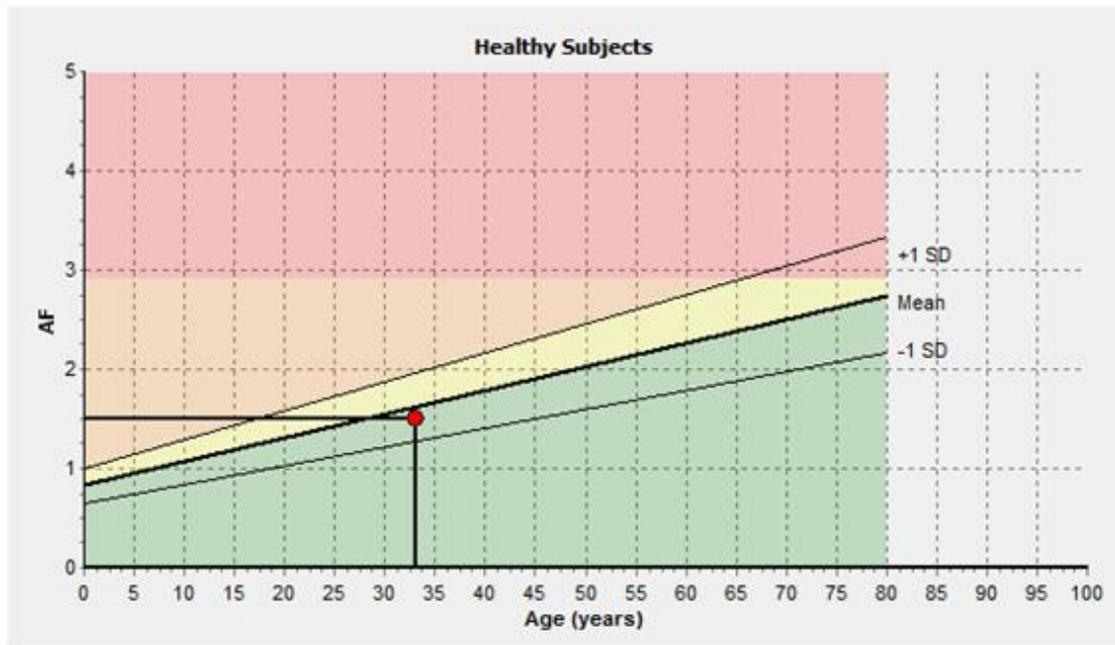


Abb. 6 Beispielwert mit Vergleichskurve,

entnommen aus Koetsier, M., et al. "Reference values of skin autofluorescence" 2010

Die Abbildung zeigt die Wiedergabe des gemessenen AGE-Wertes (roter Punkt) und dessen Einordnung in den hierzu passenden Referenzbereich und der Risikogruppe basierend auf den Daten von Koetsier et al. [70]. **Grün:** Normalkollektiv ohne kardiovaskuläres Risiko; **Gelb:** Risikokollektiv I mit leicht erhöhtem kardiovaskulärem Risiko; **Orange:** Risikokollektiv II mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko; **Rot:** Risikokollektiv III mit deutlich erhöhtem kardiovaskulärem Risiko; **SD:** Standardabweichung; **Mean:** Mittelwert

3.3.2 Vicorder©

Zur Ermittlung der arteriellen Steifigkeit gilt die nicht-invasive Messung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit seit Jahren als Goldstandard [160, 161].

Aus diesem Grund wurde zur Messung der aortalen (carotidofemoralen) und peripheren (brachiofemoralen) Pulswellengeschwindigkeit sowie zur Pulswellenanalyse der Vicorder© der Firma SMT medical GmbH & Co. Würzburg genutzt (Abb.7).

Die Messung der peripheren Pulswellengeschwindigkeit diente zur Evaluierung einer eventuellen Alternativvariante zur aortalen Pulswellengeschwindigkeit, wie sie bisher nur einmalig beschrieben wurde [162].



Abb.7 Vicorder©,

entnommen aus Skidmore Medical Limited Presentation “Vicorder© - PWV – PWA“ 2009-2011

Dargestellt ist im linken Bild der Vicorder© als externes aber mit dem Laptop und der dazugehörigen Software verbundenes Steuergerät. Rechts sieht man den Vicorder© nach Anschluss der notwendigen Manschetten [117].

In zahlreichen Studien konnte der Vicorder© validiert [163-166] und zudem verdeutlicht werden, dass die bei gesunden Kindern und Erwachsenen mittels des oszillometrischen Vicorders© durchgeführten PWV-Messungen in einer guten Übereinstimmung mit den Ergebnissen der konventionellen tonometrischen Messungen mittels SphygmoCor© stehen, welcher häufig für die PWV-Messung genutzt wird [164, 167]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass der Vicorder© aufgrund der exzellenten Wiederholbarkeit und Einfachheit der Messung vor allem für große multizentrische Studien zur Messung der PWV bei Kindern und Erwachsenen gut einsetzbar ist [164].

Als Referenzwerte für die aortale Pulswellengeschwindigkeit wurden die Daten von 'The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration 2010 sowie die für den Vicorder© validierten Daten von Müller et al. aus dem Jahr 2013 genutzt [5, 168] (Tab.8).

Tab.8 Modifizierte Paralleldarstellung der durchschnittlichen aortalen PWV-Werte

	The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. 2010 [168]	Müller et al. 2013 [169]
Alter	Mittelwert (m/s) ± 2 SD	Mittelwert (m/s) ± SD
< 12 Jahre	6,2 (4,7-7,6)	4.5±0.5
12 – 15 Jahre		5.1±0.6
16 – 19 Jahre		5.6±0.6
20 – 29 Jahre		5.8±0.7
30 – 39 Jahre	6,5 (3,8-9,2)	6.5±0.6
40 – 49 Jahre	7,2 (4,6-9,8)	7.1±0.9
50 – 59 Jahre	8,3 (4,5-12,1)	7.9±1.1
60 – 69 Jahre	10,3 (5,5-15,0)	8.2±1.2
≥ 70 Jahre	10,9 (5,5-16,3)	

Der Vicorder© kann die Pulswellengeschwindigkeit allein durch simultane plethysmographische und oszillometrische Aufzeichnung zweier differenter Pulswellen (carotido-femoral oder brachial-femoral) errechnen. Hierzu bestimmt das Programm die Transitzeit durch Übereinanderschieben der differenten Kurven im Bereich des größten Anstiegs [117] (Abb.8).

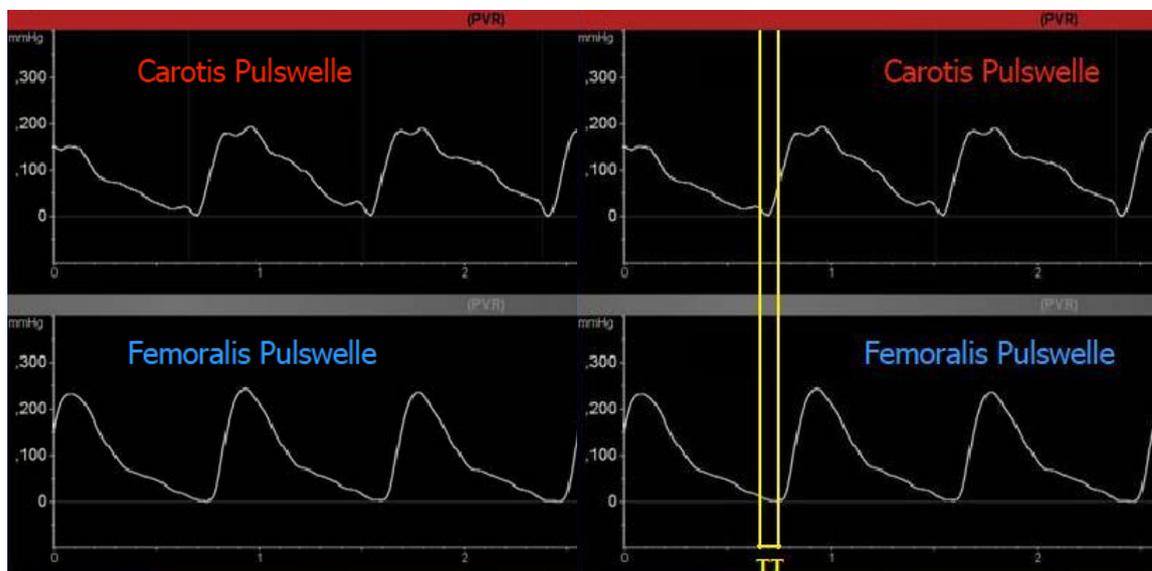


Abb.8 Beispielkurven der Messung der PWV,

entnommen aus Skidmore Medical Limited Presentation “Vicorder© - PWV – PWA“ 2009-2011

Dargestellt sind die carotidalen und femoralen Pulswellen bei der Messung der PWV mit Einzeichnung der Transitzeit (TT) [117].

Die Messung der aPWV wurde nach den Vorgaben des Vicorder© Handbuches durchgeführt [170]. Hierzu wurde dem Patient mit ca. 30° hochgelagertem Oberkörper in Rückenlage die kleine Halsmanschette mittels Klettverschluss so am Hals fixiert, dass der Sensor des aufblasbaren Cuffs direkt der rechten Arteria carotis communis auflag. Vorher wurde anhand der vorliegenden Befunde der Carotisdoppleruntersuchung ausgeschlossen, dass eine Carotisstenose der rechten A. carotis vorlag. Danach wurde die größere Manschette am rechten proximalen Oberschenkel angelegt (Abb. 9).

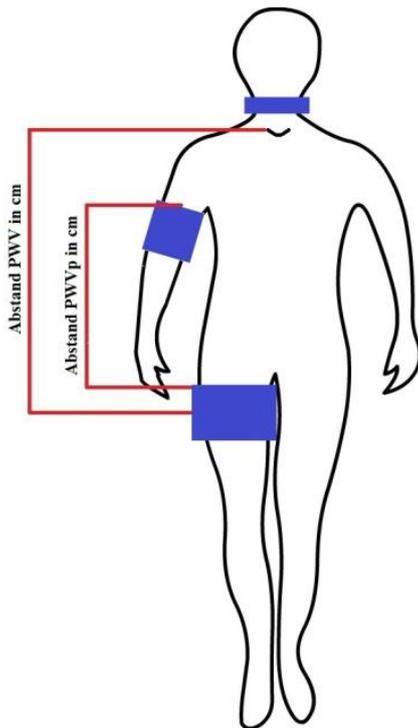


Abb. 9 Modell der Manschetteneinlage bei Messung der aPWV und pPWV

Die Manschetten zur PWV-Messung an Hals, Oberarm und Oberschenkel sind in blau dargestellt. Mittels rot sind die gemessenen Abstände zwischen den Manschetten jeweils für die aPWV und pPWV zu sehen.

Zusätzlich wurde im Anschluss geprüft, dass beide Manschetten nicht zu straff fixiert wurden. Schließlich wurden die beiden Manschetten mittels Kabel am Vicorder© angeschlossen. Hiernach erfolgte die Messung des Abstandes von der Incisura angularis sterni bis zur Hälfte der am Oberschenkel angebrachten Manschette in cm und die Übertragung des Wertes in die bereitgestellte Software. Die Ausbreitungsstrecke sollte unbedingt akkurat gemessen werden, da schon kleine Differenzen die absoluten PWV-Werte beeinflussen können [168, 171].

Allerdings gibt es bisher keinen Konsens darüber, wie die Distanz der carotidofemoralen PWV idealerweise gemessen werden soll. Einige Untersucher nutzen die direkte Distanz zwischen dem Carotis- und dem Femoralismesspunkt [115, 172] oder subtrahieren die Distanz von der Sternalgrube bis zum Carotismesspunkt von der gesamten carotidofemoralen Distanzstrecke

[173, 174]. Die jedoch bei Erwachsenen am häufigsten genutzte Methode ist die Messung der Distanz von der Sternalgrube bis zum Femoralismesspunkt [7, 169, 175-177], welche schließlich auch für Untersuchungen dieser Arbeit genutzt wurde.

All diese Methoden geben jedoch nur eine Näherung der realen Gesamtstrecke. Allerdings kann jede dieser Methoden in Interventionsstudien mit wiederholten Messungen genutzt werden, wenn die absolute Differenz nicht wichtig ist, unterschiedliche Populationen verglichen werden oder im Falle von Pooldaten, die Unterschiede zwischen diesen wesentliche Bedeutung haben [160].

Einige Untersucher haben den Wert der Standardisierung und Validierung dieser Methode zur Distanzmessung stark in den Vordergrund gerückt [168, 171, 178].

Nach einer kurzen Instruktion des Probanden, sich während der Messungen möglichst wenig zu bewegen und nicht zu sprechen, wurden die Messungen gestartet. Zu Beginn der Messungen wurden die Manschetten bis 65 mm Hg aufgeblasen. Nach Erreichen des Maximalwertes erfolgte unter Kontrolle der Pulswellenamplitude das Freezen dieser nach zehn Pulswellenkurven sowie das Ablesen und Notieren der von der Software errechneten Pulswellengeschwindigkeit. Danach wurden die Manschetten auf Eingabebefehl entlüftet. Insgesamt wurden pro Proband drei dieser Messungen hintereinander durchgeführt sowie die Werte notiert [170].

Nach Beendigung der Messungen der aortalen PWV erfolgten die Messungen zur peripheren PWV. Hierzu wurde dem Probanden die am Hals angelegte Manschette entfernt und vom Vicorder© getrennt. Anschließend erfolgte das Anlegen einer Manschette, wie sie auch am Oberschenkel des Patienten bereits anlag, proximal am rechten bzw. linken Oberarm des Probanden. Hierzu wurde die Patientenseite gewählt, bei der zuvor der höhere systolische Blutdruck gemessen wurde, um verfälschte Werte aufgrund einer Stenosierung der Arteria subclavia oder Arteria brachialis zu vermeiden. Die am rechten proximalen Oberschenkel anliegende Manschette verblieb für die weiteren Messungen, sofern auch die Oberarmmanschette rechts angelegt werden musste. Im anderen Fall musste diese entfernt und am linken Oberschenkel des Patienten angelegt werden. Die Messung der Abstandes erfolgte von der Oberkante der am Oberarm angelegten Manschette bis zur Oberkante der am Oberschenkel angelegten Manschette in cm, wobei wiederholt auf eine akkurate Messung geachtet wurde (Abb. 9). Der Wert wurde danach in die bereitgestellte Software übertragen. Die Hochlagerung des Oberkörpers von 30° in Rückenlage blieb bestehen. Wie bei den Messungen zur aortalen PWV wurden die beiden Manschetten nun zeitgleich bis auf 65 mm Hg aufgeblasen. Nach Erreichen des Maximalwertes erfolgte unter Kontrolle der Pulswellenamplitude das Freezen dieser nach zehn Pulswellenkurven sowie das Ablesen und Notieren der von der Software

errechneten Pulswellengeschwindigkeit. Danach wurden die Manschetten auf Eingabebefehl entlüftet. Insgesamt wurden pro Proband drei dieser Messungen hintereinander durchgeführt sowie die Werte notiert [170].

3.4 Statistische Analysen

3.4.1 Software

Zur statistischen Auswertung wurde die Software Predictive Analysis Software 18 © der Firma IBM für Windows 7 © genutzt. Neben deskriptiven und explorativen Verfahren zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden die Pearson-Korrelation sowie t-Tests für unabhängige Stichproben eingesetzt.

3.4.2 Pearson-Korrelation

Um die Stärke des linearen Zusammenhangs, also der Korrelation zwischen zwei quantitativen, metrischen Größen, bestimmen zu können, dient der Pearson-Korrelationskoeffizient r als dimensionsloses Maß. Die untersuchten Größen in dieser Arbeit waren dabei annähernd normalverteilt.

3.4.3 t-Test bei einer Stichprobe und für unabhängige Stichproben

Mittels des Einstichproben-t-Test kann der Mittelwert einer Variablen innerhalb einer normverteilten Stichprobe auf seine Übereinstimmung mit einem vorgegeben Referenzwert einer Population überprüft werden. Im Gegensatz hierzu werden mittels des t-Testes für unabhängige Stichproben Mittelwerte zwischen unterschiedlichen Gruppen aus einer normverteilten Stichprobe verglichen. Der Test kann dabei eine Aussage darüber treffen, ob beide Stichproben aus einer Population stammen und ein beobachteter Unterschied in den Stichprobenmitteln nur zufällig oder statistisch signifikant ist.

3.4.4 χ^2 - Vierfeldertest

Durch Anfertigung einer Kreuztabelle können sichtbare Unterschiede von verschiedenen Merkmalen in unterschiedlichen Gruppen innerhalb einer Stichprobe mittels des χ^2 -Vierfeldertestes verifiziert und somit Rückschlüsse auf die Gesamtpopulation gezogen werden.

3.4.5 Individuelles Matching

Da aufgrund des Altersunterschiedes in der Probanden- und Kontrollgruppe keine Strukturgleichheit für eine statistische Analyse herrschte, wurden –wie z.B. bei Fall-Kontroll-Studien üblich- in dieser Untersuchung insgesamt 23 mögliche, gematchte Paare gebildet. Bei den gemachten Paaren bestand dabei eine Altersungleichheit von maximal ± 1 Lebensjahr.

3.4.6 Statistische Signifikanz

Um die Pearson-Korrelation, den t-Test und χ^2 - Testes auf Signifikanz zu überprüfen, wurde in allen Testverfahren der Probability Value (p-Wert) genutzt. Mittels des p-Wertes kann die Wahrscheinlichkeit bestimmt werden, dass eine bestimmte Testgröße bei Gültigkeit der Nullhypothese mindestens dem Testwert entspricht. D.h., dass der p-Wert bei Ablehnung der Nullhypothese sehr klein ist. Für den Nachweis einer wissenschaftlich fundamentierten Signifikanz wird ein p-Wert $\leq 0,05$ als signifikant und $\leq 0,01$ als hoch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik und biometrische Analyse

4.1.1 Vergleich der aortalen PWV mit Referenzwerten

Im Vergleich mit den als Referenz genutzten Werten von Müller et al., welche den Vicorder© zur Evaluierung der aPWV bei relativ-gesunden Patienten genutzt haben, wurden im Rahmen dieser Arbeit in allen gemessenen Gruppen eine durchschnittlich höhere Pulswellengeschwindigkeit gemessen, wobei bei den über 59 Jahre alten KHK-Patienten eine um durchschnittlich 1,8 m/s aPWV gemessen wurde ($p < 0,001$) (Tab.9).

Tab.9 Vergleich der aortalen Pulswellengeschwindigkeit mit Referenzwerten mittels des t-Tests für einfache Stichproben

	Müller et al. 2013 [169]	Patienten (n=108)		t-Test
Alter	Mittelwert aPWV (m/s) ± SD	Mittelwert aPWV (m/s) ± SD		p-Wert
< 12 Jahre	4,5±0,5			
12 – 15 Jahre	5,1±0,6			
16 – 19 Jahre	5,6±0,6			
20 – 29 Jahre	5,8±0,7			
30 – 39 Jahre	6,5±0,6			
40 – 49 Jahre	7,1±0,9	8,2±1,5 (n=7)		0,09
50 – 59 Jahre	7,9±1,1	8,3±1,6 (n=19)		0,27
60 – 69 Jahre	8,2±1,2	9,3±1,8 (n=36)	10,0±2,3 (n=82)	< 0,001
≥ 70 Jahre		10,6±2,5 (n=46)		

m/s: Meter pro Sekunde; SD: Standardabweichung; n: Anzahl

4.1.2 Demographische Parameter der Patienten- und Kontrollgruppe

Die untersuchten Patienten waren zwischen 44 und 87 Jahren alt, wobei der Mittelwert bei etwa 66 Jahren (SD ±9,6) gelegen hat. Somit scheint die Auswahl der Patientengruppe mit 43 Lebensjahren Spannungsbereich als ausgewogen. Da die koronare Herzkrankheit eine Erkrankung des alten Menschen darstellt, kann man von einer repräsentativen Patientenauswahl ausgehen. Bei einem Gewicht von durchschnittlich 85,3kg (SD ±15,6) und BMI von 27,94 kg/m² (SD ± 4,39) zeigte sich ein leichtes Übergewicht der getesteten Patienten, welche zusätzlich einen Bauchumfang von 100,8 cm (SD ±12,12) aufwiesen.

Die Teilnehmer der Kontrollgruppe waren im Mittel fast zehn Jahre jünger als die Patienten ($p=0,01$), zeigten aber in der Spannweite von 53 Lebensjahren eine ähnliche ausgewogene Teilnehmerauswahl. Weiterhin zeigten sich in der Kontrollgruppe deutliche Ähnlichkeiten im Mittelwert des Gewichtes (-2,4 kg), der Körpergröße (+1 cm) und somit auch des BMI (-0,92 kg/m²). Der Bauchumfang war durchschnittlich 3,2 cm geringer als in der Patientengruppe (Tab.10).

Tab.10 Demographische Parameter der Patienten- und Kontrollgruppe

	Patientengruppe			Kontrollgruppe			p-Wert
	Min.	Max.	Mittelwert	Min.	Max.	Mittelwert	
Alter (Jahren)	44	87	65,9 ± 9,6	25	78	56,4 ± 13,6	0,01
Größe (m)	1,58	1,9	1,75 ± 0,066	1,57	1,91	1,75 ± 0,08	0,80
Gewicht (kg)	57	140	85,4 ± 15,6	57	113	83,00 ± 13,79	0,42
BMI (kg/m ²)	18,9	41	27,97 ± 4,39	19,4	32,9	27,05 ± 3,53	0,24
Bauchumfang (cm)	69	136	100,8 ± 12,12	76	119	97,6 ± 10,89	0,18

4.1.3 Begleiterkrankungen der Patienten- und Kontrollgruppe

Im Vergleich zur Patientengruppe zeigte sich in der Kontrollgruppe eine deutlich geringere Komorbidität. Bei fast allen Patienten bestanden eine bereits bekannte arterielle Hypertonie (96,3%) und Fettstoffwechselstörung (82,4%), wobei zudem 82,4% innerhalb der letzten sechs Monate regelmäßig rauchten. Bei immerhin 40,7% der Patienten war zudem ein Diabetes mellitus Typ II bekannt. Somit zeigte ein Großteil der Patientengruppe typische Risikofaktoren für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit. Fast jeder zweite Patient war zudem an weiteren typischen Manifestationen der Arteriosklerose, wie der PAVK (14,8%), zerebralen Gefäßerkrankungen (16,7%) oder Niereninsuffizienz (13%) erkrankt. In der Kontrollgruppe zeigten bereits 60% der Teilnehmer einen arteriellen Hypertonus und immerhin 40% einen chronischen Nikotinabusus. Bei nur 10% der Teilnehmer in der Kontrollgruppe war ein Diabetes mellitus Typ II und bei 16,7% eine Fettstoffwechselstörung bekannt. Somit zeigte sich in der Kontrollgruppe ein deutlich geringeres Risikoprofil für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit und den arteriosklerotischen Folgeerkrankungen. Nur ein Teilnehmer in der Kontrollgruppe war bereits an einer PAVK erkrankt. Niereninsuffizienz und zerebrale Gefäßerkrankung waren in dieser Gruppe nicht vertreten (Tab.11).

Tab.11 Begleiterkrankungen der Patienten- und Kontrollgruppe

Begleiterkrankung	Patientengruppe (n=108)	Kontrollgruppe (n=30)	p-Wert
Arterielle Hypertonie	104 (96,3%)	18 (60%)	< 0,01
Diabetes mellitus Typ II	44 (40,7%)	3 (10%)	< 0,01
Niereninsuffizienz	14 (13%)	0 (0%)	0,04
Fettstoffwechselstörungen	89 (82,4%)	5 (16,7%)	< 0,01
PAVK (≥ Fontaine II°)	16 (14,8%)	1 (3,3%)	0,09
COPD (≥Gold II°)	14 (13%)	0 (0%)	0,04
Zerebrale Gefäßerkrankung	18 (16,7%)	0 (0%)	0,02
Chronischer Nikotinabusus	89 (82,4%)	12 (40%)	< 0,01

4.1.4 Körperliche Aktivität der Patienten- und Kontrollgruppe

72,9% (n=78) der Patienten mit KHK gaben an, keinen regelmäßigen Sport zu treiben. 12,1% (n=13) der Patienten betätigten sich bis zu zweimal und 15% (n=16) sogar mehr als zweimal pro Woche sportlich. Ein Patient machte keine Angaben.

Mittels des χ^2 -Homogenitäts-Testes konnte gezeigt werden, dass sich die Teilnehmer der Kontrollgruppe deutlich und auch signifikant sportlicher zeigten als die Patientengruppe ($p < 0,001$). Nur 30% der Teilnehmer der Kontrollgruppe gaben an, keinem regelmäßigen Sport nachzugehen. 40% (n=12) betätigten sich bis zu zweimal und 30% (n=9) sogar mehr als zweimal pro Woche sportlich. Ein Kontrollproband machte keine Angaben.

4.1.5 Medikation der Patientengruppe

In den Medikationslisten der Patienten konnten die leitliniengerechten Arzneimittel der koronaren Herzkrankheit sowie des arteriellen Hypertonus gefunden werden. Knapp 90% der Patienten wurden bereits ambulant mit Beta-Blockern und Acetylsalicylsäure versorgt. Statine wurden bei 85,2% der Patienten und ACE-Hemmer immerhin bei 80,6% gefunden. Diuretika nahmen fast die Hälfte der untersuchten Patienten ein.

44 Diabetiker unter den Patienten wurden hauptsächlich mit Biguaniden (n=20), Insulin (n=14) und Sulfonylharnstoffen (n=7) versorgt. Drei Diabetiker wurden diätetisch behandelt (Tab.12).

Tab.12 Medikation der Patientengruppe

Medikament	Gesamt (n=108)
Beta-Blocker	97 (89,8%)
ACE-Hemmer	87 (80,6%)
AT-1-Rezeptor-Antagonisten	11 (10,2%)
Calcium-Antagonisten	18 (16,7%)
Nitrate per os	17 (15,7%)
Digitalis	4 (3,7%)
Statine	92 (85,2%)
Diuretika	60 (55,6%)
Acetylsalicylsäure	97 (89,8%)
Clopidogrel	21 (19,4%)
Sulfonylharnstoffe	7 (6,5%)
Biguanide	20 (18,5%)
Insulin	14 (13%)

4.1.6 Ausgewählte Laborparameter der Patientengruppe

Die bei der Aufnahmeuntersuchung bestimmten Laborparameter zeigten erwartungsgemäß leicht bis mäßig erhöhte Mittelwerte des LDL-Cholesterols von 2,94 mmol/l (SD \pm 1,04) und HbA_{1c} von 6,33% (SD \pm 0,91) bei den KHK-Patienten. Überraschend blieben die durchschnittlichen HDL-Cholesterol-Werte mit 1,11 mmol/l (SD \pm 0,47) und Triglyzerid-Bestimmungen mit 1,92 mmol/l (SD \pm 1,05) im grenzwertigen Normbereich. Die Serum-Kreatinin-Konzentrationen lagen durchschnittlich bei ca. 95 μ mol/l (SD \pm 50,29) und somit deutlich unter denen als Grenzwert für eine manifeste Niereninsuffizienz (\geq Stadium II) deklarierten 130 μ mol. Es zeigten sich jedoch Ausnahmen mit deutlicher Niereninsuffizienz bis zu einem Serum-Kreatinin-Maximum von 525 μ mol/l. Für die Abschätzung einer beginnenden oder definierten Herzinsuffizienz wurde das BNP als neuwertiger Marker genutzt [179]. Mit 232,98 pg/ml (SD \pm 272,49) zeigte sich ein durchschnittlich im Grenzbereich liegender Hormonspiegel, der jedoch eine deutliche Streuung aufwies. Bei einigen Patienten bestätigte sich jedoch bis zu einem Maximum von 1525 pg/ml eine manifeste Herzinsuffizienz (Tab.13).

Tab.13 Ausgewählte Laborparameter der Patientengruppe

	Referenzbereich	Mittelwert	SD
BNP (pg/ml)	< 100	232,98	272,49
Kreatinin (µmol/l)	< 102	94,83	50,29
HbA _{1c} (%)	4,5 – 6,2	6,33	0,91
Gesamtcholesterol (mmol/l)	< 6,2	4,63	1,26
LDL-Cholesterol (mmol/l)	< 3,9	2,94	1,04
HDL-Cholesterol (mmol/l)	> 1,5	1,11	0,47
Triglyzeride (mmol/l)	< 2,3	1,92	1,05

4.2 Analytische Statistik

4.2.1 t-Test für die Patienten- und Kontrollgruppe nach individuellem Matching

In der Patientengruppe konnte nach individuellem Matching von 23 Paaren eine höhere Hautfluoreszenz nachgewiesen werden als bei den Kontrollprobanden, welche keine KHK aufwiesen (2,91 AU vs. 2,56 AU, $p= 0,067$) (Tab.14).

Tab.14 t-Test für unabhängige Variablen (Gruppen, SAF)

	Gruppen	Mittelwert	95% CI	t-Test für Mittelwertgleichheit
SAF in AU	Patientengruppe	2,91	(0,03-0,71)	$p= 0,067$
	Kontrollgruppe	2,56		

CI: Konfidenzintervall

Bei Untersuchung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit zeigte sich nach individuellem Matching von 23 Paaren eine durchschnittlich etwa 0,55 m/s höhere aPWV in der Gruppe der Patienten mit KHK, welche sich nicht als signifikant erwies (9,95 m/s vs. 9,40 m/s, $p= 0,468$) (Tab.15).

Tab.15 t-Test für unabhängige Variablen (Gruppen, aPWV)

	Gruppen	Mittelwert	95% CI	t-Test für Mittelwertgleichheit
aPWV in m/s	Patientengruppe	9,95	(0,97-2,07)	$p= 0,468$
	Kontrollgruppe	9,40		

Ein signifikanter Unterschied konnte beim Vergleich der peripheren Pulswellengeschwindigkeit nach individuellem Matching von 23 Paaren in beiden Gruppen aufgezeigt werden. So wurden bei den Kontrollprobanden durchschnittlich knapp 25% niedrigere Werte gemessen als in der Patientengruppe (18,11 m/s vs. 13,66 m/s, $p=0,014$) (Tab.16).

Tab.16 t-Test für unabhängige Variablen (Gruppen, pPWV)

	Gruppen	Mittelwert	95% CI	t-Test für Mittelwertgleichheit
pPWV in m/s	Patientengruppe	18,11	(0,96-7,95)	p= 0,014
	Kontrollgruppe	13,66		

4.2.2 Korrelationen der Skin Autofluorescence

Die AGE-spezifische Hautfluoreszenz zeigte in der Patientengruppe eine signifikante ($p=0,02$) und in der Kontrollgruppe ($p=0,004$) sogar eine hoch signifikante, positive Korrelation mit dem Alter. Zudem findet sich ein hoch signifikanter, negativer Zusammenhang der Hautfluoreszenz mit dem diastolischen Blutdruck in der Patientengruppe ($p<0,001$).

Deutlich wird jedoch in beiden Gruppen ein signifikanter, positiver Zusammenhang zwischen der Hautfluoreszenz und der peripheren PWV, welcher sich in der Patientengruppe signifikant ($p=0,030$) und in der Kontrollgruppe ($p=0,009$) sogar hoch signifikant darstellt. In der Kontrollgruppe kann ebenfalls eine signifikante, positive Korrelation zur aortalen Pulswellengeschwindigkeit ($p=0,050$) aufgezeigt werden. (Tab.17)

Tab.17 Hypothesen-relevante Korrelationen der Skin Autofluorescence

Pearson-Korrelation	Skin Autofluorescence	
	Patientengruppe	Kontrollgruppe
Alter (Jahren)	$r=0,29, p=0,020$	$r=0,51, p=0,004$
Diast. Blutdruck (mm Hg)	$r=-0,53, p<0,001$	$r=-0,12, p=0,56$
aPWV (m/s)	$r=0,04, p=0,679$	$r=0,37, p=0,050$
pPWV (m/s)	$r=0,21, p=0,030$	$r=0,49, p=0,009$

Außerhalb der Hypothesen-relevanten Untersuchungen finden sich auch signifikante, positive Korrelationen der Hautfluoreszenz mit den laborchemisch präoperativ ermittelten Interleukin-6 ($p=0,011$) und B-type Natriuretic Peptide – Werten ($p=0,041$). (Tab.18)

Tab. 18 Weitere Korrelationen der Skin Autofluorescence

Pearson-Korrelation	Skin Autofluorescence
	Patientengruppe
IL-6 (pg/ml)	r= 0,28, p= 0,011
BNP (pg/ml)	r= 0,27, p= 0,041

4.2.3 Korrelationen der PWV

Sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe zeigt sich der Beweis einer hoch signifikanten, positiven Korrelation zwischen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und dem Alter ($p < 0,001$), dem systolischen Blutdruck ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,005$) und der peripheren Pulswellengeschwindigkeit ($p < 0,001$). Zudem findet sich ein signifikanter, positiver Zusammenhang zwischen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und dem diastolischen Blutdruck in der Patientengruppe ($p = 0,019$). Der Nachweis einer Korrelation zwischen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und dem Gewicht sowie der Herzfrequenz wurde nicht erbracht (Tab.19).

Tab.19 Hypothesen-relevante Korrelationen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit

Pearson-Korrelation	Aortale Pulswellengeschwindigkeit	
	Patientengruppe	Kontrollgruppe
Alter (Jahren)	r= 0,34, $p < 0,001$	r= 0,64, $p < 0,001$
Gewicht (kg)	r=-0,14, $p = 0,14$	r=-0,18, $p = 0,355$
Herzfrequenz (min^{-1})	r= 0,17, $p = 0,07$	r= 0,11, $p = 0,572$
Systol. Blutdruck (mm Hg)	r= 0,50, $p < 0,001$	r= 0,55, $p = 0,005$
Diast. Blutdruck (mm Hg)	r= 0,23, $p = 0,019$	r= 0,27, $p = 0,185$
pPWV (m/s)	r= 0,56, $p < 0,001$	r= 0,83, $p < 0,001$

Bei den nicht-Hypothesen-relevanten Ergebnissen konnte in der Patientengruppe der Beweis einer signifikanten, positiven Korrelation zwischen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und der linksventrikulären Ejektionsfraktion ($p = 0,028$) sowie dem additiven EuroSCORE ($p = 0,021$), jedoch nicht mit dem logistischen EuroSCORE, dem neueren EuroSCORE II und dem Serum-Kreatinin erbracht werden (Tab.20).

Tab.20 Weitere Korrelationen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit

Pearson-Korrelation	Aortale Pulswellengeschwindigkeit	
	Patientengruppe	
EuroSCORE II	r=-0,02 , p= 0,87	
EuroSCORE logistisch	r= 0,16 , p= 0,11	
EuroSCORE additiv	r= 0,22, p= 0,021	
LVEF (%)	r= 0,22, p= 0,028	
Serum-Kreatinin (µmol/l)	r= 0,06, p= 0,53	

Wie bei der aortalen Pulswellengeschwindigkeit zeigte sich auch bei der peripheren Pulswellengeschwindigkeit ein hoch signifikanter, positiver Zusammenhang mit dem Alter ($p < 0,001$) sowie dem systolischen Blutdruck ($p < 0,001$) in beiden Untersuchungsgruppen. Eine Korrelation mit dem diastolischen Blutdruck konnte nicht nachgewiesen werden. Weiterhin korrelieren das Körpergewicht signifikant negativ ($p = 0,022$) und die Herzfrequenz signifikant positiv ($p = 0,030$) mit der peripheren Pulswellengeschwindigkeit in der Patientengruppe. Der hoch signifikante, positive Zusammenhang zwischen der peripheren und der aortalen Pulswellengeschwindigkeit in beiden Gruppen wurde bereits beschrieben (Tab.21).

Tab.21 Hypothesen-relevante Korrelationen der peripheren Pulswellengeschwindigkeit

Pearson-Korrelation	periphere Pulswellengeschwindigkeit	
	Patientengruppe	Kontrollgruppe
Alter (Jahren)	r= 0,40, $p < 0,001$	r= 0,79, $p < 0,001$
Gewicht (kg)	r= -0,22, $p = 0,022$	r= 0,18, $p = 0,37$
Herzfrequenz (min^{-1})	r= 0,21, $p = 0,030$	r= 0,12, $p = 0,55$
Systol. Blutdruck (mm Hg)	r= 0,25, $p = 0,010$	r= 0,61, $p = 0,002$
Diast. Blutdruck (mm Hg)	r= -0,17, $p = 0,085$	r= 0,05, $p = 0,83$
aPWV (m/s)	r= 0,56, $p < 0,001$	r= 0,83, $p < 0,001$

Außerhalb der Hypothesen-relevanten Ergebnisse konnten weitere hoch signifikante, positive Korrelationen der peripheren Pulswellengeschwindigkeit mit dem additiven ($p=0,01$) und logistischen EuroSCORE ($p=0,003$) sowie dem Serum-Kreatinin ($p=0,004$) der Patienten bewiesen werden. Ein Zusammenhang der peripheren Pulswellengeschwindigkeit mit dem neueren EuroSCORE II sowie der linksventrikulären Ejektionsfraktion konnte nicht aufgezeigt werden (Tab.22).

Tab.22 weitere Korrelationen der peripheren Pulswellengeschwindigkeit

Pearson-Korrelation	periphere Pulswellengeschwindigkeit
	Patientengruppe
EuroSCORE II	r= 0,16, p= 0,12
EuroSCORE additiv	r= 0,33, p= 0,001
EuroSCORE logistisch	r= 0,28, p= 0,003
LVEF (%)	r= 0,10, p= 0,33
Serum-Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	r= 0,28, p= 0,004

4.2.4 t-Test für SAF und Diabetes mellitus Typ II

Innerhalb der Patientengruppe konnte verifiziert werden, dass ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,021$) zwischen der AGE-spezifischen Hautfluoreszenz und einem Diabetes mellitus Typ II besteht. In der Gruppe der Patienten, welche zusätzlich an einem Diabetes mellitus Typ II erkrankt waren, zeigten sich größere SAF-Werte (3,08 AU vs. 2,75 AU) als bei den nicht am Diabetes mellitus Typ II – erkrankten Patienten (Tab.23).

Tab.23 t-Test für unabhängige Variablen (SAF, Diabetes mellitus Typ II)

	Diabetes mellitus Typ II	Mittelwert	SD	T-Test für Mittelwertgleichheit
SAF in AU	Ja	3,08	0,72	p= 0,021
	Nein	2,75	0,70	

4.2.5 t-Test für periphere PWV und Diabetes mellitus Typ II

Deutlich sichtbar wird im t-Test für unabhängige Variablen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der peripheren Pulsgeschwindigkeit und einem Diabetes mellitus Typ II besteht. So ist die periphere Pulswellengeschwindigkeit in der Gruppe der Diabetes mellitus Typ II – und KHK- Erkrankten mit durchschnittlich 20,71 m/s (SD $\pm 7,88$) fast 4m/s größer als bei den nicht an Diabetes mellitus Typ II erkrankten KHK-Patienten (Tab.24).

Tab.24 t-Test für unabhängige Variablen (pPWV, Diabetes mellitus Typ II)

	Diabetes mellitus Typ II	Mittelwert	SD	T-Test für Mittelwertgleichheit
pPWV (m/s)	Ja	20,71	7,88	p= 0,010
	Nein	16,88	6,89	

4.2.6 t-Test für periphere PWV und Serum-Kreatinin

Ein deutlicher Trend zeigt sich in der Untersuchung der peripheren Pulswellengeschwindigkeit in Abhängigkeit von den im Blutserum untersuchten Serum-Kreatininwerten der KHK-Patienten. Lagen diese über 130 $\mu\text{mol/l}$, so war die periphere PWV mit 22,74 m/s knapp 4 m/s schneller als bei Patienten mit niedrigeren Serum-Kreatininwerten ($p=0,09$) (Tab.25).

Tab.25 t-Test für unabhängige Variablen (pPWV, Serum-Kreatinin)

	Serum-Kreatinin > 130 $\mu\text{mol/l}$	Mittelwert	SD	t-Test für Mittelwertgleichheit
pPWV (m/s)	Ja	22,74	8,59	p= 0,09
	Nein	18,06	7,35	

5 Diskussion

5.1 Der Einfluss von AGEs auf die arterielle Gefäßsteifigkeit

5.1.1 AGEs und KHK

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung deutlich höhere Akkumulationen von Advanced Glycation Endproducts in der Haut aufweisen als relativ-gesunde Personen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Untersuchungen von Meerwaldt et al. von 2007 [180].

Erklärbar scheint dies aufgrund des aktuellen wissenschaftlichen Standes durch das rasche Voranschreiten der arteriellen Steifigkeit aufgrund von Crosslinking der Kollagene in der extrazellulären Matrix in den Gefäßen bei erhöhten AGE-Akkumulationen. Dies führt parallel zu einer zunehmenden diastolischen Dysfunktion mit folgender Koronarinsuffizienz und systolischer Druckbelastung [181-183]. Parallel zu diesem pathophysiologischen Vorgang kommt es im Gefäßsystem durch die extrazelluläre Bindung von AGEs an membranständige RAGE zur intrazellulären Aktivierung von proinflammatorischen Signalwegen [64-66]. In dessen Folge kommt es zur verstärkten Expression von proinflammatorischen und weiteren atherogenen Zytokinen, wodurch die Entstehung arteriosklerotischer Plaques sowie die endotheliale Dysfunktion zusätzlich begünstigt werden [67, 184]. Der Einfluss proinflammatorischer Marker wurde in dieser Arbeit durch signifikante, positive Korrelationen von zunehmenden AGE-Akkumulationen und steigendem Serum-Interleukin-6 nachgewiesen. Interleukin-6 wird als frühzeitiger inflammatorischer Marker in der Labormedizin genutzt, wobei dessen Assoziationen mit dem metabolischen Syndrom nicht unumstritten sind [185].

5.1.2 Die Wertigkeit der Messung von AGEs mittels Skin Autofluorescence

Die Wertigkeit der nicht-invasiven Messung der AGEs mittels SAF im Gegensatz zur invasiven Bestimmung von Serum-AGE-Levels sowie Gewebeproben konnte 2012 durch Hofmann et al. hinreichend geklärt werden. Dabei wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der nicht-invasiv gemessenen Akkumulation von AGEs in der Haut und dem direktem AGE-Nachweis im Kollagen der extrazellulären Matrix aus Spendervenen dargestellt [186]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Hu et al. 2013 in ihrer Untersuchung von CML-Konzentrationen, einem der wichtigsten AGEs, im Plasma und kardialen Gewebe [187, 188].

In dieser Arbeit konnte die hinlänglich bekannte Assoziation mit dem kalendarischen Alter ebenfalls verifiziert werden. Ursächlich wird eine zunehmende Akkumulation von AGEs im

Alter aufgrund abnehmender, biologischer Schutzmechanismen gegen oxidativen Stress und infolgedessen AGE-vermitteltes Crosslinking von langlebigen, vulnerablen Proteinen und Einschränkungen der Zell- und Gewebefunktion angenommen [61, 189-192]. Diese Crosslinks der Kollagenfasern werden bereits als Ansatzpunkt für eine effiziente Therapie zum Abbau von AGEs angesehen [193, 194].

Mittels der Messung der AGE-spezifischen Hautfluoreszenz scheint es also möglich zu sein, auf einfachem und nichtinvasivem Wege eine Art Spiegelbild von Veränderungen des Gefäß- und Organsystems zu erstellen. Bei nachgewiesener Zunahme der AGE-spezifischen Hautfluoreszenz kann davon ausgegangen werden, dass neben dem Crosslinking in vor allem stark kollagenhaltigen Körpergewebe und der damit verbundenen Elastizitätsabnahme auch andere AGE-spezifische Veränderungen, wie z.B. Inflammation, zu weiterführenden Schädigungen der betroffenen Gewebe führen.

5.1.3 AGEs und arterielle Gefäßsteifigkeit

Die Proteine in stark kollagenhaltigem Gewebe, wie Haut, Knorpel oder Dentin, besitzen einen geringeren Turnover und sind damit anfällig für eine verstärkte Akkumulation von AGEs [195]. Da mit zunehmendem Alter elastische Fasern im arteriellen Gefäßsystem degenerieren und lediglich durch gering elastische Kollagenfasern ersetzt werden, nimmt der Kollagengehalt speziell des arteriellen Gefäßsystems ebenfalls zu [112]. Durch erhöhte AGE-Akkumulationen kommt es dann zum Crosslinking der Kollagenfasern und in deren Folge zur Zunahme der arteriellen Steifigkeit [196].

Wie groß der Einfluss der AGEs auf die arterielle Gefäßsteifigkeit ist, wird anhand der signifikanten, positiven Korrelationen mit der aortalen und peripheren Pulswellengeschwindigkeit deutlich. Es konnte in der Gruppe der an KHK erkrankten Patienten mittels der peripheren PWV als auch bei den relativ-gesunden Probanden mittels der aortalen und peripheren PWV gezeigt werden, dass mit steigender Hautfluoreszenz auch die Pulswellengeschwindigkeit und somit die arterielle Steifigkeit zunimmt. Damit decken sich die Ergebnisse mit den Untersuchungen von Ueno et al., welche bereits 2008 diese Zusammenhänge bei relativ-gesunden Personen beschrieben [197]. Watfa et al. hingegen beschrieben 2012 diese Zusammenhänge nur bei Probanden unter 65 Jahren [198]. Untersuchungen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit fehlten hierzu jedoch bisher. Somit scheint sich in weiter Hinsicht mit der AGE-spezifischen Hautfluoreszenz ein wichtiges diagnostisches Instrument zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos zu entwickeln.

5.1.4 Diabetes mellitus Typ II und AGEs

In den Untersuchungen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die erhöhten Glukosespiegel im Rahmen eines Diabetes mellitus Typ II zu einer signifikant verstärkten Akkumulation von AGEs im Gewebe führen. Grundlage hierfür bilden die anhaltenden oder gehäuft auftretenden hyperglykämischen Stoffwechselsituationen beim Diabetes mellitus, bei denen es zu irreversiblen, nicht-enzymatischen Glykosylierungen und Oxidationen von Proteinen und Lipiden kommt, welche folglich über die Maillard-Reaktion zur vermehrten Entstehung von AGEs führen [52, 59, 60].

In der Folge kommt es neben den extrazellulären Matrixveränderungen und der damit verbundenen Zunahme der Gefäßsteifigkeit, auch zur intrazellulären Aktivierung von proinflammatorischen Signalwegen. Die Inflammation führt dabei wiederholt zur endothelialen Dysfunktion und der Entwicklung einer Arteriosklerose [25, 27].

Als ein typisches und klinisch relevantes Amadoriprodukt dient HbA_{1c} zum Monitoring des mittelfristigen Therapieerfolgs in der Behandlung des Diabetes mellitus [199]. Beisswenger et al. konnten bereits 1993 zeigen, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I signifikante Zusammenhänge zwischen den in der Hautfluoreszenz gemessenen AGEs und dem AGE-Vorläufer HbA_{1c} *in vivo* bestehen [200, 201]. Die nicht-invasive Messung der AGEs bei Diabetes Mellitus – Patienten könnte also auch eine Aussage über den Langzeiterfolg einer antidiabetischen Therapie geben, sofern andere Einflussfaktoren ausgeblendet werden können.

5.1.5 Diabetes mellitus Typ II und arterielle Gefäßsteifigkeit

Dass die Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit bei Diabetikern forcierter verläuft als bei Patienten ohne Diabetes mellitus Typ II, konnte in dieser Arbeit auf Grundlage der Pulswellengeschwindigkeit dargestellt werden. Patienten mit KHK und Diabetes mellitus Typ II zeigten hierbei eine deutlich höhere periphere Pulswellengeschwindigkeit und damit Zunahme der arteriellen Steifigkeit als nicht-diabetische Patienten, die nur an einer KHK litten. Dieser Zusammenhang konnte bereits in zahlreichen Studien belegt werden [113, 202-205]. Der Pulswellengeschwindigkeit kommt somit als prognostischer Parameter bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II eine wichtige Rolle zu.

5.1.6 Niereninsuffizienz und arterielle Gefäßsteifigkeit

Zakeri et al. konnten 2005 zeigen, dass eine präoperativ bestehende, milde Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin-Werte zwischen 130 und 199 $\mu\text{mol/l}$) bei Patienten vor aortokoronarer Bypassoperation einen signifikant negativen Einfluss auf die 3-Jahresüberlebensrate (83% vs. 91%) hat [206]. Mit Hilfe der Einteilung der KHK-Patienten in Kreatinin-Wert abhängige Gruppen konnte im Rahmen dieser Arbeit eine signifikante Zunahme der peripheren Pulswellengeschwindigkeit bei Patienten mit Kreatinin-Werten $>130 \mu\text{mol/l}$ (entsprechend einer Niereninsuffizienz ab Stadium II) nachgewiesen werden. Eine Niereninsuffizienz ist demnach mit einer deutlich zunehmenden arteriellen Steifigkeit assoziiert. Dieses Ergebnis deckt sich dabei mit den Untersuchungen von Ueno et al. und Blacher et al., welche bereits zeigen konnten, dass es aufgrund einer Niereninsuffizienz, verbunden mit steigenden Retentionswerten, zu einer Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit kommen kann [174, 197]. Pathophysiologisch und pathobiochemisch spielen hier viele Faktoren eine Rolle. Ein wichtiger Ansatzpunkt ist die durch die Niereninsuffizienz abnehmende glomeruläre Filtrationsrate mit folglich Retention von harnpflichtigen Stoffen. Hierzu zählt neben dem zur arteriellen Kalzifizierung beitragendem Calcium und Phosphat auch die Retention von Advanced Glycation Endproducts. Durch Crosslinking von AGEs mit langlebiger, unelastischer, extrazellulärer Matrix, wie Kollagen, kommt es zur Akkumulation dieser Komplexe in den Gefäßwänden und zu einer Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit [68, 207-209]. Dies bietet den Einstieg in einen Circulus vitiosus aus zunehmender arterieller Steifigkeit mit folglichem Anstieg des Blutdruckes hin zur Hypertension und darauf folgender hypertensiver Nephropathie mit weiterem Anstieg der Retentionswerte und weiterer Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit.

Mittels der Messung der peripheren Pulswellengeschwindigkeit kann somit der Einfluss der Niereninsuffizienz auf die arterielle Gefäßsteifigkeit ermittelt werden und im Umkehrschluss die allgemeine Messung, z.B. in der Hausarztpraxis, die Entscheidung im Hinblick der fortführenden (Nieren-)Diagnostik erleichtern.

5.1.7 AGEs und Herzinsuffizienz

Auch im Hinblick auf die Herzinsuffizienz konnten in dieser Arbeit weitere Erkenntnisse gewonnen und bekannte Ergebnisse bestätigt werden.

So wiesen erhöhte AGE-Akkumulationen, welche durch Skin Autofluorescence dargestellt wurden, eine positiv signifikante Korrelation mit zunehmenden Serumlevels des zur Bewertung der Herzinsuffizienz genutzten B-Type Natriuretic Peptide auf. Je höher die AGE-

Ablagerungen, desto höher zeigten sich auch die Serum-BNP-Werte. Dies lässt darauf schließen, dass der Einfluss der AGE-Akkumulationen auf die Zunahme der arteriellen Steifigkeit und der dadurch folgenden zunehmenden arteriellen Hypertension und Koronarinsuffizienz in Hinblick auf eine Herzinsuffizienz nicht vernachlässigbar klein, sondern wesentlich scheint. Hartog et al. stellten 2007 erstmals die Hypothese einer Akzeleration der Herzinsuffizienz durch zunehmende Akkumulationen von AGEs auf [210].

Grundlage hierzu soll eine durch die Zunahme der Gefäßsteifigkeit bedingte diastolische Dysfunktion mit folgender systolischer und schließlich globaler Herzinsuffizienz sein. Während die diastolische Dysfunktion bei erhöhten AGE-Akkumulationen bereits mittels SAF und Serum-AGE-Levels eindeutig belegt werden konnte [181, 182, 211], ist eine Ursächlichkeit bei systolischen Pumpfunktionsstörungen umstritten [182]. Schließlich wird bei 90% aller Patienten mit systolischer Dysfunktion ebenso eine diastolische Funktionseinschränkung nachgewiesen [212]. Koyama et al. konnten einen positiv signifikanten Zusammenhang alleinig zwischen Serum-Pentosidin und den NYHA-Stadien bei Patienten mit Herzinsuffizienz nachweisen und proklamierten Serum-Pentosidin-Werte als unabhängigen prognostischen Faktor dieser [213]. Hartog et al. proklamierte dies ebenso mit Serum-CML [210].

5.1.8 Ausblick

Unbestritten bleibt nach diesen und früheren Ergebnissen ein wesentlicher Einfluss der Advanced Glycation Endproducts auf die arterielle Gefäßsteifigkeit. Die durch Advanced Glycation Endproducts bedingte Akzeleration kardiovaskulärer Erkrankungen wird in Zukunft jedoch nur durch weitere Studien zur Pathophysiologie und den damit verbundenen Möglichkeiten zur Therapie und Prävention verstanden werden können.

Zahlreiche Studien befassen sich mittlerweile mit vielseitigen, zum Teil auch sehr erfolgversprechenden Methoden, die AGE-Bildung zu verhindern, Akkumulationen von AGE zu vermeiden oder bereits bestehende, früher irreversibel geglaubte Crosslinks zu lösen, umso die arterielle Gefäßsteifigkeit und deren Folgen zu mindern.

Erste erfolgversprechende Ergebnisse konnten 1996 mit dem Guanidinderivat und AGE-Inhibitor Aminoguanidin aufgezeigt werden [214]. Mittlerweile konnten diese Ergebnisse auch in klinischen Studien verifiziert werden [215]. In der Folge konnten aber auch weitere Inhibitoren und Crosslinkbreaker, wie N-Phenacylthiazoliumbromid (PTB) und ALT-711 erfolgreich entwickelt werden [216-218]. Überraschend zeigten sich aber auch Ergebnisse an bereits bekannten, weit verbreiteten und im Bereich der kardiovaskulären Therapie bereits etablierten Medikamenten in der möglichen AGE-Bildungsinhibition. So konnten bei Ratten mit induziertem Diabetes Mellitus aufgrund geringerer Blutglukoselevel verminderte

Kataraktformationen in Augenlinsen nachgewiesen werden, wenn die Ratten mit Ibuprofen bzw. Acetylsalicylsäure behandelt worden [219]. Der schlussendliche Nutzen dieser neuen therapeutischen Ansätze muss jedoch durch weitere klinische Studien in den nächsten Jahren ebenso eruiert werden wie der Stellenwert dieser neuen Ansätze in der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen.

Die Reduktion von AGEs ist mittlerweile zu einem interdisziplinären Forschungsschwerpunkt geworden. Neben der Entwicklung pharmakologischer Therapiemöglichkeiten sind auch im Bereich der Ernährungs- und Sportmedizin erste vielversprechende Ergebnisse erzielt worden.

So konnte die American Dietetic Association 2010 nachweisen, dass Kochen mit feuchter Hitze, niedrigeren Temperaturen, kürzeren Kochzeiten und mit Hilfe von sauren Zusätzen, wie Zitronensäure, die Entstehung von AGEs signifikant vermindert und somit bei dieser Form der Kostzubereitung die externe, orale Aufnahme von AGEs reduziert werden kann [220].

Semba et al. stellten 2014 bei Untersuchungen zur exogenen AGE-Aufnahme jedoch fest, dass exogen zugeführte AGEs anscheinend keinen Einfluss auf die arterielle Gefäßsteifigkeit, endotheliale Funktion oder Inflammation besitzen [221].

Die in Zusammenhang mit regelmäßigem Sport bekannten verminderten Risiken für Diabetes Mellitus und Dyslipoproteinämie/Dyslipidämien [222-225] gaben auch im Bereich der Sportmedizin bereits Anlass zur Hypothese einer verminderten AGE-Akkumulation bei ausreichender körperlicher Aktivität.

Tatsächlich konnten hierzu bereits erste positive Korrelationen beschrieben werden. So wiesen Magalhaes et al. in einem Review bereits auf die Normalisierung des Amadoriproduktes HbA_{1c} bei sportbedingten, überwiegend normoglykämien Blutglukoselevel bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II hin [226]. In einer Studie von Kamada et al. konnten 2013 abnehmende Serum-AGE-Levels (u.a. Pentosidine) sowie eine abnehmende arterielle Gefäßsteifigkeit (gemessen mittels nicht-invasiver Pulswellengeschwindigkeit) bei Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus beschrieben werden, welche sich zunehmend mehr körperlich und sportlich betätigten (gemessen mittels Schrittzähler) [227]. Bei Untersuchungen von Navarrete-Santos et al. 2011 konnte bei Probanden, welche sich über drei Monate dreimal wöchentlich eine Stunde sportlich betätigten, neben zunehmender Lebensqualität, sinkendem Blutdruck und BMI sowie abnehmender Herzfrequenz auch eine signifikante Reduktion von AGE-Akkumulation mittels Skin Autofluorescence nachgewiesen werden [228].

Zusammenfassend geben diese vielfältigen und interdisziplinären Ansätze erfolgsversprechende Grundlagen zur Minderung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und den damit verbundenen Folgeerkrankungen. Weitere –vorrangig größere- Studien auch über deutlich längere Zeiträume sind jedoch nötig, um den Gewinn an verminderter Morbidität und Mortalität zu quantifizieren

und neben weiteren therapeutischen Ansatzpunkten auch erste präventionelle Programme zu erarbeiten.

5.2 Möglichkeiten zur modifizierten Messung der Pulswellengeschwindigkeit

Die carotidofemorale Pulswellengeschwindigkeit stellt seit vielen Jahren den Goldstandard in der qualitativen Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit dar [229].

Umstritten sind jedoch weiterhin die gewählten Distanzen, die zur bestmöglichen Näherung des realen Gefäßverlaufes -speziell der Aorta- genutzt werden [160, 166, 175, 230, 231]. Neben Unterschieden in der Distanzmessung wird seit einigen Jahren jedoch auch die Nutzung des carotidofemorales Abstandes und somit der Goldstandard mit dem Ziel einer besseren Beurteilung des zentralen und peripheren Gefäßsystems in Frage gestellt. Der Messung der Pulswellengeschwindigkeit über den Arm-Knöchel-Abstand kommt dabei eine zunehmende Bedeutung zu, da Studien hierzu bereits gute Vergleiche mit der carotidofemorales Messung der Pulswellengeschwindigkeit aufzeigen konnten [232-234].

Eine ganz andere Möglichkeit stellten 2009 Donald et al. beim 9th Artery Congress in Cambridge, England, vor. Diese nutzten zur Messung der Pulswellengeschwindigkeit Blutdruckmanschetten am Oberarm und gleichseitigem Oberschenkel entsprechend einer brachiofemorales und somit ebenfalls peripheren Messung der Pulswellengeschwindigkeit [162]. Die Ergebnisse korrelierten in Untersuchungen mit denen der carotidofemorales Messungen signifikant.

In dieser Arbeit konnten die Ergebnisse von Donald et al. bei einer deutlich größeren Studienpopulation aufgrund einer signifikanten Korrelation mit der carotidofemorales Pulswellengeschwindigkeit verifiziert werden. Aber nicht nur im Vergleich zwischen den unterschiedlichen Messmethoden, sondern auch zwischen den Gruppen der Patienten und Probanden konnte -evtl. auch aufgrund des größeren Unterschiedes bei den Absolutwerten- ein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden. Auffällig zeigte sich auch eine deutlich bessere Korrelation der brachiofemorales PWV mit den in der Haut akkumulierten AGEs. Da Studien von Tsuchikura et al. sowie Kimoto et al. beweisen konnten, dass die arterielle Versteifung überwiegend in den zentralen, elastinhaltigen, großen Arterien stattfindet [235, 236], kann eine Erklärung dieses Zusammenhangs nur in einer deutlich besseren Bewertung der arteriellen Gefäßsteifigkeit durch die Erfassung eines größeren Teil des Gefäßsystems mittels brachiofemorales PWV liegen.

Die brachiofemorales Pulswellengeschwindigkeit stellt somit eine weitere und wahrscheinlich auch konkretere Möglichkeit zur Beurteilung und des Vergleiches der arteriellen

Gefäßsteifigkeit dar. Möglicherweise liegt der Vorteil der brachiofemorale Messung der Pulswellengeschwindigkeit in der einfacheren, akuraten Abstandsmessung, da im Gegensatz zum carotidofemorale Abstand die Messung parallel zum Körper und nicht auf dem Körper entlang erfolgt. So liegt eine mögliche Fehlerquelle bei der Messung nach Goldstandard im Bauchumfang des Patienten, der z.B. bei sehr adipösen Patienten zu einer falsch-langen Messung des carotidofemorale Abstandes und somit zu einer falsch-hohen Messung der Pulswellengeschwindigkeit führen kann. Aber nicht nur bei adipösen, sondern auch bei schwangeren Patienten zeigt sich bei dieser Messmethode die Fehlerquelle in der Distanzmessung. Werden schwangere Patienten z.B. im Rahmen der Abschätzung des kardiovaskulären Risikos bei Präeklampsie mittels carotidofemorale Pulswellengeschwindigkeit auf ihre arterielle Gefäßsteifigkeit untersucht, so müsste sich im Verlauf der Schwangerschaft die gemessene Distanz nur aufgrund des Fortschreitens der Schwangerschaft und der damit verbundenen Bauchumfangszunahme vergrößern. Somit würde sich die Pulswellengeschwindigkeit aus mathematischen, nicht aber aus medizinischen Gründen erhöhen. Eine Lösungsoption hierzu boten bereits Everett et al. 2012, welche zur Validierung des SphygmoCor® und Vicorder® bei schwangeren Frauen mit Präeklampsie einen Messschieber zur Abstandsmessung nutzten [167]. Bei der brachiofemorale Pulswellengeschwindigkeit erfolgt hingegen die Messung parallel neben dem Patienten, sodass keine Verfälschungen durch veränderte Körperproportionen auftreten können. Ein weiterer Nachteil der carotidofemorale Messung besteht in der zum Teil schlechten Compliance der Patienten bei der Ableitung der Pulswelle im Bereich der A.carotis communis. Beim Füllen des Cuffs kommt es zwangsläufig auch zu einer unangenehmen Kompression der Halsweichteile sowie des Larynx bzw. der Trachea. Durch Schluck-oder atemabhängige Bewegungen kann es zudem zur Dislokation des Sensors und somit zu Falschbestimmungen kommen. Durch Anlage der Blutdruckmanschetten am Oberarm und Oberschenkel bei der brachiofemorale Messung der Pulswellengeschwindigkeit sind dahingehend weniger Bewegungsartefakte zu erwarten. Von Vorteil scheint dies auch bei der Messung der Pulswellengeschwindigkeit bei Kindern zu sein. Keehn et al. konnten in ihren Untersuchungen 2014 nicht nur eine bessere Reproduzierbarkeit der brachiofemorale Messung der Pulswellengeschwindigkeit mittels des Vicorders® im Gegensatz zum SphygmoCor® bei Kindern feststellen, sondern ebenso eine enge Korrelation zur deutlich unangenehmeren carotidofemorale Messung [237].

Ein nicht unerheblicher Faktor wurde auch in Verbindung mit der präoperativen Risikoabschätzung mittels EuroSCORE aufgezeigt. So zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen der brachiofemorale Pulswellengeschwindigkeit und dem additiven und logistischen EuroSCORE. Die Messung der brachiofemorale Pulswellengeschwindigkeit könnte somit ein neues, zusätzliches Kriterium in der präoperativen Risikoeinschätzung bei

aortokoronaren Bypassoperationen darstellen. Ob und in wie weit dies zutreffend ist, muss jedoch zwingend durch weitere Studien untersucht und belegt werden. Vorrangig wäre im Moment jedoch die Erstellung von Referenztabellen, welche weiterführend zur besseren Risikoabschätzung bei kardiovaskulären Erkrankungen zur Verfügung stehen und Vergleiche ermöglichen.

5.3 Studienlimitationen

Die Aussagekraft der Untersuchungen wurde in beiden Untersuchungsgruppen durch einige, aber wesentliche Punkte eingeschränkt.

Einerseits zeigte sich eine Limitation durch die relativ kleine Versuchsgruppe. Dies ist neben der mäßigen Fallzahl in der Klinik auch mit der Notfälligkeit vieler Patienten zur ACVB-OP verbunden. Andererseits zeigte sich in den Untersuchungen der Kontrollgruppe neben der Anamneseerhebung auch die Gewinnung geeigneter Probanden als limitierend. Die Daten dieser Gruppe wurden im Rahmen der „Langen Nacht der Wissenschaften 2011“ erhoben. Es stellte sich als problematisch dar, ein relativ-gesundes Klientel für die Untersuchungen zur Skin Autofluorescence und der aortalen und peripheren Pulswellengeschwindigkeit zu finden, welches sich in der Altersverteilung der Patientengruppe ähnelte. Eine weitere Fehlerquelle fand sich bei der Beantwortung der Fragen zu Vorerkrankungen in der Eigenanamnese. Auch bei der Beantwortung der Fragen zum Rauchverhalten muss in beiden Gruppen die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten angezweifelt werden.

6 Zusammenfassung

Einleitung

Die koronare Herzkrankheit gilt als die häufigste Todesursache in den führenden Industrienationen und ist bedingt durch die Arteriosklerose der Koronararterien. Neben einigen weiteren Risikofaktoren stehen die mittels nicht-invasiver Messung der Skin Autofluorescence verifizierbaren Advanced Glycation Endproducts im Verdacht, eine Akzeleration von Arteriosklerose, der zunehmenden Gefäßalterung und der damit verbundenen Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit zu verursachen. Zur Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit dient die carotidofemorale Messung der Pulswellengeschwindigkeit als Goldstandard.

Zielsetzung

Der Einfluss von Advanced Glycation Endproducts auf die arterielle Gefäßsteifigkeit bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollte mittels der Pulswellengeschwindigkeit dargestellt werden. Weiterhin sollte mit der peripheren bzw. brachiofemorale Messung der Pulswellengeschwindigkeit eine alternative Messmethode mit dem Goldstandard zur Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit, der carotidofemorale Pulswellengeschwindigkeit, verglichen werden.

Material und Methoden

Bei 117 männlichen Patienten mit koronarer Herzkrankheit und bevorstehender aortokoronarer Bypassoperation sowie bei 31 relativ-gesunden Probanden wurde die Skin Autofluorescence als Möglichkeit der nicht-invasiven Messung von Advanced Glycation Endproducts mittels des AGE Reader SUTM sowie die brachiofemorale und carotidofemorale Pulswellengeschwindigkeit mittels Vicorder© gemessen.

Ergebnisse

Mit zunehmenden Akkumulationen von Advanced Glycation Endproducts nimmt die Pulswellengeschwindigkeit und somit die arterielle Gefäßsteifigkeit signifikant zu.

Die brachiofemorale Messung der Pulswellengeschwindigkeit zeigt eine signifikante Korrelation mit der Messung nach Goldstandard.

Diskussion

Erhöhte Akkumulationen von Advanced Glycation Endproducts dienen als Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen und sind ein wesentlicher Einflussfaktor in der Entstehung der arteriellen Gefäßsteifigkeit.

Die brachiofemorale Messung der Pulswellengeschwindigkeit stellt eine patientenfreundlichere und wahrscheinlich fehlerminimierende Möglichkeit zur Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit dar.

7 Literaturverzeichnis

1. Statistisches_Bundesamt, Gesundheit - Todesursachen in Deutschland. 2013. Fachserie 12, Reihe 4: p. 4.
2. World_Health_Organization The Global Burden of Disease - 2004 Update. 2004.
3. Herold, G., Innere Medizin 2011, Köln: Gerd Herold. 231-242.
4. Saini, H.K., et al., Pharmacological basis of different targets for the treatment of atherosclerosis. *J Cell Mol Med*, 2005. 9(4): p. 818-39.
5. Asakura, T. and T. Karino, Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Circ Res*, 1990. 66(4): p. 1045-66.
6. Gnasso, A., et al., In vivo association between low wall shear stress and plaque in subjects with asymmetrical carotid atherosclerosis. *Stroke*, 1997. 28(5): p. 993-8.
7. Caro, C.G., J.M. Fitz-Gerald, and R.C. Schroter, Atheroma and Arterial Wall Shear Observation, Correlation and Proposal of a Shear Dependent Mass Transfer Mechanism for Atherogenesis. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 1971. 177(1046): p. 109-133.
8. Bharadvaj, B.K., R.F. Mabon, and D.P. Giddens, Steady flow in a model of the human carotid bifurcation. Part I—Flow visualization. *Journal of Biomechanics*, 1982. 15(5): p. 349-362.
9. Luscher, T.F. and M. Barton, Biology of the endothelium. *Clin Cardiol*, 1997. 20(11 Suppl 2): p. II-3-10.
10. Malek, A.M., S.L. Alper, and S. Izumo, Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*, 1999. 282(21): p. 2035-42.
11. Girerd, X., et al., Remodeling of the Radial Artery in Response to a Chronic Increase in Shear Stress. *Hypertension*, 1996. 27(3): p. 799-803.
12. Kamiya, A. and T. Togawa, Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol*, 1980. 239(1): p. H14-21.
13. Melkumyants, A.M., S.A. Balashov, and V.M. Khayutin, Endothelium dependent control of arterial diameter by blood viscosity. *Cardiovasc Res*, 1989. 23(9): p. 741-7.
14. Kadam Baldwin, A., et al., Endothelial inflammation and monocyte adhesion following increased vascular wall shear stress in an ex vivo femoral artery model (670.10). *The FASEB Journal*, 2014. 28(1 Supplement).
15. Fry, D.L., Acute Vascular Endothelial Changes Associated with Increased Blood Velocity Gradients. *Circ Res*, 1968. 22(2): p. 165-197.
16. Zarins, C.K., et al., Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res*, 1983. 53(4): p. 502-14.
17. Ferrires, J., Effects on Coronary Atherosclerosis by Targeting Low-Density Lipoprotein Cholesterol with Statins. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 2009. 9(2): p. 109-115.

18. Lloyd-Jones, D.M., Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*, 2010. 121(15): p. 1768-77.
19. Berry, J.D., et al., Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2012. 366(4): p. 321-9.
20. Mendis S, P.P., Norrving B, Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. World Health Organization (in collaboration with the World Heart Federation and World Stroke Organization), 2011.
21. William B. Kannel, M., FACC, Daniel McGee, Tavia Gordon, A General Cardiovascular Risk Profile: The Framingham Study. *The American Journal of Cardiology*, 1976. 38(1): p. 46-51.
22. Fox, C.S., et al., Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2007. 115(12): p. 1544-50.
23. Mamun, A.A., et al., Smoking decreases the duration of life lived with and without cardiovascular disease: a life course analysis of the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*, 2004. 25(5): p. 409-15.
24. Parish, S., et al., Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14000 cases and 32000 controls in the United Kingdom. *BMJ*, 1995. 311(7003): p. 471-477.
25. Lowe, G.O. and M. Pepys, C-reactive protein and cardiovascular disease: Weighing the evidence. *Current Atherosclerosis Reports*, 2006. 8(5): p. 421-428.
26. Patel, V.B., M.A. Robbins, and E.J. Topol, C-reactive protein: a 'golden marker' for inflammation and coronary artery disease. *Cleve Clin J Med*, 2001. 68(6): p. 521-524, 527-34.
27. Ridker, P.M., et al., C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *New England Journal of Medicine*, 2000. 342(12): p. 836-843.
28. Friedlander, Y., J.D. Kark, and Y. Stein, Family history of myocardial infarction as an independent risk factor for coronary heart disease. *Br Heart J*, 1985. 53(4): p. 382-7.
29. Sherpa, M., S. Sharma, and R. Avasthi, Thrombophilic molecular markers in young patients (<40 years) with coronary artery disease. *Indian J Pathol Microbiol*, 2012. 55(3): p. 343-6.
30. Jousilahti, P., et al., Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease : A Prospective Follow-Up Study of 14 786 Middle-Aged Men and Women in Finland. *Circulation*, 1999. 99(9): p. 1165-1172.
31. Liu, M.Y., et al., [The relationship between hyperfibrinogenemia and severity of coronary heart disease]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2004. 43(11): p. 820-3.
32. Grundy, S.M., et al., Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance From Framingham: A Statement for Healthcare Professionals From the AHA Task Force on Risk Reduction. *Circulation*, 1998. 97(18): p. 1876-1887.
33. Grundy, S.M., Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Integrating Risk Assessment With Intervention. *Circulation*, 1999. 100(9): p. 988-998.
34. Rose, G., FAMILIAL PATTERNS IN ISCHAEMIC HEART DISEASE. *Br J Prev Soc Med*, 1964. 18: p. 75-80.

35. Neufeld, H.N. and U. Goldbourt, Coronary heart disease: genetic aspects. *Circulation*, 1983. 67(5): p. 943-54.
36. Cambien, F., et al., Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*, 1992. 359(6396): p. 641-4.
37. Deloukas, P., et al., Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*, 2013. 45(1): p. 25-33.
38. Clarke, R., et al., Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*, 2009. 361(26): p. 2518-2528.
39. Wilson, P.W.F., et al., Apolipoprotein E Alleles and Risk of Coronary Disease: A Meta-analysis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1996. 16(10): p. 1250-1255.
40. Lai, C.-Q., et al., Dietary Intake of n-6 Fatty Acids Modulates Effect of Apolipoprotein A5 Gene on Plasma Fasting Triglycerides, Remnant Lipoprotein Concentrations, and Lipoprotein Particle Size: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 2006. 113(17): p. 2062-2070.
41. Brinkley, T.E., et al., Hepatic lipase gene -514C>T variant is associated with exercise training-induced changes in VLDL and HDL by lipoprotein lipase. *Journal of Applied Physiology*, 2011. 111(6): p. 1871-1876.
42. Morange, P.E., et al., Polymorphisms of the tumor necrosis factor-alpha (TNF) and the TNF-alpha converting enzyme (TACE/ADAM17) genes in relation to cardiovascular mortality: the AtheroGene study. *J Mol Med (Berl)*. 2008. 86(10): p. 1153-61. doi: 10.1007/s00109-008-0375-6. Epub 2008 Jul 4.
43. Fabricant, C.G., et al., Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med*, 1978. 148(1): p. 335-40.
44. Leinonen, M., Pathogenetic mechanisms and epidemiology of Chlamydia pneumoniae. *Eur Heart J*, 1993. 14 Suppl K: p. 57-61.
45. Patel, P., et al., Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ*, 1995. 311(7007): p. 711-4.
46. Danesh, J., Helicobacter pylori infection and coronary heart disease: a critical look, in *Helicobacter pylori*, R. Hunt and G.J. Tytgat, Editors. 1998, Springer Netherlands. p. 267-273.
47. Epstein, S.E., et al., The role of infection in restenosis and atherosclerosis: focus on cytomegalovirus. *Lancet*, 1996. 348 Suppl 1: p. s13-7.
48. Leinonen, M., Chlamydia pneumoniae and other risk factors for atherosclerosis. *J Infect Dis.*, 2000. 181(Suppl 3): p. S414-6.
49. Niemelä, S., et al., Could Helicobacter pylori infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart*, 1996. 75(6): p. 573-575.
50. Laurila, A., et al., Association of Helicobacter pylori infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis.*, 1999. 142(1): p. 207-10.

51. Koskinen, P., et al., Acute cytomegalovirus infection induces a subendothelial inflammation (endothelialitis) in the allograft vascular wall. A possible linkage with enhanced allograft arteriosclerosis. *Am J Pathol.*, 1994. 144(1): p. 41-50.
52. Maillard, L., Action des acides amines sur les sucres: formation des melanoïdes par voie méthodique. *CR Acad Sci Ser*, 1912. 154: p. 66-88.
53. John, W.G. and E.J. Lamb, The Maillard or browning reaction in diabetes. *Eye (Lond)*, 1993. 7 (Pt 2): p. 230-7.
54. Raj, D.S., et al., Advanced glycation end products: a Nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis*, 2000. 35(3): p. 365-80.
55. Simm, A., et al., [Protein glycation as a pathological mechanism in diabetes]. *Z Gerontol Geriatr*, 2012. 45(2): p. 95-9.
56. Reddy, S., et al., N epsilon-(carboxymethyl)lysine is a dominant advanced glycation end product (AGE) antigen in tissue proteins. *Biochemistry*, 1995. 34(34): p. 10872-8.
57. Dyer, D.G., et al., Formation of pentosidine during nonenzymatic browning of proteins by glucose. Identification of glucose and other carbohydrates as possible precursors of pentosidine in vivo. *J Biol Chem*, 1991. 266(18): p. 11654-60.
58. Wells-Knecht, K.J., et al., New biomarkers of Maillard reaction damage to proteins. *Nephrol Dial Transplant*, 1996. 11 Suppl 5: p. 41-7.
59. Singh, R., et al., Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*, 2001. 44(2): p. 129-46.
60. Ahmed, N., Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005. 67(1): p. 3-21.
61. Monnier, V.M., et al., Collagen browning and cross-linking are increased in chronic experimental hyperglycemia. Relevance to diabetes and aging. *Diabetes*, 1988. 37(7): p. 867-72.
62. Nishikawa, T., et al., Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*, 2000. 404(6779): p. 787-90.
63. Miyata, T., et al., Implication of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int*, 1997. 51(4): p. 1170-81.
64. Vlassara, H., The AGE-receptor in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001. 17(6): p. 436-43.
65. Schmidt, A.M., et al., RAGE: a multiligand receptor contributing to the cellular response in diabetic vasculopathy and inflammation. *Semin Thromb Hemost*, 2000. 26(5): p. 485-93.
66. Bierhaus, A., P.M. Humpert, and P.P. Nawroth, Linking stress to inflammation. *Anesthesiol Clin*, 2006. 24(2): p. 325-40.
67. Michael, B., *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. *Nature*, 2001. 414(6865): p. 813-820.
68. Konova, E., et al., Age-related changes in the glycation of human aortic elastin. *Exp Gerontol*, 2004. 39(2): p. 249-54.

69. Meerwaldt, R., et al., Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(12): p. 3687-93.
70. Koetsier, M., et al., Reference values of skin autofluorescence. *Diabetes Technol Ther*, 2010. 12(5): p. 399-403.
71. Meerwaldt, R., et al., Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia*, 2004. 47(7): p. 1324-30.
72. Simon Klenovics, K., et al., Reference values of skin autofluorescence as an estimation of tissue accumulation of advanced glycation end products in a general Slovak population. *Diabet Med*, 2013.
73. Hayase, F., et al., Aging of proteins: immunological detection of a glucose-derived pyrrole formed during maillard reaction in vivo. *J Biol Chem*, 1989. 264(7): p. 3758-64.
74. Ienaga, K., et al., Crosslines, fluorophores in the AGE-related cross-linked proteins. *Contrib Nephrol*, 1995. 112: p. 42-51.
75. Stitt, A.W., et al., Elevated AGE-modified ApoB in sera of euglycemic, normolipidemic patients with atherosclerosis: relationship to tissue AGEs. *Mol Med*, 1997. 3(9): p. 617-27.
76. Aronson, D. and E.J. Rayfield, How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*, 2002. 1: p. 1.
77. Lin, R.Y., et al., Dietary glycotoxins promote diabetic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*, 2003. 168(2): p. 213-20.
78. Lin, R.Y., et al., Lowering of dietary advanced glycation endproducts (AGE) reduces neointimal formation after arterial injury in genetically hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis*, 2002. 163(2): p. 303-11.
79. Kilhovd, B.K., et al., Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Care*, 1999. 22(9): p. 1543-8.
80. Basta, G., A.M. Schmidt, and R. De Caterina, Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res*, 2004. 63(4): p. 582-92.
81. Al-Abed, Y., et al., Inhibition of advanced glycation endproduct formation by acetaldehyde: role in the cardioprotective effect of ethanol. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. 96(5): p. 2385-90.
82. Monnier, V.M., et al., Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med*, 1986. 314(7): p. 403-8.
83. Baynes, J.W. and S.R. Thorpe, Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 1999. 48(1): p. 1-9.
84. The_DCCT_research_group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 1993. 329(14): p. 977-86.

85. Monnier, V.M., et al., Skin collagen glycation, glycooxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: relevance of glycated collagen products versus HbA1c as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes, 1999. 48(4): p. 870-80.
86. Smith, M.A., et al., Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. 91(12): p. 5710-4.
87. Chen, A.S., et al., Pyridoxal-aminoguanidine adduct is more effective than aminoguanidine in preventing neuropathy and cataract in diabetic rats. Horm Metab Res, 2004. 36(3): p. 183-7.
88. Murata, T., et al., The relationship between accumulation of advanced glycation end products and expression of vascular endothelial growth factor in human diabetic retinas. Diabetologia, 1997. 40(7): p. 764-9.
89. Schleicher, E.D., E. Wagner, and A.G. Nerlich, Increased accumulation of the glycooxidation product N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine in human tissues in diabetes and aging. J Clin Invest, 1997. 99(3): p. 457-68.
90. Mazzone, T., A. Chait, and J. Plutzky, Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. Lancet, 2008. 371(9626): p. 1800-9.
91. Ohgami, N., et al., CD36, a member of class B scavenger receptor family, is a receptor for advanced glycation end products. (0077-8923 (Print)).
92. Ohgami, N., et al., Advanced glycation end products (AGE) inhibit scavenger receptor class B type I-mediated reverse cholesterol transport: a new crossroad of AGE to cholesterol metabolism. J Atheroscler Thromb, 2003. 10(1): p. 1-6.
93. Hanssen, N.M., et al., Higher levels of advanced glycation endproducts in human carotid atherosclerotic plaques are associated with a rupture-prone phenotype. 2014(1522-9645 (Electronic)).
94. Dronavalli, S., I. Duka, and G.L. Bakris, The pathogenesis of diabetic nephropathy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008. 4(8): p. 444-52.
95. Tanji, N., et al., Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. J Am Soc Nephrol, 2000. 11(9): p. 1656-66.
96. Fukami, K., et al., AGEs activate mesangial TGF-beta-Smad signaling via an angiotensin II type I receptor interaction. Kidney Int, 2004. 66(6): p. 2137-47.
97. Liebisch, M., Der Einfluss von advanced glycation end-products auf die podozytäre Expression des nuklearen Inhibitors der Proteinphosphatase 12013.
98. Krantz, S., Janusgesicht Glucose: Die Bedeutung der Maillard-Reaktion für das Altern, diabetische Folgeerkrankungen 2010: tredition.
99. Oldfield, M.D., et al., Advanced glycation end products cause epithelial-myofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE). J Clin Invest, 2001. 108(12): p. 1853-63.
100. Khan, Z.A. and S. Chakrabarti, Cellular signaling and potential new treatment targets in diabetic retinopathy. Exp Diabetes Res, 2007. 2007: p. 31867.
101. Fong, D.S., et al., Retinopathy in diabetes. Diabetes Care, 2004. 27 Suppl 1: p. S84-7.

102. Whitson, H.E., et al., Serum carboxymethyl-lysine, disability, and frailty in older persons: the Cardiovascular Health Study. 2013(1758-535X (Electronic)).
103. Le Couteur, D.G. and E.G. Lakatta, A vascular theory of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2010. 65(10): p. 1025-7.
104. Le Couteur, D.G., et al., Hepatic pseudocapillarisation and atherosclerosis in ageing. *Lancet*, 2002. 359(9317): p. 1612-5.
105. Lakatta, E.G., Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*, 2003. 107(3): p. 490-7.
106. Lakatta, E.G. and D. Levy, Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*, 2003. 107(2): p. 346-54.
107. Lakatta, E.G. and D. Levy, Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*, 2003. 107(1): p. 139-46.
108. Statistisches_Bundesamt, Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2009. 12: p. 29-31.
109. Lacolley, P., et al., Genetics and pathophysiology of arterial stiffness. *Cardiovasc Res*, 2009. 81(4): p. 637-48.
110. Mortensen, K.e.a., Arterielle Gefäßsteifigkeit: Biomarker des kardiovaskulären Risikos und ihr Zusammenhang zu kardiovaskulären Erkrankungen. *Austrian Journal of Hypertension*, 2010. 14(2): p. 31-35.
111. Gkaliagkousi, E. and S. Douma, The pathogenesis of arterial stiffness and its prognostic value in essential hypertension and cardiovascular diseases. *Hippokratia*, 2009. 13(2): p. 70-5.
112. Ziemann, S.J., V. Melenovsky, and D.A. Kass, Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. 25(5): p. 932-43.
113. Cruickshank, K., et al., Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*, 2002. 106(16): p. 2085-90.
114. Avolio, A.P., et al., Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*, 1983. 68(1): p. 50-8.
115. Avolio, A.P., et al., Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*, 1985. 71(2): p. 202-10.
116. De Angelis, L., et al., Sex differences in age-related stiffening of the aorta in subjects with type 2 diabetes. *Hypertension*, 2004. 44(1): p. 67-71.
117. Skidmore_Medical_Limited, Präsentation "Vicorder(C) - Arterielle Steifigkeit – PWV – PWA". 2009-2011.
118. Hlimonenko, I., et al., Assessment of Pulse Wave Velocity and Augmentation Index in different arteries in patients with severe coronary heart disease. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2007. 2007: p. 1703-6.

119. Mattace-Raso, F.U.S., et al., Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*, 2006. 113(5): p. 657-663.
120. Bonapace, S., et al., Increased aortic pulse wave velocity as measured by echocardiography is strongly associated with poor prognosis in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013. 26(7): p. 714-20.
121. Odaira, M., et al., Strength of relationships of the pulse wave velocity and central hemodynamic indices with the serum N-terminal fragment B-type natriuretic peptide levels in men: a worksite cohort study. *Circ J*, 2012. 76(8): p. 1928-33.
122. Tartiere, J.M., et al., Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure. *J Hum Hypertens*, 2006. 20(3): p. 213-9.
123. AWMF, Nationale Versorgungsleitlinie chronische KHK. äzq, 2013. 2.
124. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994. 344(8934): p. 1383-9.
125. (LIPID)_Study_Group, Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *New England Journal of Medicine*, 1998. 339(19): p. 1349-1357.
126. Law, M.R., J.K. Morris, and N.J. Wald, Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009. 338: p. b1665.
127. White, H.D., Should all patients with coronary disease receive angiotensin-converting-enzyme inhibitors? *The Lancet*, 2003. 362(9386): p. 755-757.
128. James, S.K., et al., Long-Term Safety and Efficacy of Drug-Eluting versus Bare-Metal Stents in Sweden. *New England Journal of Medicine*, 2009. 360(19): p. 1933-1945.
129. Mohr, F.W., et al., Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *The Lancet*, 2013. 381(9867): p. 629-638.
130. Farkouh, M.E., et al., Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2012. 367(25): p. 2375-2384.
131. Friedrich, I., et al., Der alte Patient in der Herzchirurgie. *Dtsch Arztebl International*, 2009. 106(25): p. 416-22.
132. Nashef, S.A., et al., European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999. 16(1): p. 9-13.
133. Roques, F., et al., The logistic EuroSCORE. *European Heart Journal*, 2003. 24(9): p. 882.
134. Nashef, S.A.M., et al., EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2012. 41(4): p. 734-745.
135. Herold, G., *Innere Medizin 2011*, Köln: Gerd Herold. 311.

136. Mancia, G., et al., 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). (1473-5598 (Electronic)).
137. Kerner, W. and J. Brückel, Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie und Stoffwechsel, 2011. 6(S 02): p. 107-110.
138. National_Kidney_Foundation, K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. 2002(1523-6838 (Electronic)).
139. Schauder, P., Zukunft sichern: Senkung der Zahl chronisch Kranker: Verwirklichung einer realistischen Utopie ; mit 118 Tabellen2006: Dt. Ärzte-Verlag.
140. Herold, G., Innere Medizin2011, Köln: Gerd Herold. 535.
141. Vestbo, J., et al., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. (1535-4970 (Electronic)).
142. Gesellschaft_für_Gefäßmedizin, D.G.f.A., Leitlinien der Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2009.
143. Thygesen, K., et al., Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J, 2012.
144. Rao, V., et al., Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. (0022-5223 (Print)).
145. Fießl, H. and M. Middeke, Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung2014: Thieme. 217-218.
146. Van Aken, H.K., et al., Intensivmedizin2006: Thieme. 17.
147. Herth, F., H. Messmann, and W. Haverkamp, Internistische Intensivmedizin: Methoden - Diagnose - Therapie2008: Thieme. 21-33.
148. Wappler, F., P. Tonner, and H. Bürkle, Anästhesie und Begleiterkrankungen: Perioperatives Management des kranken Patienten2011: Thieme.
149. Gallinat, J., et al., Das postoperative Delir Risikofaktoren, Prophylaxe und Therapie. Der Anaesthesist, 1999. 48(8): p. 507-518.
150. Baenkler, H.W. and M.-F. AG, Innere Medizin: 299 Synopsen, 611 Tabellen2001: Thieme. 534.
151. Schwab, S., et al., NeuroIntensiv2008: Springer. 230.
152. Van Aken, H.K., et al., Intensivmedizin2014: Thieme. 919.
153. Kretz, F.J. and F. Teufel, Anästhesie und Intensivmedizin2006: Springer. 554.
154. Bone R, Balk R, Cerra F, et al., Definitions For Sepsis And Organ Failure And Guidelines For The Use Of Innovative Therapies In Sepsis. Chest 1992;101(6):1644-1655.

155. Meerwaldt, R., et al., The clinical relevance of assessing advanced glycation endproducts accumulation in diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2008. 7: p. 29.
156. Lutgers, H.L., et al., Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006. 29(12): p. 2654-9.
157. Meerwaldt, R., et al., Increased accumulation of skin advanced glycation end-products precedes and correlates with clinical manifestation of diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 2005. 48(8): p. 1637-44.
158. Mulder, D.J., et al., Skin autofluorescence is elevated in patients with stable coronary artery disease and is associated with serum levels of neopterin and the soluble receptor for advanced glycation end products. *Atherosclerosis*, 2008. 197(1): p. 217-23.
159. Ishino, Y., et al., Investigation of Corneal Autofluorescence in Diabetic Patients. *Jpn J Ophthalmol*, 2001. 45(1): p. 116.
160. Huybrechts, S.A., et al., Carotid to femoral pulse wave velocity: a comparison of real travelled aortic path lengths determined by MRI and superficial measurements. *J Hypertens*, 2011. 29(8): p. 1577-82.
161. Joly, L., et al., Pulse wave velocity assessment by external noninvasive devices and phase-contrast magnetic resonance imaging in the obese. *Hypertension*, 2009. 54(2): p. 421-6.
162. Donald, A., Simultaneous upper arm and thigh cuff pulse volume recording for rapid estimation of central pulse wave velocity: comparison with carotid-femoral tonometry, in *Artery 9 Congress2009*: Cambridge, UK.
163. Hickson, S.S., et al., Validity and repeatability of the Vicorder apparatus: a comparison with the SphygmoCor device. *Hypertens Res*, 2009. 32(12): p. 1079-85.
164. Kracht, D., et al., Validating a new oscillometric device for aortic pulse wave velocity measurements in children and adolescents. *Am J Hypertens*, 2011. 24(12): p. 1294-9.
165. Redheuil, A., et al., Measuring aortic distensibility with cmr using central pressures estimated in the magnet: comparison with carotid and peripheral pressures. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2011. 13(Suppl 1): p. P27.
166. Kis, E., et al., Measurement of pulse wave velocity in children and young adults: a comparative study using three different devices. *Hypertens Res*, 2011. 34(11): p. 1197-202.
167. Everett, T.R., et al., A comparison of SphygmoCor and Vicorder devices for measuring aortic pulse wave velocity in pregnancy. *Artery Research*, 2012. 6(2): p. 92-96.
168. Collaboration, R.V.f.A.S., Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*, 2010. 31(19): p. 2338-50.
169. Muller, J., et al., Oscillometric carotid to femoral pulse wave velocity estimated with the Vicorder device. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013. 15(3): p. 176-9.
170. Skidmore_Medical_Limited, Vicorder - Instructions for use. <http://www.dopstudio.co.uk/VicorderManual.pdf> 2007(5.0).
171. Laurent, S., et al., Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 2006. 27(21): p. 2588-605.

172. Asmar, R., et al., Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*, 1995. 26(3): p. 485-90.
173. Sugawara, J., et al., Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008. 1(6): p. 739-48.
174. Blacher, J., et al., Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*, 1999. 99(18): p. 2434-9.
175. Weber, T., et al., Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *J Hypertens*, 2009. 27(8): p. 1624-30.
176. Mitchell, G.F., et al., Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*, 2004. 43(6): p. 1239-45.
177. van der Heijden-Spek, J.J., et al., Effect of Age on Brachial Artery Wall Properties Differs From the Aorta and Is Gender Dependent : A Population Study. *Hypertension*, 2000. 35(2): p. 637-642.
178. Van Bortel, L.M., et al., Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*, 2002. 15(5): p. 445-52.
179. Luchner, A., et al., Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Dtsch Arztebl International*, 2003. 100(50): p. 3314-.
180. Meerwaldt, R., et al., Skin Autofluorescence Is a Strong Predictor of Cardiac Mortality in Diabetes. *Diabetes Care*, 2007. 30(1): p. 107-112.
181. Hartog, J.W.L., et al., Skin-Autofluorescence, a Measure of Tissue Advanced Glycation End-Products (AGEs), is Related to Diastolic Function in Dialysis Patients. *Journal of Cardiac Failure*, 2008. 14(7): p. 596-602.
182. Berg, T.J., et al., Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 1999. 22(7): p. 1186-1190.
183. Brownlee, M., Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med*, 1995. 46: p. 223-34.
184. Vlassara, H., et al., Advanced glycation endproducts promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation in normal rabbits. *Mol Med.*, 1995. 1(4): p. 447-56.
185. Fischer, C.P., Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev.*, 2006. 12: p. 6-33.
186. Hofmann, B., et al., Advanced glycation end product associated skin autofluorescence: a mirror of vascular function? *Exp Gerontol*, 2013. 48(1): p. 38-44.
187. Hu S Fau - He, W., et al., The Accumulation of the Glycoxidation Product N(epsilon)-carboxymethyllysine in cardiac tissues with age, diabetes mellitus and coronary heart disease. (1349-3329 (Electronic)).
188. Semba, R.D., et al., Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults. *Am J Hypertens*, 2009. 22(1): p. 74-9.

189. Semba, R.D., E.J. Nicklett, and L. Ferrucci, Does Accumulation of Advanced Glycation End Products Contribute to the Aging Phenotype? *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 2010. 65A(9): p. 963-975.
190. Münch, G., et al., Advanced glycation endproducts in ageing and Alzheimer's disease. *Brain Research Reviews*, 1997. 23(1-2): p. 134-143.
191. Monnier, V.M., Toward a Maillard reaction theory of aging. *Prog Clin Biol Res*, 1989. 304: p. 1-22.
192. Monnier, V.M. and A. Cerami, Nonenzymatic browning in vivo: possible process for aging of long-lived proteins. *Science*, 1981. 211(4481): p. 491-3.
193. Asif, M., et al., An advanced glycation endproduct cross-link breaker can reverse age-related increases in myocardial stiffness. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2000. 97(6): p. 2809-13.
194. Bakris, G.L., et al., Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *Am J Hypertens.*, 2004. 17(12 Pt 2): p. 23S-30S.
195. Verzijl, N., et al., Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem*, 2000. 275(50): p. 39027-31.
196. Sims, T.J., et al., The role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening. *Diabetologia*, 1996. 39(8): p. 946-951.
197. Ueno, H., et al., Skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation, is associated with arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Metabolism.*, 2008. 57(10): p. 1452-7. doi: 10.1016/j.metabol.2008.05.016.
198. Watfa, G., et al., Relationship between tissue glycation measured by autofluorescence and pulse wave velocity in young and elderly non-diabetic populations. *Diabetes & Metabolism*, 2012. 38(5): p. 413-419.
199. Bunn, H.F., et al., The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest*, 1976. 57(6): p. 1652-9.
200. Beisswenger, P.J., L.L. Moore, and T.J. Curphey, Relationship between glycemic control and collagen-linked advanced glycosylation end products in type I diabetes. *Diabetes Care*, 1993. 16(5): p. 689-94.
201. Wolffenbuttel, B.H.R., et al., Long-term assessment of glucose control by haemoglobin-AGE measurement. *The Lancet*, 1996. 347(9000): p. 513-515.
202. Lehmann, E.D., R.G. Gosling, and P.H. Sonksen, Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med*, 1992. 9(2): p. 114-9.
203. Lehmann, E.D., K.D. Hopkins, and R.G. Gosling, Increased aortic stiffness in women with NIDDM. *Diabetologia*, 1996. 39(7): p. 870-1.
204. Tentolouris, N., et al., Aortic distensibility is reduced in subjects with type 2 diabetes and cardiac autonomic neuropathy. *Eur J Clin Invest*, 2003. 33(12): p. 1075-83.
205. Zhang, M., et al., Type 2 diabetes is associated with increased pulse wave velocity measured at different sites of the arterial system but not augmentation index in a Chinese population. *Clin Cardiol*, 2011. 34(10): p. 622-7.

206. Zakeri, R., et al., Relation Between Mild Renal Dysfunction and Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation*, 2005. 112(9 suppl): p. I-270-I-275.
207. Lee, A.T. and A. Cerami, Role of Glycation in Aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1992. 663(1): p. 63-70.
208. Bailey, A.J., Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev*, 2001. 122(7): p. 735-55.
209. Winlove, C.P., et al., Interactions of elastin and aorta with sugars in vitro and their effects on biochemical and physical properties. *Diabetologia*, 1996. 39(10): p. 1131-9.
210. Hartog, J.W.L., et al., Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: Pathophysiology and clinical implications. *European Journal of Heart Failure*, 2007. 9(12): p. 1146-1155.
211. Norton, G.R., G. Candy, and A.J. Woodiwiss, Aminoguanidine prevents the decreased myocardial compliance produced by streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *Circulation*, 1996. 93(10): p. 1905-12.
212. Hartog, J.W., et al., Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail*, 2007. 9(12): p. 1146-55.
213. Koyama, Y., et al., High Serum Level of Pentosidine, an Advanced Glycation End Product (AGE), is a Risk Factor of Patients with Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, 2007. 13(3): p. 199-206.
214. Li, Y.M., et al., Prevention of cardiovascular and renal pathology of aging by the advanced glycation inhibitor aminoguanidine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996. 93(9): p. 3902-3907.
215. Thornalley, P.J., Use of aminoguanidine (Pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation endproducts. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2003. 419(1): p. 31-40.
216. Vasam, S., et al., An agent cleaving glucose-derived protein crosslinks in vitro and in vivo. *Nature*, 1996. 382(6588): p. 275-8.
217. Vasam, S., P. Foiles, and H. Founds, Therapeutic potential of breakers of advanced glycation end product-protein crosslinks. *Arch Biochem Biophys*, 2003. 419(1): p. 89-96.
218. Susic, D., et al., Crosslink breakers: a new approach to cardiovascular therapy. *Curr Opin Cardiol*, 2004. 19(4): p. 336-40.
219. Blakytyn, R. and J.J. Harding, Prevention of cataract in diabetic rats by aspirin, paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen. *Exp Eye Res*, 1992. 54(4): p. 509-18.
220. Uribarri, J., et al., Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc*, 2010. 110(6): p. 911-16 e12.
221. Semba, R.D., et al., Dietary intake of advanced glycation end products did not affect endothelial function and inflammation in healthy adults in a randomized controlled trial. 2014(1541-6100 (Electronic)).
222. Albright, A., et al., American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Medicine and science in sports and exercise*, 2000. 32(7): p. 1345-1360.

223. Thompson, P.D., et al., The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 2001. 33(6 Suppl): p. S438-45; discussion S452-3.
224. Stefanick, M.L., et al., Effects of Diet and Exercise in Men and Postmenopausal Women with Low Levels of HDL Cholesterol and High Levels of LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*, 1998. 339(1): p. 12-20.
225. Couillard, C., et al., Effects of Endurance Exercise Training on Plasma HDL Cholesterol Levels Depend on Levels of Triglycerides: Evidence From Men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2001. 21(7): p. 1226-1232.
226. Magalhães, P.M., H.J. Appell, and J.A. Duarte, Involvement of advanced glycation end products in the pathogenesis of diabetic complications: the protective role of regular physical activity. *European Review of Aging and Physical Activity*, 2008. 5(1): p. 17-29.
227. Kamada, Y., et al., Increased physical activity prevents the progress of arteriosclerosis by reducing advanced glycation end products and oxidative stress in patients with diabetes mellitus, hypertension, and/or dyslipid. *European Heart Journal*, 2013. 34(suppl 1).
228. Navarrete Santos, A., et al., Einfluss von Gesundheitssport auf Marker des biofunktionalen Alters: Nicht invasive Analyse von „advanced glycation endproducts“ in der Haut. *B & G*, 2011. 27(03): p. 121-124.
229. Laurent, S., et al., Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.*, 2006. 27(21): p. 2588-605. Epub 2006 Sep 25.
230. Bossuyt, J., et al., Noninvasive assessment of carotid-femoral pulse wave velocity: the influence of body side and body contours. *J Hypertens.*, 2013. 31(5): p. 946-51. doi: 10.1097/HJH.0b013e328360275d.
231. Sugawara, J., et al., Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity: Impact of Different Arterial Path Length Measurements. *Artery Res.*, 2010. 4(1): p. 27-31.
232. Yu, W.C., et al., Brachial-ankle vs carotid-femoral pulse wave velocity as a determinant of cardiovascular structure and function. *J Hum Hypertens.*, 2008. 22(1): p. 24-31. Epub 2007 Jun 28.
233. Tanaka, H., et al., Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. *J Hypertens.*, 2009. 27(10): p. 2022-7. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832e94e7.
234. Kim, H.J., et al., Usefulness of brachial-ankle pulse wave velocity as a predictive marker of multiple coronary artery occlusive disease in Korean type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009. 85(1): p. 30-4.
235. Tsuchikura, S., et al., Central versus peripheral arterial stiffness in association with coronary, cerebral and peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*, 2010. 211(2): p. 480-485.
236. Kimoto, E., et al., Preferential Stiffening of Central Over Peripheral Arteries in Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 2003. 52(2): p. 448-452.
237. Keehn, L., et al., Measurement of pulse wave velocity in children: comparison of volumetric and tonometric sensors, brachial-femoral and carotid-femoral pathways. 2014(1473-5598 (Electronic)).

8 Thesen

1. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit kommt es zur vermehrten Akkumulation von Advanced Glycation Endproducts.
2. AGEs korrelieren positiv mit der arteriellen Gefäßsteifigkeit.
3. Niereninsuffizienz \geq Stadium II führt zur erhöhten AGE-Akkumulation.
4. Diabetes mellitus Typ II führt zur erhöhten AGE-Akkumulation.
5. Zunehmende AGE-Akkumulationen führen zur Aktivierung inflammatorischer Prozesse.
6. Patienten mit koronarer Herzkrankheit weisen mittels Messung der carotidofemorale und brachiofemorale Pulswellengeschwindigkeit eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit auf.
7. Die arterielle Gefäßsteifigkeit steigt mit zunehmendem Lebensalter.
8. Erhöhte AGE-Akkumulationen tragen aufgrund der erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit zur Herzinsuffizienz bei.
9. Niereninsuffizienz \geq Stadium II korreliert positiv mit der arteriellen Gefäßsteifigkeit.
10. Diabetes mellitus Typ II korreliert positiv mit der arteriellen Gefäßsteifigkeit.
11. Die brachiofemorale Messung der Pulswellengeschwindigkeit ist eine mit der carotidofemorale Messung gut korrelierende Methode zur Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit.

9 Anhang

Patientenanamnese- und Fragebogen

Bogen 1	Initialen _ _ _ _	Patienten-ID _ _ _ _
---------	----------------------	-----------------------

Demographische Daten

Aufnahmedatum |_|_| |_|_| |_|_|_|_| **Erhebungsdatum** |_|_| |_|_| |_|_|_|_|
Tag Monat Jahr Tag Monat Jahr

Geburtsdatum |_|_| |_|_| |_|_|_|_|
Tag Monat Jahr

Geschlecht männlich weiblich

Größe |_|, |_|_| m

Gewicht |_|_|_| kg **BMI** |_|_| kg/m²

Bauchumfang |_|_|_| cm (etwa zwei QF oberhalb des Beckenkamms gemessenen)

Wochen im Krankenhaus in letzten 12 Monaten |_|_|_|

Gewichtsabnahme über 5 kg im letzten Jahr ja nein

Appetitverlust letztes Jahr ja nein

Sport pro Woche 0x 1x 2x >2x

Soziales Umfeld lebt alleine selbständig

lebt in Familie selbständig

lebt in häuslicher Pflege

lebt im Pflegeheim

Euro SCORE additive Euro SCORE |_|_| logistic Euro SCORE |_|_|_|_|

Euro SCORE II |_|_|_|

Bogen 4	Initialen _ _ _ _	Patienten-ID _ _ _ _
---------	----------------------	-----------------------

Anamnese 1

Erhebungsdatum |_|_| |_|_| |_|_|_|_| (innerhalb von 3 Tagen vor der OP)
 Tag Monat Jahr

Synkope ja nein unbekannt

Kardiogener Schock/

Dekompensation ja nein unbekannt

Reanimation ja nein unbekannt

Hypertonie ja nein unbekannt

(anamnestisch)

- wenn ja, behandelt ja nein unbekannt

Diabetes ja nein unbekannt

- wenn ja, Diät ja nein

- wenn ja, Tabletten ja nein

- wenn ja, Tbl.+Insulin ja nein

- wenn ja, Insulin ja nein **Insulin seit:** |_|_|Jahren

Niereninsuffizienz nein unbekannt kompensiert Dialyse Z.n. NTx
 (Crea > 120 µmol/l)

Fettstoffwechselstörung ja nein ja, behandelt unbekannt

Leberzirrhose ja nein unbekannt

Rauchen ja (innerhalb der letzten 2 Monate) nein Exraucher unbekannt

|_|_|_| Zigaretten/ Tag für |_|_| Jahre

COPD (≥ GOLD II°) ja nein ja, behandelt unbekannt

Arterielle Verschlusskrankheit

m. Belastungsschmerz (PAVK Stadium ≥ II) ja nein unbekannt

Z.n. peripherer Gefäß-OP ja nein

Cerebrale Gefäßerkrankung (CVD) ja nein unbekannt

ACI-Stenose >50% Z.n. ACI-OP

Z. n. TIA Z. n. Insult

Immundefizienz (Leukopenie, Kortikoide, Dialyse) ja nein unbekannt

Bogen 5	Initialen __ _ __ _	Patienten-ID __ _ _ _
---------	------------------------	------------------------

Anamnese 2

Anzahl Vor-Infarkte |__|_|

- innerhalb der letzten 14 Tage innerhalb der letzten 30 Tage
 innerhalb der letzten 90 Tage länger als 90 Tage zurück
 Datum unbekannt

Dyspnoe (NYHA-Stadium) keine unbekannt

- bei schwerer körperl. Belastung (z. B. Gartenarbeit)
 bei leichter körperl. Belastung (z. B. Treppensteigen)
 in Ruhe

Angina Pectoris (CCS-Stadium) keine unbekannt

- bei schwerer körperl. Belastung (z. B. Gartenarbeit)
 bei leichter körperl. Belastung (z. B. Treppensteigen)
 in Ruhe

Instabile AP unter iv. Therapie ja nein

KHK KHK (1) KHK (2) KHK (3) schwere, diffuse KHK(3)

Hauptstammstenose > 50 % ja nein

LV-Aneurysma ja nein

LVEF (TTE oder TEE) |__|_| % **LVEsD** |__|_| mm

LVEF (Herzkath.) |__|_| % **LVEDP** |__|_| mm Hg

LVEF Methode Echo(TTE,TEE) Herzkath. Nuklearmedizin unbekannt

Z. n. PTCA ja nein unbekannt |__|_| Anzahl

Z. n. STENT ja nein unbekannt |__|_| Anzahl

Bogen 7	Initialen __ __ __ __	Patienten-ID __ __ __ __
---------	--------------------------	---------------------------

Anamnese 4 - Medikamente

- | | | | |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| β-Blocker | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> unbekannt |
| ACE-Hemmer | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> unbekannt |
| AT 2-Antagonisten | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> unbekannt |
| Ca-Antagonisten | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> unbekannt |
| Nitrate p. o. | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> unbekannt |
| Nitrate i. v. | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> unbekannt |
| Digitalis | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> unbekannt |
| Statine | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> unbekannt |
| Diuretika | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> unbekannt |
| Steroide | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> unbekannt |

Thrombozytenaggregationshemmer:

- | | | | |
|---|----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| ASS (innerhalb der letzten 4 d) | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> unbekannt |
| Plavix (innerhalb der letzten 4 d) | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> unbekannt |
| andere (innerhalb der letzten 4 d) | | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> unbekannt |
| Name: | <input type="checkbox"/> Heparin | | |

D.m. - Medikation:

- | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Sulfonylharnstoffe (Maninil) | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> unbekannt |
| Biguanide (Metformin) | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> unbekannt |
| Biguanide + Insulin | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> unbekannt |
| Insulin | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> unbekannt |

Sonstige:

- Psychopharmaka
- Schilddrüsenhormone
- Phytopräparate
- Amiodaron
- ...

Bogen 8	Initialen __ __ __ __	Patienten-ID __ __ __ __
---------	--------------------------	---------------------------

Präoperatives Labor 1

Datum |__|__| |__|__| |__|__|__|__| **Uhrzeit** |__|__|:|__|__|

Tag Monat Jahr h min

Blutbild

Leukozyten |__|__|,|__|__| Gpt/l Erythrozyten |__|__|,|__|__| Tpt/l
Hämoglobin |__|__|,|__|__| mmol/l Hämatokrit |__|__|,|__|__| l/l
Thrombozyten |__|__|__| Gpt/l

Gerinnung

Quick |__|__|__| % INR |__|,|__|__|
PTT |__|__|__| s TZ |__|__|__| s
Fibrinogen |__|__|,|__|__| g/l AT III |__|__|__| %

Herz

Troponin I |__|__|__|,|__|__| ng/ml LDH |__|__|__|,|__|__| U/l
BNP |__|__|__|,|__|__|

Niere

Creatinin |__|__|__| µmol/l Harnstoff |__|__|,|__|__| mmol/l
GFR |__|__|__| % Harnsäure |__|__|__| µmol/l
Natrium |__|__|__| mmol/l Kalium |__|__|,|__|__| mmol/l
Calcium |__|,|__|__| mmol/l Gesamteiweiß |__|__|__| g/l

Leber

ASAT |__|__|__|,|__|__| µmol/lxs ALAT |__|__|__|,|__|__| µmol/lxs
Bili gesamt |__|__|__| µmol/l Albumin |__|__|__| mmol/l

Stoffwechsel

Glukose(nüchtern) |__|__|,|__|__| mmol/l HbA1c |__|__|,|__|__| %
Cholesterol |__|__|,|__|__| mmol/l Triglyceride |__|__|,|__|__| mmol/l
LDL-Chol. |__|__|,|__|__| mmol/l HDL-Chol. |__|__|,|__|__| mmol/l

Stressproteine

CRP |__|__|__|,|__|__| mg/l
PCT |__|__|__|,|__|__| ng/ml IL-6 |__|__|__|,|__|__| pg/ml

Bogen 9	Initialen __ __ __ __	Patienten-ID __ __ __ __
---------	--------------------------	---------------------------

Präoperatives Labor 2

Datum |__|__| |__|__| |__|__|__|__| **Uhrzeit** |__|__|:|__|__|
 Tag Monat Jahr h min

Kapilläre Blutgasanalyse

pO ₂	__ __ , __ kPa	pCO ₂	__ __ , __ kPa
BE	__ __ , __ mmol/l	HCO ₃ [*]	__ __ , __ mmol/l
SaO ₂	__ __ __ , __ %	pH	__ , __ __

* Standard Bikarbonat

Bitte sofort Info (email oder Pieper *919441) an OÄ Hofmann, welche präoperativen Laborwerte fehlen, da diese auch noch am Tag der OP bei der Einleitung der Narkose abgenommen werden können!!!

Bogen 10	Initialen __ __ __	Patienten-ID __ __ __
----------	-------------------------	----------------------------

Operation 1

OP-Datum |__| |__| |__| |__| |__|
 Tag Monat Jahr

Dringlichkeit elektiv dringlich **NOTFALL**

OP-Dauer |__| |__| |__| |__| min

OP-Technik mit HLM (CPB) OPCAB PACAB

Bypass-Zeit |__| |__| |__| |__| min

Ischämie-Zeit |__| |__| |__| |__| min

Tiefste Körperkerntemperatur |__| |__|, |__| °C

Revaskularisation (komplett) ja nein

Anzahl peripherer Anastomosen |__| |__|

Weitere Maßnahmen: **Ablation** ja nein

Klappeninspektion ja nein

A. mammaria ja LIMA RIMA **kombiniert** nein

A. radialis ja nein

V. saphena magna ja nein

Material für Labor nein Vene IMA Herzohr Blut

Bogen 11	Initialen __ __ __ __	Patienten-ID __ __ __ __
----------	--------------------------	---------------------------

Operation 2

Herzunterstützungssysteme

IABP ja nein ECMO ja nein

Intraoperative Transfusion und bis 12h postoperativ

Cellsaverblut ja nein EK ja Anzahl|__|__| nein

FFP ja Anzahl|__|__| nein TK ja Anzahl|__|__| nein

Katecholamine bei Aufnahme HTC1

Adrenalin |__|__|,|__|__| µg/kg KG/min Noradrenalin |__|__|,|__|__| µg/kg KG/min

Dobutamin |__|__|,|__|__| µg/kg KG/min

Enoximone |__|__|,|__|__| µg/kgKG/min Levosimendan |__|__|,|__|__| µg/kgKG/min

Arterielle Blutgasanalyse 6h postoperativ

pO₂ |__|__|,|__| kPa pCO₂ |__|__|,|__| kPa

BE |__|__|,|__| mmol/l HCO₃^{*} |__|__|,|__| mmol/l (* StandardBi)

SaO₂ |__|__|,|__| % pH |__|,|__|__|

Hb |__|__|,|__|__| mmol/l HK |__|__|,|__|__| l/l

Laktat |__|__|,|__|__| mmol/l FiO₂ postoperativ |__|__|__| %

Postoperative Drainagemenge

Drainage 24h |__|__|__|__| ml

Revision wegen Blutung ja nein

Bogen 12	Initialen __ __ __ __	Patienten-ID __ __ __ __
----------	------------------------------	---------------------------------

Postoperatives Labor (18-24h postoperativ)

Datum |__| |__| |__| |__| |__| |__| **Uhrzeit** |__| |__| : |__| |__|
 Tag Monat Jahr h min

Blutbild

Leukozyten |__| |__|, |__| |__| Gpt/l Erythrozyten |__| |__|, |__| |__| Tpt/l
 Hämoglobin |__| |__|, |__| |__| mmol/l Hämatokrit |__| |__|, |__| |__| l/l
 Thrombozyten |__| |__| |__| Gpt/l

Gerinnung

Quick |__| |__| |__| % INR |__|, |__| |__|
 PTT |__| |__| |__| s TZ |__| |__| |__| s
 Fibrinogen |__| |__|, |__| |__| g/l AT III |__| |__| |__| %

Herz

Troponin I |__| |__| |__|, |__| |__| ng/ml LDH |__| |__| |__|, |__| |__| U/l
 BNP |__| |__| |__|, |__| |__|

Niere

Creatinin |__| |__| |__| μmol/l Harnstoff |__| |__|, |__| |__| mmol/l
 GFR |__| |__| |__| % Harnsäure |__| |__| |__| μmol/l
 Natrium |__| |__| |__| mmol/l Kalium |__| |__|, |__| |__| mmol/l
 Calcium |__|, |__| |__| mmol/l Gesamteiweiß |__| |__| |__| g/l

Leber

ASAT |__| |__| |__|, |__| |__| μmol/lxs ALAT |__| |__| |__|, |__| |__| μmol/lxs
 Bili gesamt |__| |__| |__| μmol/l Albumin |__| |__| |__| mmol/l

Stressproteine

CRP |__| |__| |__|, |__| |__| mg/l
 PCT |__| |__| |__| |__|, |__| |__| ng/ml IL-6 |__| |__| |__| |__|, |__| |__| pg/ml

Bogen 13	Initialen __ __ __ __	Patienten-ID __ __ __ __
----------	------------------------------	---------------------------------

Labor bei Entlassung aus dem Krankenhaus

Datum |__| |__| |__| |__| |__| |__| **Uhrzeit** |__| |__| : |__| |__|
 Tag Monat Jahr h min

Blutbild

Leukozyten |__| |__|, |__| |__| Gpt/l Erythrozyten |__| |__|, |__| |__| Tpt/l
 Hämoglobin |__| |__|, |__| |__| mmol/l Hämatokrit |__| |__|, |__| |__| l/l
 Thrombozyten |__| |__| |__| |__| Gpt/l

Gerinnung

Quick |__| |__| |__| |__| % INR |__|, |__| |__| |__|
 PTT |__| |__| |__| |__| s TZ |__| |__| |__| |__| s
 Fibrinogen |__| |__|, |__| |__| g/l AT III |__| |__| |__| |__| %

Herz

Troponin I |__| |__| |__| |__|, |__| |__| ng/ml LDH |__| |__| |__| |__|, |__| |__| U/l
 BNP |__| |__| |__| |__|, |__| |__|

Niere

Creatinin |__| |__| |__| |__| μmol/l Harnstoff |__| |__|, |__| |__| mmol/l
 GFR |__| |__| |__| |__| % Harnsäure |__| |__| |__| |__| μmol/l
 Natrium |__| |__| |__| |__| mmol/l Kalium |__| |__|, |__| |__| mmol/l
 Calcium |__|, |__| |__| |__| mmol/l Gesamteiweiß |__| |__| |__| |__| g/l

Leber

ASAT |__| |__| |__| |__|, |__| |__| μmol/lxs ALAT |__| |__| |__| |__|, |__| |__| μmol/lxs
 Bili gesamt |__| |__| |__| |__| μmol/l Albumin |__| |__| |__| |__| mmol/l

Stoffwechsel

Glukose(nüchtern) |__| |__|, |__| |__| mmol/l

Stressproteine

CRP |__| |__| |__| |__|, |__| |__| mg/l
 PCT |__| |__| |__| |__|, |__| |__| ng/ml IL-6 |__| |__| |__| |__|, |__| |__| pg/ml

Bogen 15	Initialen __ __ __ __	Patienten-ID __ __ __ __
----------	--------------------------	---------------------------

Entlassung 2

Schrittmacherimplantation postoperativ ja nein

Reanimation ja nein

Durchgangssyndrom ja nein

Respiratorische Insuffizienz > 24h ja nein

Notwendigkeit zur Reintubation ja nein

- wenn ja, Beatmungsstunden insgesamt |__|__|__| h

Pneumonie ja nein

Nierenversagen ja nein

- wenn ja, max. Creatinin |__|__|__| µmol/l
max. Harnstoff |__|__|,|__|__| mmol/l

Dialyse ja nein

- wenn ja, Dialysetage |__|__|__| d

Leberversagen (ASAT,ALAT,Bilirubin Anstieg) ja nein

Sepsis (CRP,PCT, Il-6Anstieg) ja nein

Multiorganversagen (3 Systeme; z.B. Lunge, Leber, Niere) ja nein

Wundinfektion (WHST) ja nein

- wenn ja: tief oberflächlich

Lokalisation: Sternum Venenentnahmestelle sonstige:....

Notwendigkeit einer OP bei WHST ja nein

Tod ja nein

- wenn ja, Datum : |__|__| |__|__| |__|__|__|__| Uhrzeit |__|__|:|__|__|
Tag Monat Jahr h min

Todesursache: kardial extrakardial sonstige

KH-LIEGEDAUER in Tagen |__|__|

10 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Marcus Riemer
Geburtsdatum:	17.07.1986
Geburtsort:	Halle (Saale)
Staatsangehörigkeit:	Bundesrepublik Deutschland

Schulischer Werdegang

1993 bis 2006	Grundschule „Diesterweg“, Halle (Saale)
1997 bis 1999	Sekundarschule „Am Fliederweg“, Halle (Saale)
1999 bis 2003	„Adolf Reichwein“ Gymnasium, Halle (Saale)
2003 bis 2006	„Südstadt“ Gymnasium, Halle (Saale)
2006	allgemeine Hochschulreife

Studium

2006 bis 2012	Studium der Humanmedizin in Leipzig und Halle
2008	1.ärztliches Staatsexamen, Universität Leipzig
2012	2.ärztliches Staatsexamen, MLU Halle - Wittenberg

Praktisches Jahr

2011	KH Martha-Maria Halle-Dölau - Visceralchirurgie
2011/2012	KH St.Elisabeth u. St.Barbara Halle - Gynäkologie
2012	BG Kliniken Bergmannstrost Halle - Innere Medizin

Beruflicher Werdegang

Seit 2012	Arzt in Weiterbildung zum Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara Halle
-----------	--

Marcus Riemer

11 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die vorliegende Arbeit

„Untersuchung der altersabhängigen Expression von Advanced Glycation Endproducts sowie der aortalen und peripheren Pulswellengeschwindigkeit bei männlichen Patienten mit koronarer Herzkrankheit“

selbstständig durch mich und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel erstellt wurde.

Marcus Riemer

12 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass bisher keine weiteren Promotionsversuche erfolgt sind und diese jetzt vorliegende Dissertation

„Untersuchung der altersabhängigen Expression von Advanced Glycation Endproducts sowie der aortalen und peripheren Pulswellengeschwindigkeit bei männlichen Patienten mit koronarer Herzkrankheit“

erstmalig und nur an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eingereicht wird.

Marcus Riemer

13 Danksagung

Ein großer Dank geht an Frau Dr. Hofmann. Sie hat mich von Anfang an effektiv und mit viel Geduld in die Materie eingearbeitet und zu jeder Tag- und Nachtzeit die unzähligen Mails beantwortet. Ihr Wissen und ihre innovativen Ideen haben mich stets vorangetrieben. Ich wünsche jedem Doktoranden so eine engagierte Betreuerin!

Ebenso bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. Simm für das Überlassen des Themas. Weiterhin danke ich ihm und Herrn Prof. Dr. Wienke für Ihre vielen wichtigen und nützlichen Hinweise, inhaltlichen und statistischen Kontrollen sowie die jederzeitige Beantwortung von Fragen.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Dr. Navarrete-Santos und Herrn Schlegelmilch, welche mich im Umgang mit dem AGE-Reader™ und Vicorder® eingearbeitet hatten. Beide hatten stets ein offenes Ohr für Fragen.

Zu guter Letzt möchte ich mich sehr bei meiner Frau, meiner Mutter, meiner Großmutter sowie meinen Schwiegereltern bedanken. Sie gaben mir die Motivation und vor allem die notwendige Zeit, diese Arbeit auszuführen und fertigzustellen. Ohne Euch hätte ich diese Möglichkeit nie wahrnehmen können!