

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor Prof. Dr. med. K. Werdan)

**Elektrokardiographische Parameter zur Beurteilung des
perioperativen kardiovaskulären Risikos bei kardial
vorbelasteten Patienten.**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Thomas Bernhard Wolters

geboren am 24.04.1984 in Marburg an der Lahn

Betreuer: Prof. Dr. med. habil. Axel Schlitt

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. habil. Axel Schlitt
2. Prof. Dr. med. Michael Bucher
3. PD Dr. med. Michael Weber

Eröffnung des Promotionsverfahrens: 26.02.2013

Verteidigungsdatum: 02.07.2013

Referat

Seit dem Beginn der ersten elektrokardiographischen Registrierungen im 19. Jahrhundert und der rasanten Weiterentwicklung des Verfahrens bis in die heutige Zeit hat sich das EKG als wichtiges Instrument zur Beurteilung des Gesundheitszustands des menschlichen Herzens etabliert. Es steht dabei in Konkurrenz zu anderen, teils sehr aufwendigen Verfahren der kardialen Diagnostik, wird aber in seiner Aussagekraft auch vor dem Hintergrund vermeintlich geringer Sensitivität und Spezifität angezweifelt. Gerade auch der Stellenwert der Elektrokardiographie im Kontext der präoperativen Risikobewertung ist umstritten. Es besteht kein Konsens bei der Beantwortung der Frage, bei welchem Patientenklientel auf die Untersuchung, auch in Anbetracht knapper werdender Ressourcen im Gesundheitssystem, verzichtet werden kann. Zahlreiche Studien zu dem Thema kommen zu unterschiedlichsten Aussagen darüber, ob das EKG aussagekräftig ist und welche elektrokardiographischen Parameter relevant sind. Vor diesem Hintergrund erfolgte in der vorliegenden Studie eine Subanalyse der im Rahmen einer internationalen, prospektiven, multizentrischen Studie (No-Risk) erhobenen Daten unter besonderer Berücksichtigung elektrokardiographischer Befunde. Der kombinierte primäre Endpunkt wurde gebildet aus: Intrahospitale Gesamtmortalität, akuter Myokardinfarkt (NSTEMI und STEMI), kardiopulmonale Reanimation, akute Herzinsuffizienz und Asystolie oder Kammerflimmern. Es wurden insgesamt 616 Patienten in die Auswertung einbezogen, von jedem wurde das präoperative EKG nach einem vordefinierten Ablauf analysiert. In univariaten Analysen wurden für das Erreichen des primären Endpunkts prognostische Variablen identifiziert. Als Risikofaktoren für das Erleiden des primären Endpunktes konnten die Variablen „erhöhte Pulsfrequenz ($\geq 70/\text{min}$) bei Krankenhausaufnahme“, „Eingriffe im Fachgebiet HNO/MKG“, „Vorliegen einer malignen Erkrankung“, „Dauertherapie mit Nitraten“ sowie als EKG- Variablen „elektrokardiographische Zeichen des abgelaufenen Myokardinfarkts“ und „Verlängerung der QTc- Zeit auf über 500ms“ gefunden werden.

Wolters, Thomas: Elektrokardiographische Parameter zur Beurteilung des perioperativen kardiovaskulären Risikos bei kardial vorbelasteten Patienten. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2013

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Historische Entwicklung der Elektrokardiographie	1
1.1.1	Willem Einthoven und das Saitengalvanometer	1
1.1.2	Thomas Lewis und die Arrhythmien.....	3
1.1.3	Die unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson.....	5
1.1.4	Das Standard 12- Kanal- EKG.....	5
1.2	Aktueller Wissensstand zur präoperativen Risikostratifizierung.....	6
1.2.1	Bedeutung der KHK für das perioperative kardiovaskuläre Risiko	6
1.2.2	NYHA- und CCS- Klassifikation	8
1.2.3	Goldman Cardiac Risk Index.....	8
1.2.4	Modifizierter Index nach Detsky	8
1.2.5	Lee- Index (Revised Cardiac Risk Index)	9
1.2.6	Biomarker zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos	10
1.2.7	Die Bedeutung des präoperativen Ruhe- 12- Kanal EKG.....	11
2	Fragestellung und Zielsetzung.....	13
3	Patienten und Methoden	14
3.1	Studiendesign.....	14
3.2	Patienten	14
3.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	14
3.2.2	Anamnese und körperliche Untersuchung.....	15
3.3	Methoden.....	16
3.3.1	Laborparameter	16
3.3.2	EKG- Aufzeichnung.....	17
3.3.3	Follow- up.....	17
3.3.4	EKG- Analyse.....	18
3.3.5	Datenerfassung und Statistik	29

4	Resultate.....	30
4.1	Patientencharakteristika.....	30
4.2	HerzKreislaufmedikamente, Vitalparameter, klinische Befunde	32
4.3	Laborwerte.....	34
4.4	Operative Eingriffe.....	35
4.5	EKG- Parameter.....	35
4.6	Einflussfaktoren auf die Dauer des ereignisfreien Überlebens.....	37
4.7	Primärer Endpunkt	42
5	Diskussion	43
5.1	Patientencharakteristika.....	46
5.1.1	Patientenalter	46
5.1.2	Vorerkrankungen und HerzKreislaufmedikamente	47
5.2	Vitalparameter.....	51
5.3	Laborwerte.....	54
5.4	Lee- Index.....	54
5.5	Operative Eingriffe.....	55
6	Zusammenfassung	57
6.1.1	Vorhofflimmern	57
6.1.2	QTc- Zeit	57
6.1.3	Zeichen des abgelaufenen Myokardinfarkts.....	59
7	Literaturverzeichnis	62
8	Thesen	69
9	Anhänge	72

Abkürzungen:

<i>ACB-OP</i>	<i>Aortocoronare Bypassoperation</i>
<i>ACC</i>	<i>American College of Cardiology</i>
<i>AHA</i>	<i>American Heart Association</i>
<i>ANP</i>	<i>Atrial natriuretic peptide</i>
<i>ASA</i>	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
<i>BMI</i>	<i>Body Mass Index</i>
<i>BMS</i>	<i>Bare Metal Stent</i>
<i>BNP</i>	<i>Brain type natriuretic peptide</i>
<i>CCS</i>	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
<i>CRF</i>	<i>Case Report Form</i>
<i>DES</i>	<i>Drug Eluting Stent</i>
<i>ESC</i>	<i>European Society of Cardiology</i>
<i>HNO</i>	<i>Hals- Nasen- Ohrenheilkunde</i>
<i>HRV</i>	<i>Heart Rate Variability</i>
<i>Hs-TnT</i>	<i>High specific TroponinT</i>
<i>IDDM</i>	<i>Insulin dependent diabetes mellitus</i>
<i>KHK</i>	<i>Koronare Herzkrankheit</i>
<i>MACE</i>	<i>Major adverse cardiac event</i>
<i>MKG</i>	<i>Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie</i>
<i>NIDDM</i>	<i>Non- insulin dependent diabetes mellitus</i>
<i>NP</i>	<i>Natriuretic Peptide</i>
<i>NSTEMI</i>	<i>Non- ST- Elevations- Myokardinfarkt</i>
<i>NT-proBNP</i>	<i>N- terminal brain type natriuretic peptide</i>
<i>NYHA</i>	<i>New York Heart Association</i>
<i>OUP</i>	<i>Oberer Umschlagpunkt</i>
<i>PAVK</i>	<i>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>
<i>PCI</i>	<i>Percutaneous coronary intervention</i>
<i>SIRS</i>	<i>Systemic inflammatory response syndrome</i>
<i>STEMI</i>	<i>ST- Elevations- Myokardinfarkt</i>
<i>TnT</i>	<i>Troponin T</i>
<i>VHF</i>	<i>Vorhofflimmern</i>

1 Einleitung

1.1 Historische Entwicklung der Elektrokardiographie

Die Elektrokardiographie, wie wir sie heute kennen, beruht auf einer Entwicklung, die vor über 100 Jahren begann und an der viele Forscher aus aller Welt beteiligt waren. In diesem Kapitel sollen die Meilensteine jener Entwicklung aufgezeigt werden, ohne Vollständigkeit bzgl. aller beteiligten Personen anstreben zu wollen. Bereits 1842 konnte der italienische Physiologe Carlo Matteucci zeigen, dass „jeder Herzschlag von einem elektrischen Strom begleitet wird“ [1]. Der Franzose Gabriel Lippmann erfand in den frühen 1870‘er Jahren das Kapillarelektrometer, mit dem die Briten John Burdon Sanderson und Frederick Page erstmalig eine De- und eine Repolarisationsphase der elektrischen Herzaktion voneinander unterscheiden konnten. Kurz darauf schrieb August D. Waller in London das erste Elektrokardiogramm an einem Menschen und konnte dabei zeigen, dass die elektrische Aktivität der Kontraktion des Herzmuskels vorausgeht und nicht etwa ein durch die mechanische Herzaktion ausgelöstes Artefakt darstellt. Waller war damals noch der Ansicht, die „technischen Schwierigkeiten der Methode würden den Gebrauch im klinischen Alltag verbieten“ [1,2].

1.1.1 Willem Einthoven und das Saitengalvanometer

Auf dem ersten internationalen Physiologenkongress 1889 in Basel sah Willem Einthoven, wie Waller die elektrische Herzaktion aufzeichnete, was ihn dazu veranlasste, seinen Forschungsschwerpunkt in ebendiese Richtung zu verlagern. In den 1890‘er Jahren konzentrierte sich seine Forschung auf die elektrische Aktivität des Herzens. Einthoven, der Medizin in Utrecht und Amsterdam studiert hatte und schon mit 26 Lebensjahren Professor für Physiologie in Leyden wurde, „erkannte die technischen Grenzen des Kapillarelektrometers und bemühte komplexe mathematische und physikalische Verfahren, um die Qualität der Aufzeichnungen zu verbessern“ [1]. Er konnte zeigen, dass jede Herzaktion von fünf elektrischen Ausschlägen begleitet wird. In seinem ersten Artikel zu diesen Beobachtungen, welcher 1895 erschien, bezeichnete er diese Ausschläge mit den Buchstaben P, Q, R, S und T [3]. Über seine Gründe, ausgerechnet diese Buchstabenfolge zu wählen, herrscht nicht vollständige Klarheit. Eine der konkurrierenden Theorien spricht von einer zufälligen, willkürlichen Auswahl, eine andere geht davon aus, diese Nomenklatur begründe auf

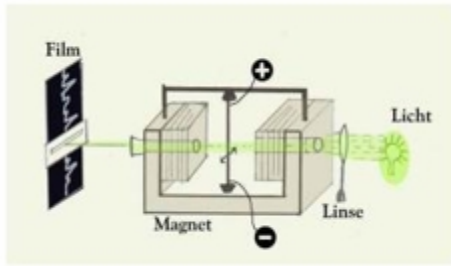


Abbildung 1, schematische Darstellung eines Saitengalvanometers, (available at: <http://www.grundkurs-ekg.de/geschichte/geschichte1.htm> [accessed February 02, 2012])

„mathematischen Traditionen, die bis Descartes zurückreichen“ [4]. Es existiert außerdem die Annahme, Einthoven habe sich für diese Buchstaben entschieden, da sie sich mitten im Alphabet befinden, davor und danach also noch Buchstaben hätten hinzugefügt werden können. Denkbar ist auch, dass dadurch die „früheren, mit dem Elektrometer und mit A, B und C

gekennzeichneten Aufzeichnungen von den neueren, mit dem Saitengalvanometer erlangten, unterschieden werden sollten“ [5]. Das Saitengalvanometer, welches Einthoven nicht erfand, das von ihm aber entscheidend modifiziert wurde, nutzte er zunehmend, da er erkannt hatte, dass das Kapillarelektrometer durch seine Ungenauigkeit, insbesondere hinsichtlich seiner Frequenzsensibilität, in der Elektrophysiologie nur von eingeschränktem Nutzen war [1].

Das Saitengalvanometer bestand aus einem dünnen, mehrere Meter langen silberummantelten Quarzfilament, welches zwischen zwei Elektromagneten verlief. Ein durch das Filament verlaufender Strom verursachte eine Bewegung des Filaments, sogar wenn dieser Strom sehr gering war, wie etwa der des Erregungsleitungssystems des Herzens. Die Ausschläge des Filaments gaben somit Auskunft, sowohl über Richtung, als auch Stärke des Stroms und wurden kontinuierlich photographisch aufgezeichnet. Bereits damals etablierte sich eine auch heute noch übliche Geschwindigkeit der Aufzeichnung von 25 mm/s auf der Abszisse [1,6].

Im Jahre 1906 veröffentlichte Einthoven die ersten elektrokardiographischen Aufzeichnungen u.a. von Vorhofflimmern und -flattern, ventrikulären Extrasystolen und auch von an Hunden durch Vagusreiz artifiziell herbeigeführten atrioventrikulären Leitungsblöcken [7].

Auch wenn Einthoven bereits einen klinischen Nutzen seiner Entdeckungen für wahrscheinlich hielt, so war es nicht möglich, den 600 Pfund schweren Apparat zu den Patienten zu transportieren. Stattdessen bediente er sich eines speziell gefertigten und aufgehängten Telefonkabels, um die elektrischen Impulse der Herzen der in der Universitätsklinik in Leiden hospitalisierten Patienten in sein Labor weiterzuleiten, und

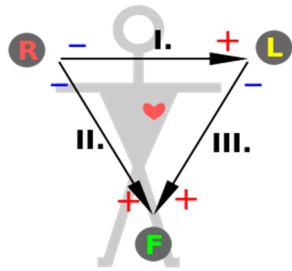


Abbildung 2, Einthoven' sches Dreieck, (available at: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:ECG-Einthoven-triangle.svg> [accessed March 07, 2012])

sie dort mit dem Galvanometer aufzuzeichnen [8]. Die drei Ableitungen nach Einthoven veranschaulichte dieser in Form eines gleichseitigen Dreiecks, welches die Frontalebene des elektrischen Feldes des Herzens darstellt und heute als Einthoven'sches Dreieck bekannt ist. Den Begriff „Elektrokardiogramm“ hatte Einthoven

selbst bereits im Jahre 1893 eingeführt, noch bevor das Saitengalvanometer in Gebrauch war [9].

1.1.2 Thomas Lewis und die Arrhythmien

Ebenso wie Einthoven war auch Thomas Lewis davon überzeugt, dass das Saitengalvanometer eine wichtige Stellung in der klinischen Medizin einnehmen würde. Er hatte im Jahre 1909 Einthovens Labor besucht und sich in der Folgezeit der Untersuchung von Herzrhythmusstörungen mit Hilfe des Galvanometers gewidmet. Zwischen den beiden Forschern, Einthoven in Leiden und Lewis in London, entwickelte sich eine lebhafte Korrespondenz und über die reine Forschung hinausgehende Freundschaft [10]. Im Gegensatz dazu war Augustus Waller, gut 20 Jahre nach seiner ersten Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms, immer noch nicht von der klinischen Relevanz der Methode überzeugt und konstatierte nach einem Besuch in Einthovens Labor im Jahre 1909, sie „könne höchstens gelegentlich von Nutzen sein“ [1]. Erst nachdem auch in den USA in größeren Städten Saitengalvanometer installiert und in Europa von einigen Autoren, darunter Thomas Lewis, gut illustrierte Bücher über das Thema erschienen waren, änderte Waller seine Meinung [1].

1912 veröffentlichte Lewis sein Werk „Clinical Disorders of the Heart Beat“, worin er das damalige Wissen über kardiale Arrhythmien zusammenfasste und die Fachwelt mit neuen Begriffen wie „Sinusknoten“, „Schrittmacher“, „Extrasystole“ oder „Vorhofflimmern“ bekannt machte. Nicht nur die Wissenschaft, auch das Unternehmen „Cambridge Scientific Instrument Company“, die den „Cambridge Electrocardiograph“ produzierte, profitierte von dem Werk. Einthoven erhielt 1924 den Nobelpreis für die Erfindung des Elektrokardiographen und dankte Lewis daraufhin, anerkennend, dass

ohne dessen Forschung und Einführung des diagnostischen Verfahrens in die klinische Medizin ihm diese Auszeichnung wohl nicht zuteil geworden wäre [10].

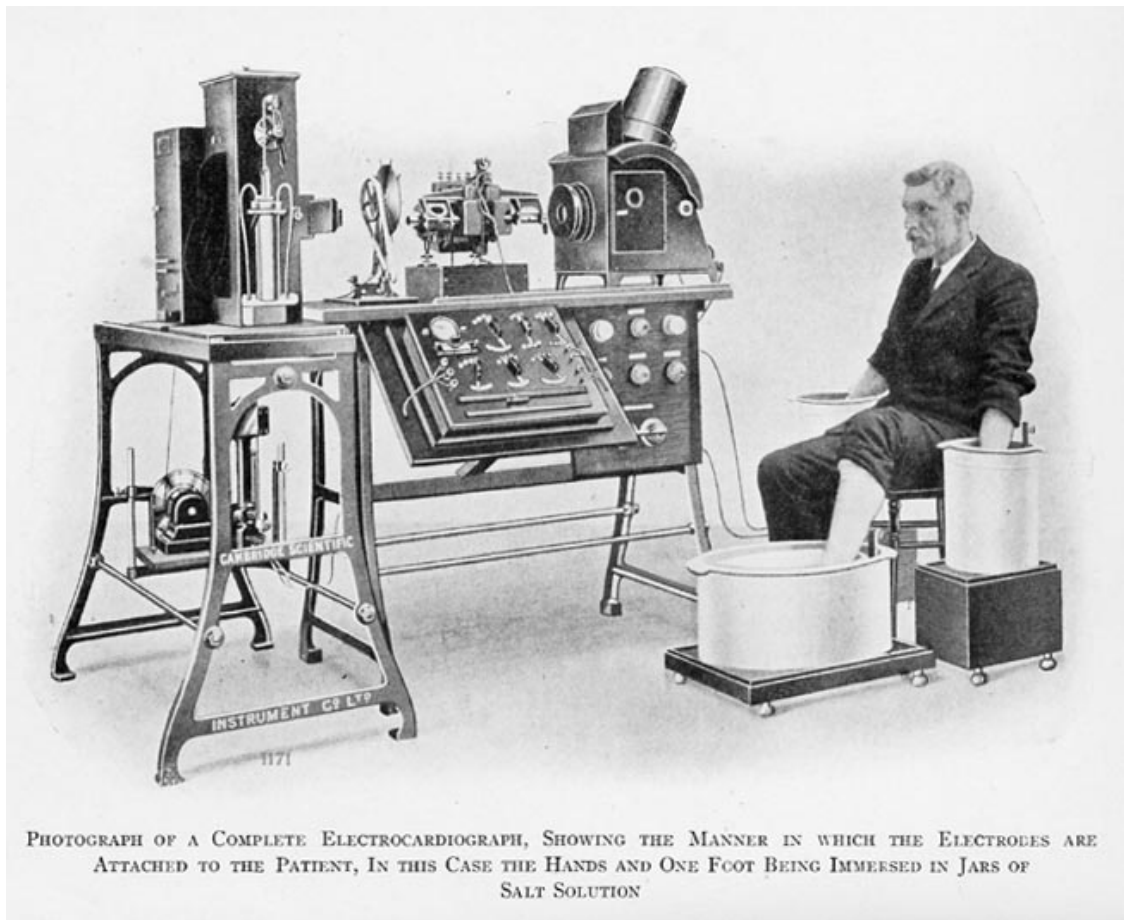


Abbildung 3, frühes Modell eines Saitengalvanometers von Cambridge Scientific (available at: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Willem_Einthoven_ECG.jpg?uselang=de [accessed February 08, 2012])

Als weiterer Stimulus für die Verbreitung der Elektrokardiographie diente die in den 1920'er Jahren erlangte Erkenntnis, dass damit nicht nur Störungen des Herzrhythmus und der intrakardialen Erregungsweiterleitung diagnostiziert werden können, sondern dass auch myokardiale Ischämien, zusätzlich zu den klinischen Zeichen, elektrokardiographische Veränderungen hervorrufen. Die bis *dato* in manchen Fällen problematische Differentialdiagnose zu Krankheiten wie etwa Cholelithiasis, Pankreatitis oder peptisches Ulcus wurde somit erheblich erleichtert. Auch waren die Elektrokardiographen entscheidend handlicher geworden, ab 1920 waren bereits Apparate erhältlich, die zum Bett des Patienten gebracht werden konnten. Die Elektrokardiographie entwickelte sich zu einem „entscheidenden Werkzeug“ für die Diagnose der koronaren Herzkrankheit (KHK) [11].

1.1.3 Die unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson

Während zur Diagnose von Arrhythmien die drei genutzten Ableitungen ausreichend waren, traf dies für die Ischämiediagnostik nicht mehr zu, manche Bereiche des Herzens konnten mit diesem Verfahren nicht elektrisch dargestellt werden. Wolfarth und Wood waren die ersten, die die Wichtigkeit des Informationsgewinns durch präkordiale Elektroden betonten. Bei einer Patientin mit dem klinischen Bild einer myokardialen Ischämie, aber ohne typische elektrokardiographische Zeichen in den Ableitungen I bis III nach Einthoven, platzierten sie Elektroden auf der Brust und auf dem Rücken und konnten somit eindruckliche ST- Streckenveränderungen ausfindig machen. Ein weiterer, ähnlicher Fall überzeugte Wolfarth und Wood, dass die „anteroposteriore Brustwandableitung (IV Ableitung) einen wichtigen Zusatz zum Routineelektrokardiogramm in der Diagnose bestimmter Fälle von Koronararterienverschluss darstellt“ [12]. Weiterentwickelt wurden die Brustwandableitungen von Frank Wilson, der als erster das Konzept der „unipolaren Ableitungen“ beschrieb. Hierbei wird gegen ein virtuelles Nullpotential, welches durch die Zusammenschaltung der drei Extremitätenableitungen über einen hohen Widerstand gebildet wird, abgeleitet [13]. Er wurde später der Namensgeber der sechs Ableitungen V1 bis V6, die im Jahre 1938 von einem Komitee aus „American Heart Association“ und „Cardiac Society of Great Britain“ als Standard für die Brustwandableitungen beschlossen wurden. Der entscheidende Vorteil der Brustwandableitungen ist, dass, im Gegensatz zu den Extremitätenableitungen, die Horizontalebene des elektrischen Feldes des Herzens abgebildet werden kann.

1.1.4 Das Standard 12- Kanal- EKG

Das Standard 12- Kanal- EKG, wie wir es heute kennen, besteht aus den drei bipolaren Extremitätenableitungen Einthovens, den sechs unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson und den, von Emanuel Goldberger 1942 eingeführten, unipolaren Ableitungen aVR, aVL und aVF (aV= „augmented Voltage“) [14].

Immer mehr Internisten und auch Allgemeinmediziner wollten in der Lage sein, das EKG zu nutzen und seit den 1930er Jahren waren solche Apparate, die die elektrische Herzaktion direkt aufzeichneten, verfügbar. Es war damit nicht mehr nötig, die Aufzeichnungen photographisch zu entwickeln. Trotz der verbesserten Technik und den immer günstigeren Konditionen für den Erwerb transportabler Elektrokardiographen, waren viele Ärzte nicht ausreichend in der Interpretation der Aufzeichnungen geschult.

Solche, die es waren, galten hingegen schnell als Experten, wovon diese nicht zuletzt finanziell profitierten [1].

Seit den frühen 1960er Jahren existieren auch computergestützte, automatische Analyseprogramme für EKG- Aufzeichnungen, die auf der einen Seite eine schnelle Interpretation ermöglichen, auf der anderen aber, gerade bei pathologischen EKGs, oft fehlerhafte Befunde liefern. Darüber hinaus befürchtete Charles Fisch bereits 1989: „Wegen der Verfügbarkeit der automatischen Interpretation wird der intellektuelle Prozess, der nötig ist, um zu einer EKG Diagnose zu gelangen, oft umgangen und der Computer könnte ein Hindernis beim Erlangen der Fähigkeit zur Interpretation von EKGs sein“ [2].

Bei aller Begeisterung für die Innovation, vor allem in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts, hielt Samuel A. Levine in seinem Buch „Clinical Heart Disease“ 1936 fest: „Ein fähiger Kliniker, der nichts über das Saitengalvanometer weiß, ist immer noch besser als ein Experte in Elektrokardiographie, der begrenzte Patientenerfahrung und unzureichendes klinisches Urteilsvermögen aufweist“ [15].

1.2 Aktueller Wissensstand zur präoperativen Risikostratifizierung

1.2.1 Bedeutung der KHK für das perioperative kardiovaskuläre Risiko

Die jährliche Zahl der Patienten, die sich weltweit nicht- herzchirurgischen Eingriffen unterziehen, ist stetig steigend. Bei 500.000 bis 900.000 dieser Patienten manifestieren sich perioperativ schwerwiegende Komplikationen wie kardialer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt oder nicht letaler Herzstillstand [16]. Kardiale Komplikationen sind die Hauptursache für perioperative Mortalität in der westlichen Welt [17], wobei die KHK einen wichtigen Risikofaktor darstellt. Die Häufigkeit perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen bei nicht- herzchirurgischen Eingriffen an kardialen Risikopatienten beträgt 3,9% [16]. In der alternden mitteleuropäischen Gesellschaft nimmt die Zahl an Patienten fortgeschrittenen Alters, die an einer KHK leiden und sich Operationen unterziehen, stetig zu. Die Prävalenz der KHK bei Patienten zwischen 75 und 84 Jahren beträgt bei Männern etwa 19%, bei Frauen etwa 11% [18].

Jede Operation ruft eine Stressreaktion des Organismus hervor. Diese beginnt mit dem verursachten Gewebetrauma und wird durch neuroendokrine Faktoren ausgelöst und

unterhalten, es resultieren Tachykardie und Hypertension. Hinzu kommen Flüssigkeitsverschiebungen während der perioperativen Phase. Der myokardiale Sauerstoffbedarf steigt und ähnlich dem Pathomechanismus der stabilen Angina pectoris sind minderversorgte myokardiale Areale die Folge, wenn der myokardiale Sauerstoffbedarf das Angebot übersteigt. Der chirurgische Eingriff führt zudem zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen prothrombotischen, antithrombotischen und fibrinolytischen Faktoren. Das Ausmaß dieser Veränderungen ist proportional zu Dauer und Ausmaß der Operation [16]. Durch die Flüssigkeitsverschiebungen kommt es zu veränderten Strömungseigenschaften des Blutes [19]. Bei älteren Patienten, und vor allem bei solchen mit bestehender KHK, sind Gefäßwandschäden vorhanden. Daraus ergibt sich, im Sinne der Virchow'schen Trias [20] (Strömungsverlangsamung, Hyperkoagulabilität/ Erhöhung der Viskosität, Gefäßwandschädigung), eine erhebliche Thrombosegefahr, sowohl in den Koronargefäßen, als auch in allen anderen Bereichen des Gefäßsystems.

Folglich birgt jeder operative Eingriff ein nicht zu vernachlässigendes Risiko für den Patienten, welches von Patientencharakteristika und Eingriffsart abhängig ist. Die möglichst korrekte Abschätzung des kardiovaskulären operativen Risikos ist eine wichtige Aufgabe, da davon die Indikation zu weiteren präoperativen Untersuchungen abzuleiten ist. Sowohl anästhesiologisches als auch chirurgisches Verfahren sowie Intensität und Ort der postoperativen Überwachung können davon abhängig sein [16]. Auch dem Patienten muss, damit dieser im Sinne eines „Informed Consens“ dem Eingriff zustimmen kann, sein Risiko möglichst genau angegeben werden, sofern dieser darüber aufgeklärt werden möchte. Zur Risikostratifizierung des perioperativen kardiovaskulären Risikos bei nicht herzchirurgischen operativen Eingriffen sind einige klinische Indices (Goldman, Detsky, Lee) etabliert. Zudem existieren zahlreiche Studien, in denen der zusätzliche prädiktive Wert pathologischer elektrokardiographischer Veränderungen diskutiert wird. Biomarker, wie die natriuretischen Peptide „brain natriuretic peptide“ (BNP) und „N-terminal brain type natriuretic peptide“ (NT-proBNP), sowie das kardiale Strukturprotein Troponin (Troponin I und T) scheinen ebenfalls bei der Risikostratifizierung nützlich zu sein. Darüber hinaus gibt es in den Leitlinien zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos der amerikanischen kardiologischen Gesellschaften (ACC/AHA), der American Society of Anesthesiologists (ASA) und der European Society of Cardiology (ESC)

Empfehlungen, die im Wesentlichen auf klinischen und prozeduralen Parametern beruhen.

1.2.2 NYHA- und CCS- Klassifikation

Präoperativ sollte die Einschätzung einer potentiell vorliegenden Herzinsuffizienz, entsprechend der körperlichen Leistungsfähigkeit des Patienten, nach NYHA (New York Heart Association) durchgeführt werden [21] (Tabelle 2, S. 16). Der Schweregrad der stabilen KHK wird anhand der CCS (Canadian Cardiovascular Society)-Klassifikation eingeteilt [22] (Tabelle 3, S. 16). Ausschlaggebend hierbei ist der Belastungsgrad, ab dem pectanginöse Symptome auftreten.

1.2.3 Goldman Cardiac Risk Index

Bis zur Publikation der Studie von Goldman *et al.* [23] im Jahre 1977 hatte es nur Veröffentlichungen zu diesem Thema gegeben, die in univariaten Analysen den Zusammenhang zwischen individuellen Risikofaktoren, wie z.B. abgelaufener Myokardinfarkt, und dem perioperativen kardiovaskulären Risiko untersucht hatten [24,25]. Goldman *et al.* hingegen bestimmten in Ihrer Studie mit 1.001 Patienten im Alter von über 40 Jahren in einer multivariaten Analyse neun unabhängige Risikofaktoren, die in ihrer Studienpopulation mit lebensbedrohlichen und tödlichen kardialen Komplikationen in Zusammenhang standen (Tabelle 1). Für diese unabhängigen Risikofaktoren ermittelten sie Punktwerte. Je nach der Summe der addierten Punkte können die Patienten in vier Risikoklassen, I bis IV, mit ansteigendem kardiovaskulärem Risiko, eingeteilt werden [23].

1.2.4 Modifizierter Index nach Detsky

Das Hauptziel der von Detsky *et al.* [25] 1986 veröffentlichten Studie war die Validierung des von Goldman *et al.* entwickelten multifaktoriellen Index. Während letztere nur Patienten, die größeren operativen Eingriffen („major surgery“) unterzogen wurden, berücksichtigten, nahmen Destky *et al.* auch Patienten, die kleineren Operationen („minor surgery“) zugeführt werden sollten, in ihre Studie auf. Ein weiterer Unterschied war, dass sie das Bestehen einer kardialen Vorerkrankung als Einschlusskriterium festsetzten. Dazu zählten vorausgegangener Myokardinfarkt, Angina pectoris, bekannte KHK, Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Arrhythmien, valvuläre Erkrankungen und pathologische EKG- Befunde. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl der von Goldman *et al.* entwickelte multifaktorielle Index, als auch der

damit verglichene und modifizierte Index nach Detsky *et al.*, eine signifikante Aussage über das perioperative kardiovaskuläre Risiko der Studienpopulation machen konnten [25] (Tabelle 1).

Tabelle 1, nach [25], Vergleich Goldman- Index mit modifiziertem Index nach Detsky

* $PO_2 < 60$ mmHg, $PCO_2 > 50$ mmHg, $K < 3.0$ mmol/l, $HCO_3 < 20$ mmol/l, Harnstoff > 50 mg/dl, Kreatinin > 3 mg/dl, abnormale SGOT (Serum Glutamat- Oxalacetat- Transaminase), chronische Lebererkrankung, Bettlägerigkeit aus nicht- kardialer Ursache

Goldman- Index	Punkte	Destky Index	Punkte
MI innerhalb der letzten sechs Monate	10	MI innerhalb der letzten sechs Monate	10
		MI vor mehr als sechs Monaten	5
		CCS Klasse III	10
		CCS Klasse IV	20
		Instabile Angina innerhalb der letzten sechs Monate	10
Alter > 70 Jahre	5	Alter > 70 Jahre	5
Jugularvenenstauung	11	alveoläres Lungenödem: innerhalb der vergangenen Woche	10
		alveoläres Lungenödem: jemals	5
Aortenklappenstenose	3	Aortenklappenstenose	20
nicht vorhandener Sinusrhythmus oder Sinusrhythmus mit supraventrikulären Extrasystolen im letzten, präoperativen EKG	7	nicht vorhandener Sinusrhythmus oder Sinusrhythmus mit supraventrikulären Extrasystolen im letzten, präoperativen EKG	5
> 5 Extrasystolen pro Minute zu beliebigem präoperativem Zeitpunkt	7	> 5 Extrasystolen pro Minute zu beliebigem präoperativem Zeitpunkt	5
Schlechter Allgemeinzustand*	3	Schlechter Allgemeinzustand*	5
Intraperitoneale-/ intrathorakale Operation oder Aorten Chirurgie	3		
Notfalleingriff	4	Notfalleingriff	10

MI= Myokardinfarkt, CCS= „Canadian Cardiovascular Society“

1.2.5 Lee- Index (Revised Cardiac Risk Index)

Lee *et al.* [26] identifizierten in ihrer 1999 veröffentlichten Studie sechs unabhängige Risikofaktoren für schwere kardiale Komplikationen: Hochrisikoeingriff (intrathorakale, intraabdominale oder suprainguinale Gefäßchirurgie), bekannte KHK, Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese, präoperative Insulinbehandlung und präoperatives Serumkreatinin von über 2mg/dl. Als schwere kardiale Komplikationen wurden Herzinfarkt, Lungenödem, Kammerflimmern, Herzstillstand und kompletter Leitungsblock angesehen. Die Patienten konnten, je nachdem ob sie keinen, einen, zwei oder über zwei Risikofaktoren aufwiesen, anhand des Lee- Index (auch: „Revised Cardiac Risk Index“) in vier Gruppen eingeteilt werden. Zu den genannten kardialen Komplikationen kam es in den einzelnen Gruppen in 0,4%, 0,9%, 7% und 11% der Fälle. Lee *et al.* folgerten, diese Risikostratifizierung könne in der Identifikation von Patienten, die weiterführender nichtinvasiver Diagnostik zugeführt werden sollten, helfen. Auch solche Patienten mit niedrigem

kardiovaskulärem Risiko, die wahrscheinlich nicht von weiteren Untersuchungen profitieren, könnten erkannt werden [26].

Der prognostische Wert des Elektrokardiogramms wurde ebenfalls untersucht und man fand eine 2,4- fache Risikoerhöhung bei Vorliegen einer pathologischen Q- Welle als Zeichen der KHK. Der Lee- Index ist mittlerweile zu einem der am weitesten verbreiteten Indices geworden [27]. Boersma *et al.* [28] bestätigten seine Gültigkeit für die Vorhersage perioperativer kardiovaskulärer Mortalität, konstatierten aber, die Einteilung des chirurgischen Eingriffs in „high risk“ oder „not high risk“ sei suboptimal und der Index könne durch genauere Klassifizierung des operationsspezifischen Risikos und Berücksichtigung des Patientenalters optimiert werden.

1.2.6 Biomarker zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos

Zusätzlich zu den auf anamnestischen Daten basierenden Risiko- Indices wurden in zahlreichen Studien die Biomarker BNP, NT-proBNP, sowie die kardialen Strukturproteine Troponin T und Troponin I zur Beurteilung des perioperativen kardiovaskulären Risikos untersucht. Die genannten Marker sind geeignet, auch subklinische Verlaufsformen kardiovaskulärer Erkrankungen zu erkennen.

Das BNP entspricht in seiner biologischen Wirkung weitgehend dem „atrial natriuretic peptide“ (ANP). BNP und ANP werden - unter normalen Bedingungen - im atrialen Myokard produziert. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz werden ANP und BNP in größeren Mengen auch aus dem ventrikulären Myokard freigesetzt. BNP, wie auch NT-proBNP, geht aus pro-BNP hervor. Die Sekretion wird durch erhöhte Wandspannung und myokardiale Ischämie verstärkt. Sowohl das inaktive NT-proBNP, als auch das biologisch aktive BNP können im Blut nachgewiesen werden, die Halbwertszeiten betragen 70 bzw. 20 Minuten, wodurch das NT-proBNP in einer höheren Konzentration vorliegt, obwohl beide in äquimolarer Menge freigesetzt werden. Die physiologischen Wirkungen des BNP sind unter anderem: vermindertes Durstgefühl, Hemmung des Renin- Angiotensin- Aldosteron Systems mit konsekutiv erhöhter Diurese, Vasodilatation und Erhöhung der endothelialen Permeabilität [29]. Ausgeschieden werden BNP und NT-proBNP (im Folgenden unter „NP“= „natriuretische Peptide“ zusammengefasst) überwiegend renal. Während die NP in der Diagnose und Prognose der akuten Herzinsuffizienz etabliert sind [30], scheinen sie auch bei der präoperativen Risikobewertung nützlich zu sein [31]. So konnten Karthikeyan *et al.* [32] in einer

Metaanalyse zeigen, dass die Konzentrationen der NP starke, unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse in den ersten 30 Tagen nach nicht-herzchirurgischen Eingriffen darstellen.

Das kardiale Strukturprotein Troponin (Troponin I und Troponin T) ist bei der Diagnose des Myokardinfarkts seit Jahren etabliert [33]. Mit der Einführung des Nachweisverfahrens für hoch sensitives Troponin (high sensitive Troponin), welches niedrigere Konzentrationen des Troponin nachzuweisen vermag, konnte festgestellt werden, dass auch minimale Erhöhungen der Konzentrationen prognostisch relevant sind [34-36].

1.2.7 Die Bedeutung des präoperativen Ruhe- 12- Kanal EKG

Jede Untersuchung und jede apparative diagnostische wie auch therapeutische Maßnahme werden mit der berechtigten Erwartung durchgeführt, dass der Nutzen das potentielle Risiko übersteigt [37]. Das präoperative Standard 12- Kanal- EKG wird als günstiges Screeningverfahren angesehen und in vielen Einrichtungen präoperativ standardmäßig bei Patienten ab einem bestimmten Alter durchgeführt, um Pathologien, allen voran eine bis *dato* unerkannte, asymptomatische KHK, die der weiteren Abklärung bedürfen, zu detektieren [38,39]. Durch das Erkennen pathologischer Befunde und weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen soll das perioperative kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden. Ob diese Überlegung korrekt und der Stellenwert des präoperativen 12- Kanal- EKG gerechtfertigt ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Viele Studien postulieren, dass die Elektrokardiographie ein schlechtes Screeningverfahren für eine bisher unerkannte KHK sei und eine zuverlässige Aussage über den postoperativen Verlauf, welche etablierte Modelle (Lee-Index) zur Risikoeinschätzung ergänzt, nicht gestatte.

In Anbetracht der heterogenen und teilweise widersprüchlichen Studienergebnisse ist die Rolle des präoperativen 12- Kanal- EKG nicht abschließend geklärt. So konnte auch die American Society of Anesthesiologists (ASA) Task Force in ihren 2012 aktualisierten Empfehlungen keinen Konsens über ein bestimmtes Mindestalter, ab dem auch ohne Risikofaktoren ein EKG indiziert ist, festlegen [37]. Sie konstatierte, Alter an sich sei wahrscheinlich keine Indikation.

In den ACC/ AHA- Leitlinien [27] sind Empfehlungen bezüglich präoperativer EKG-Aufzeichnung, nicht- invasiven Belastungstests, Echokardiographie, invasiver

Diagnostik und Therapie wie Koronarangiographie und koronarer Revaskularisation und perioperativer Medikation dargestellt.

Darin erteilen ACC und AHA der routinemäßigen präoperativen EKG- Aufzeichnung eine Absage. Es gilt vielmehr:

1. Bei Patienten mit wenigstens einem klinischen Risikofaktor (hier: ischämische Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläres Ereignis in der Vergangenheit, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz), die gefäßchirurgischen Eingriffen (= „high risk“) unterzogen werden, soll ein EKG angefertigt werden.
2. Bei Patienten mit bekannter KHK, pAVK oder zerebrovaskulärer Krankheit, die Eingriffen mittleren Risikos unterzogen werden, soll es ebenfalls angefertigt werden.
3. Bei Patienten, die keine klinischen Risikofaktoren aufweisen, aber gefäßchirurgischen Eingriffen zugeführt werden kann ein EKG durchgeführt werden.
4. Bei Patienten mit mindestens einem klinischen Risikofaktor, die Eingriffen mittleren Risikos unterzogen werden, ist eine Aufzeichnung vertretbar.
5. Bei asymptomatischen Patienten, bei denen Eingriffe mit niedrigem Risiko vorgenommen werden sollen, ist das EKG nicht indiziert.

Weiterhin ist der optimale Zeitpunkt für die Aufzeichnung eines 12- Kanal- Ruhe-EKGs vor elektiven Eingriffen unbekannt. Allgemein wird auch für Patienten mit stabiler KHK eine Zeitspanne von maximal 30 Tagen zwischen Aufzeichnung und Operation akzeptiert.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Die Weiterentwicklung und Verbesserung chirurgischer Therapieverfahren hat in den letzten Jahren zwar zu einer Verbesserung der perioperativen Komplikationsrate und letztlich auch zu einer Zunahme chirurgisch behandelter Patienten geführt. Dennoch ist das kardiovaskuläre Risiko insbesondere für ältere und alte Patienten in dieser Situation erheblich [27].

Die meisten nicht-herzchirurgischen Eingriffe werden elektiv durchgeführt, wodurch präoperativ ausreichend Zeit zur Risikoeinschätzung gegeben ist. Der am weitesten verbreitete Risiko Index ist der „Revised Cardiac Index“ von Lee [26]. Den zusätzlichen Nutzen der präoperativen Detektion elektrokardiographischer Veränderungen zur perioperativen Risikobeurteilung haben zahlreiche Studien untersucht, sind jedoch zu heterogenen Ergebnissen gekommen. Diese Studien haben meist unselektierte Patientenkollektive rekrutiert. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse des zusätzlichen Nutzens elektrokardiographischer Befunde in einem nach Alter und kardiovaskulären Risikofaktoren selektierten Patientenkollektiv zur Risikostratifizierung vor nicht-herzchirurgischen Eingriffen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Im Rahmen der europäischen, multizentrischen und prospektiven No- Risk- Studie („NT-proBNP zur Beurteilung des perioperativen kardiovaskulären Risikos bei nicht kardialen chirurgischen Eingriffen“) erfolgte eine Subanalyse zur prognostischen Bedeutung des 12- Kanal- EKG. Bei der Patientenrekrutierung waren die Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, das Krankenhaus Siegen, das Universitätsklinikum Regensburg, das Universitätsklinikum Halle (Saale), das Universitätsklinikum Basel (Schweiz), das Universitätsklinikum in Valladolid (Spanien), und das Krankenhaus Kragujevac (Serbien) beteiligt. Der Zeitraum der Rekrutierung erstreckte sich von Dezember 2006 bis Juni 2009. In den jeweiligen Studienzentren wurden die Patienten gemäß Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, die Einwilligung zur Teilnahme vorausgesetzt. Präoperativ sollte von jedem Patienten ein 12- Kanal EKG angefertigt werden. Insgesamt wurden 979 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Teilnahme der Studienzentren erfolgte nach Prüfung durch die lokalen Ethikkommissionen (Halle: Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg).

Die anamnestischen und klinischen Daten wurden in einem fünfseitigen Case Report Form (CRF) erfasst, die Datenverwaltung in pseudoanonymisierter Form erfolgte im Studienzentrum der Kerckhoff- Klinik Bad Nauheim. Die vom Patienten und vom aufklärenden Arzt unterschriebene Aufklärung verblieb in einem eigens angelegten Studienordner in den entsprechenden Kliniken.

Die Analyse der zu Verfügung stehenden EKGs wurde federführend im Universitätsklinikum Halle durchgeführt, ebenso die Subanalyse der dadurch zusätzlich gewonnenen Datensätze.

3.2 Patienten

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten im Alter von mindestens 56 Jahren mit wenigstens einem anamnestisch zu eruiierenden kardiovaskulären Risikofaktor und geplantem, nicht herzchirurgischem operativem Eingriff in Vollnarkose wurden in die Studie aufgenommen. Zu den

kardiovaskulären Risikofaktoren zählten bekannte arterielle Hypertonie, bekannter Diabetes mellitus, bekannte Dyslipoproteinämie, aktiver Nikotinabusus und positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse. Eine positive Familienanamnese für Herz- Kreislaufkrankungen lag vor, wenn mindestens ein Verwandter ersten Grades im Alter von höchstens 65 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten hatte.

Patienten, die nicht einwilligten an der Studie teilzunehmen, Patienten, die einer notfallmäßigen Intervention zugeführt wurden, und solche, die unfähig waren die Aufklärung zu verstehen bzw. zu unterschreiben, wurden von der Studie ausgeschlossen.

3.2.2 Anamnese und körperliche Untersuchung

Im ersten Teil des standardisierten Case Report Form (CRF) wurden die Patientendaten erfasst. Auf den nummerierten CRFs wurden die Initialen des Vor- und Nachnamens, sowie das Geburtsdatum und das Aufnahmedatum des Patienten notiert. Die mit der gleichen Nummer versehenen EKG- Aufzeichnungen konnten damit dem jeweiligen Patienten zugeordnet werden. Zudem wurden anamnestische Daten, körperlicher Untersuchungsbefund und Laborparameter dokumentiert.

Durch Eigenanamnese wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren (Absatz 3.2.1) und das Vorliegen weiterer Vorerkrankungen erfragt: Bekannte KHK, Z.n. zerebralem Insult, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Niereninsuffizienz, Lebererkrankung, chronische Lungenerkrankung, Muskelerkrankung, rheumatoide Erkrankung, maligne Erkrankung und Stoffwechselerkrankung.

Von einer bekannten KHK wurde bei angiographisch erfolgter Diagnosesicherung, abgelaufenem Myokardinfarkt, erfolgter Herzkatheterintervention und Zustand nach ACB-OP (Aortocoronare Bypassoperation) ausgegangen.

Der Body- Mass- Index (BMI) wurde als Quotient aus Gewicht in Kilogramm und Quadrat der Körperlänge in Meter errechnet.

Die regelmäßige Einnahme von ASS/ Clopidogrel, Betablocker, ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), Diuretika, oraler Antikoagulation und Nitraten wurde dokumentiert.

Die im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung gemessenen Vitalparameter Blutdruck und Herzfrequenz sowie der Allgemeinzustand des Patienten wurden im CRF vermerkt, ebenso das Vorliegen kardialer Dekompensationszeichen wie Ödeme, Stauungsrasselgeräusche der Lunge oder Vorliegen eines Pleuraergusses.

Jeder Patient wurde gemäß NYHA (New York Heart Association)- und CCS (Canadian Cardiovascular Society)- Kriterien beurteilt, die hierbei zugrunde liegenden Definitionen sind im Folgenden aufgeführt.

Tabelle 2, NYHA- Klassifikation

NYHA Klasse	Definition
I:	<i>keine Einschränkung der Belastbarkeit; vollständiges Fehlen von Symptomen oder Beschwerden bei Belastung bei diagnostizierter Herzkrankheit</i>
II:	<i>leichte Einschränkung der Belastbarkeit; Beschwerdefreiheit in Ruhe und bei leichter Anstrengung, Auftreten von Symptomen bei stärkerer Belastung</i>
III:	<i>starke Einschränkung der Belastbarkeit; Beschwerdefreiheit in Ruhe, Auftreten von Symptomen bereits bei leichter Belastung</i>
IV:	<i>dauerhafte Symptomatik, auch in Ruhe</i>

Tabelle 3, CCS- Klassifikation

CCS Klasse	Definition
I	<i>keine Angina Pectoris bei normaler körperlicher Belastung, Angina Pectoris bei schwerer körperlicher Belastung</i>
II	<i>geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch Angina Pectoris</i>
III	<i>erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch Angina Pectoris</i>
IV	<i>Angina Pectoris bei geringer körperlicher Belastung oder Ruheschmerz</i>

3.3 Methoden

3.3.1 Laborparameter

Im ersten Abschnitt des CRF wurden die präoperativen Werte für Hämoglobin, Kreatinin, Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl vermerkt. Im Falle eines akuten Nierenversagens wurde zusätzlich der maximale postoperative Kreatininwert dokumentiert. Die Werte wurden im Labor des jeweiligen Studienzentrums bestimmt. Bei jedem Patienten wurden, zusätzlich zur Routineblutentnahme des jeweiligen Studienzentrums, innerhalb von vier Tagen vor der Operation Blutproben genommen, die sofort weiterverarbeitet wurden. Das Serum wurde, durch Zentrifugation bei 1.000-3.000 g für zehn Minuten, von den korpuskulären Blutbestandteilen getrennt, in Eppendorfgefäße aliquotiert und bei -70° C gelagert. Die weitere Analyse erfolgte in den Laboratorien der Universität Basel und der Kerckhoff- Klinik Bad Nauheim. Kardiales Troponin T (TnT) wurde anhand eines neu entwickelten hochspezifischen

Elektrochemilumineszenz- Immunassays (Hs-TnT, Hochspezifisches Troponin T) auf einem Elecsys Analysator (Roche Diagnostics, Mannheim) bestimmt. NT-proBNP wurde ebenfalls mit einem Elektrochemilumineszenz- Immunassay gemessen (Elecsys proBNP, Roche Diagnostics, Mannheim). Die Ergebnisse zur prognostischen Relevanz der in dieser Studie gemessenen kardialen Biomarker wurden im Dezember 2012 im European Heart Journal veröffentlicht [40].

3.3.2 EKG- Aufzeichnung

Präoperativ wurde bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten ein 12- Kanal Ruheelektrokardiogramm nach lokalem Standard abgeleitet. Je nach Studienzentrum wurde mit einem Papiervorschub von 25 mm/s bzw. 50 mm/s gearbeitet.

3.3.3 Follow- up

Im zweiten Teil des standardisierten CRF wurden OP- Indikation, OP- Art, OP- Datum und der postoperative Verlauf dokumentiert. Weiter wurde vermerkt, ob es sich bei der Operation um einen Zweiteingriff handelte. Die Nachbeobachtungphase erstreckte sich über den Zeitraum der Hospitalisierung bis zum Entlassungszeitpunkt.

Im intra- und postoperativen Verlauf waren die zu dokumentierenden Komplikationen: MACE (major adverse cardiac events), Behandlung- und gegebenenfalls Wiederaufnahme- auf Intensivstation, Transfusionspflichtigkeit (inklusive Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate), zerebraler Insult, Verlegung in andere Klinik, Lungenembolie, Sepsis, SIRS (systemic inflammatory response syndrome), Multiorganversagen, fieberhafte Infektion und akutes Nierenversagen (inklusive maximaler Kreatinin- Wert).

Zu den MACE zählten: Tod, Myokardinfarkt, Kammerflimmern/Kreislaufstillstand, kardiopulmonale Reanimation, dekompensierte Herzinsuffizienz und postoperatives Vorhofflimmern.

Als primärer Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt festgelegt worden. Dieser beinhaltete folgende Ereignisse:

- Intrahospitale Gesamtmortalität
- Akuter Myokardinfarkt (NSTEMI und STEMI)
- Kardiopulmonale Reanimation

- Akute Herzinsuffizienz
- Asystolie oder Kammerflimmern

Die Feststellung der Endpunkte erfolgte nach den im jeweiligen Zentrum gültigen klinischen Standards. Die Diagnose des perioperativen Myokardinfarkts erfolgte auf der Grundlage der „Universal definition of myocardial infarction“ [33].

3.3.4 EKG- Analyse

Die Analyse der präoperativ abgeleiteten EKGs sollte in Form einer Standard- EKG Auswertung erfolgen, welche so auch im klinischen Alltag Anwendung findet und welche in ihrer Durchführung vor dem Beginn der Studie festgelegt worden war. Die betrachteten Kriterien zur EKG- Analyse wurden in eine Microsoft Excel® Tabelle übertragen. Da in Literatur und klinischer Praxis die Referenzwerte und Beurteilungskriterien für das Elektrokardiogramm variieren, seien im Folgenden die in dieser Studie berücksichtigten Kriterien beschrieben. Sie stützen sich auf in gängiger Fachliteratur [13,41,42] beschriebenen elektrokardiographischen Parametern und Befunden.

Die Ermittlung von Herzfrequenz, PQ- Zeit und QT- Zeit sowie der Dauer der P- Welle, der Q- Zacke und des QRS- Komplex erfolgte unter Zuhilfenahme eines EKG- Lineals. Ebenso wurden die Amplituden der Wellen und Zacken ermittelt. Bei bereits maschinell ermittelten Werten wurden diese durch manuelle Bestimmung verifiziert.

Rhythmus: Sinusrhythmus lag vor, wenn die P- Wellen regelmäßig vorhanden (konstante PP- Intervalle), positiv (in V₁/V₂ nicht zwingend) und morphologisch einheitlich waren, sowie jeder P- Welle ein QRS- Komplex folgte.

Vorhoferregung: Eine normale P- Welle wird durch einheitliche Morphologie und positiven Ausschlag (in V₁ und V₂ negativer Ausschlag möglich) charakterisiert. Sie darf maximal 110 ms andauern und eine Amplitude von 0,2 mV nicht übersteigen. Eine doppelgipflige, verlängerte P- Welle in den Extremitätenableitungen mit einer biphasischen, terminal breit negativen P- Welle in V₁ charakterisiert ein P- sinistriale. Bei in Ableitung I und/oder II überhöhter P- Welle, ohne, oder mit nur angedeutetem negativem Anteil in V₁ handelt es sich um ein P- dextriale. Ein P-

biatriale liegt vor, wenn die Welle verbreitert, doppelgipflig, in den Extremitätenableitungen überhöht und in V1 biphasisch mit initial spitz positivem Anteil und terminal negativem Anteil ist.

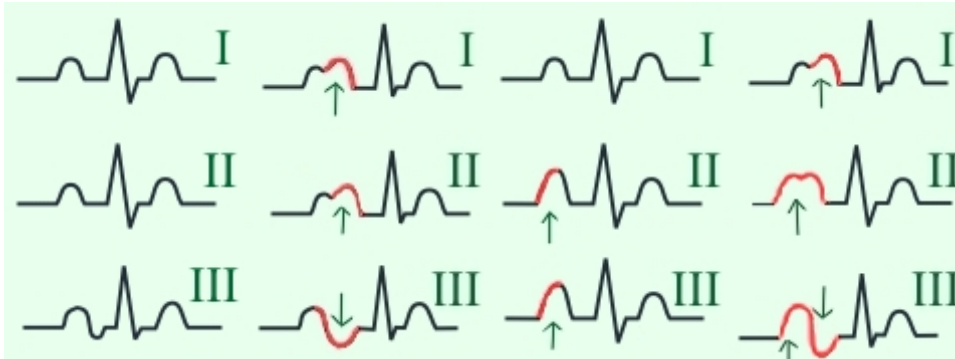


Abbildung 4, von links nach rechts: normale Vorhoferregung, P- sinistroatriale, P- dextroatriale, P- biatriale (available at: http://www.grundkurs-ekg.de/p_welle/p3.jpg, [accessed January 12, 2012])

Vorhofflattern: Diese Form der Erregungsausbreitung wird gekennzeichnet durch das typische Sägezahnmuster, die isoelektrische Linie ist nicht erkennbar. In den meisten Fällen ist Vorhofflattern mit einem partiellen AV- Überleitungsblock verbunden, so

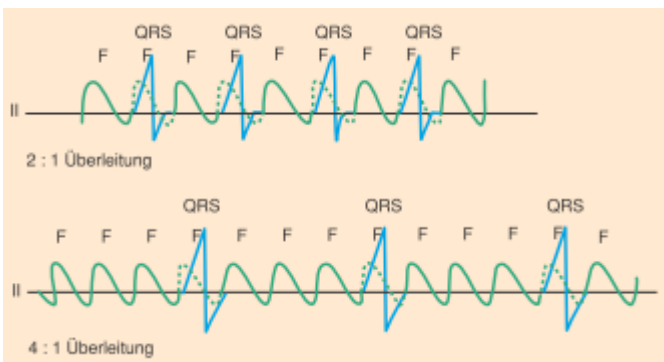


Abbildung 5 [41], Vorhofflattern, dargestellt in der II Ableitung, F= Flutterwelle

dass nicht jede Vorhoferregung auf die Kammern übertragen wird. Je nach Überleitungsmodus sind verschiedene Überleitungsformen wie eine unregelmäßige, 2:1, 3:1 oder 4:1 Überleitung möglich.

Vorhofflimmern: Vorhofflimmern liegt vor, wenn keine P- Wellen abgrenzbar, Flimmerwellen erkennbar und die RR- Intervalle stets unterschiedlich lang sind. Eine

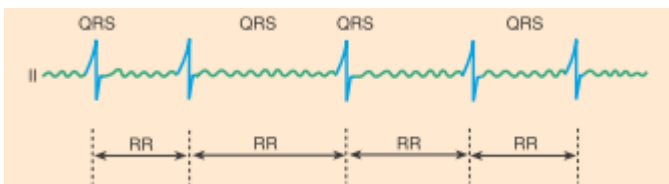
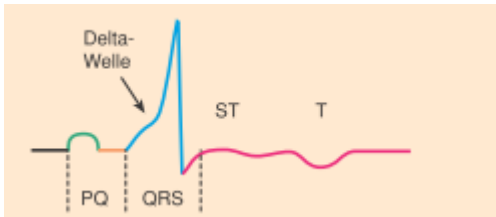


Abbildung 6 [41], Vorhofflimmern, dargestellt in der II Ableitung

isoelektrische Linie ist nicht erkennbar.

Präexzitationssyndrom: Eine PQ- Zeit unter 120 ms und das eventuelle Auftreten einer delta- Welle definieren die elektrokardiographischen Zeichen für das Vorliegen



eines Präexzitationssyndroms. Unter einer delta- Welle versteht man hierbei einen verfrüht einsetzenden, trägen Anstieg des aufsteigenden Schenkels der R- Zacke.

Abbildung 7 [41], Delta- Welle

AV- Blockierungen: Lag eine PQ- Zeit von über 210 ms vor, wurde ein AV- Block I° diagnostiziert.

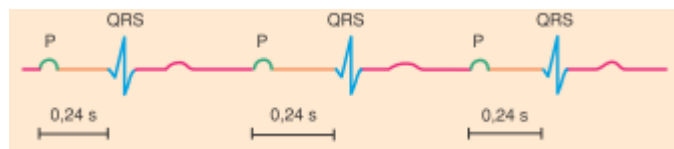
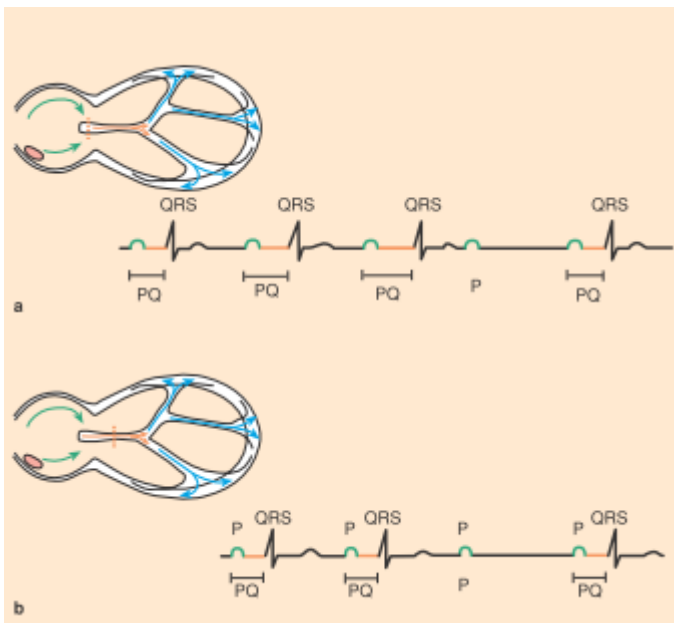


Abbildung 8 [41], AV- Block I°



Eine Zunahme der PQ- Zeit bis zum Ausbleiben eines Kammerkomplexes ist das Kriterium zur Diagnose eines AV- Blocks II° Typ Wenckebach. Der AV- Block II° Typ Mobitz äußert sich durch das plötzliche Ausbleiben eines Kammerkomplexes ohne vorausgehende progrediente Verlängerung der PQ- Zeit.

Abbildung 9 [41], AV- Block II° Typ Wenckebach (a), Typ Mobitz (b)

Wird keine Vorhoferregung auf die Kammern übertragen und folgt einer P- Welle nicht regelhaft ein Kammerkomplex, so handelt es sich um einen AV- Block III°. Die

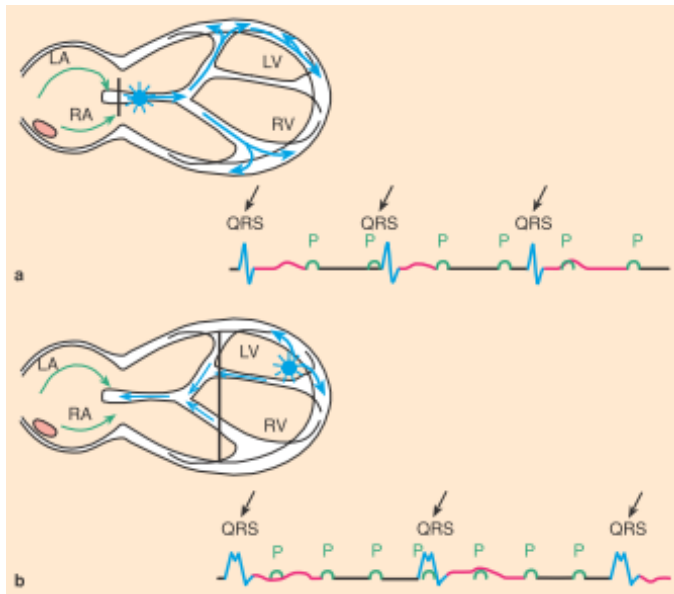


Abbildung 10 [41], AV- Block III° mit schmalen (a) bzw. breitem (b) Kammerkomplex, LA: left atrium, RA: right atrium, LV: left ventricle, RV: right ventricle

Kammern kontrahieren dann unabhängig vom Vorhof mit einer niedrigeren Frequenz. Der QRS- Komplex kann, je nach Lage des Automatiezentrums, schmal oder (häufiger) verbreitert und verformt sein.

Lagetyt: Der Lagetyt wird gemäß Herzachse in überdrehten Linkstyp (weniger als -30°), Linkstyp (-30° bis 30°), Indifferenztyp/Mitteltyp (30° bis 60°), Steiltyp (60° bis 90°), Rechtstyp (90° bis 120°) und überdrehten Rechtstyp (120° bis 210°) eingeteilt. Rechtslagetyt und die überdrehten Lagetypen wurden in der EKG- Auswertung als pathologisch, Linkslagetyt, Indifferenztyp und Steiltyp als physiologisch klassifiziert.

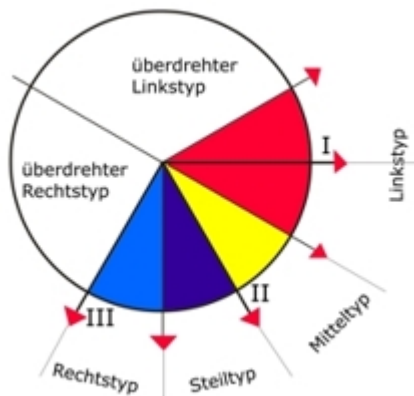


Abbildung 11: Lagetypen (available at: <http://www.grundkurs-ekg.de/lagetyt/lagetyt1.htm>, [accessed January 12, 2012])

Q- Zacke: Eine pathologische Q- Zacke wird auch als Pardée- Q bezeichnet. Pardée- Q wird diagnostiziert, wenn die Zacke länger als 30 ms andauert und in ihrer Amplitude größer als ein Drittel des darauf folgenden RS- Komplexes ist. Eine Q- Zacke ist in den Ableitungen V1 bis V4 normalerweise nicht zu finden, sondern wird typischerweise nach Myokardinfarkt in dieser Lokalisation als QS- Komplex bezeichnet.

Mangelhafte R- Progression: Im physiologischen EKG sollte die R- Zacke in den Brustwandableitungen von V₁ bis V₆ in ihrer Amplitude zu-, die S- Zacke hingegen abnehmen. Übersteigt die Amplitude von R diejenige von S spätestens in V₄, spricht man von regelhafter R- Progression. Ist auch in V₄ der Ausschlag der S- Zacke prominenter als die Amplitude der R- Zacke, so handelt es sich um eine mangelhafte R- Progression.

R-Reduktion: Nimmt die R- Zacke in ihrer Amplitude nicht oder nur gering zu oder verliert sie nach anfänglicher Zunahme in den Brustwandableitungen wieder an Höhe, so handelt es sich um eine R- Reduktion.

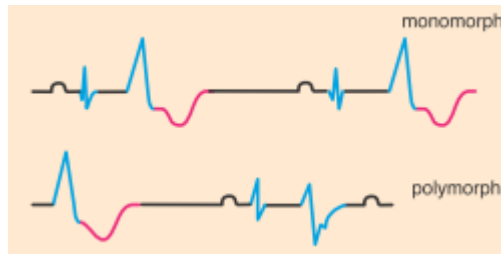
R- Verlust: Bei nicht vorhandener R- Zacke liegt ein R- Verlust vor, der QRS-Komplex beginnt folglich mit einer initialen Negativitätsbewegung in Form einer pathologischen Q- Zacke.

S-Persistenz: Von V₁ bis V₆ sollte die S- Zacke in ihrer Amplitude abnehmen und in V₆ nicht mehr zu finden sein. Ist auch in V₆ noch eine S- Zacke vorhanden, liegt S-Persistenz vor.

Intraventrikuläre Knotung: Verlaufen die Schenkel der einzelnen Zacken des QRS-Komplexes nicht gerade, kommt es also zu Stufenbildungen, handelt es sich um intraventrikuläre Knotungen. Die Epsilon- Welle im Speziellen ist hierbei ein schmaler Spike im aufsteigenden Schenkel der S- Zacke des QRS- Komplexes in den Ableitungen V₁- V₃.

J-Welle/ J- Punkt: Als J- Welle wird eine nicht regelhaft vorhandene, kleine Welle am Ende des QRS- Komplexes, an dessen Übergang in die ST- Strecke, bezeichnet. Ist keine J- Welle vorhanden, so wird dieser Übergang J- Punkt genannt. Von Bedeutung ist die J- Welle/ der J- Punkt, da ST- Streckenhebungen und -senkungen in Ihrer Ausprägung an der Stelle, die 80ms hinter der J- Welle bzw. dem J-Punkt liegt, ausgemessen werden (Abbildung 14, S. 26).

Ventrikuläre Extrasystolen: Vorzeitig einfallende, verbreiterte und in ihrer Morphologie monomorph oder polymorph veränderte Kammerkomplexe, mit eventuell nachfolgender kompensatorischer Pause, sind die elektrokardiographischen Zeichen für das Vorliegen ventrikulärer Extrasystolen. Monomorphe Extrasystolen liegen vor, wenn



sich die auftretenden Extrasystolen in ihrer Form gleichen, polymorphe Extrasystolen sind, im Gegensatz dazu, durch unterschiedliche Morphologien der QRS-Komplexe charakterisiert.

Abbildung 12 [41], ventrikuläre Extrasystolen

Hypertrophiezeichen: Als elektrokardiographische Kriterien für das Vorliegen einer myokardialen Hypertrophie zählen Sokolow- Lyon- Index, Lagetyp und die Latenz bis zum Erreichen des oberen Umschlagpunkts (OUP) in der jeweils relevanten Brustwandableitung.

Der Sokolow- Lyon- Index als Kriterium für Linksherzhypertrophie errechnet sich aus dem Ausschlag der S- Zacke in V_1 oder V_2 , addiert mit der Höhe der R- Zacke in V_5 oder V_6 . Beträgt die Summe mehr als 3,4 mV, so gilt dies als Zeichen für das Vorliegen einer Linksherzhypertrophie. Ähnlich verhält es sich mit dem Sokolow- Lyon- Index als EKG- Kriterium für das Vorliegen einer Rechtsherzhypertrophie. Hier ist in der Berechnung die R- Zacke in V_1 oder V_2 einzubeziehen und mit der Höhe der S- Zacke in V_5 oder V_6 zu addieren. Summiert sich das Ergebnis auf mehr als 1,05 mV, gilt der Index als positiv und damit hinweisend auf eine Rechtsherzhypertrophie.

Der Lagetyp ist ein weiteres Kriterium für die elektrokardiographische Diagnose der myokardialen Hypertrophie. Bei Linksherzhypertrophie wird ein Linkslagetyp oder überdrehter Linkslagetyp, bei Rechtsherzhypertrophie ein Steiltyp oder einer der Rechtslagetypen gefordert.

Die OUP- Latenz wird durch Ausmessen der Dauer vom Beginn des QRS- Komplexes bis zur Spitze der R- Zacke ermittelt. Eine Verzögerung des OUP in V_1 auf über 0,03 s gilt als Kriterium für das Vorliegen der Rechts-, eine Verzögerung in V_6 auf über 0,052 s als eines auf das Vorliegen einer Linksherzhypertrophie.

Das in dieser Studie bei der EKG- Auswertung verwendete Diagnosekriterium war, sowohl für Links-, als auch Rechtsherzhypertrophie, der Sokolow- Lyon Index. Linksherzhypertrophie wurde dementsprechend diagnostiziert, wenn der Sokolow- Lyon- Index $[S(V_1 \text{ oder } V_2) + R(V_5 \text{ oder } V_6)]$ größer als 3,4 mV war, unabhängig von Lagetyp und OUP. Elektrokardiographische Zeichen der Rechtsherzhypertrophie lagen, gemäß Analyseschema, bei einem Sokolow- Lyon- Index $[R(V_1 \text{ oder } V_2) + S(V_5 \text{ oder } V_6)]$ größer 1,05 mV vor, ebenfalls unabhängig von Lagetyp und OUP.

Blockbilder: Als normal gilt eine QRS- Dauer von höchstens 110 ms. Eine Verlängerung spricht für eine Blockierung der ventrikulären Erregungsausbreitung. Bei entsprechender Morphologie des QRS- Komplexes können trotz normaler QRS- Zeit Blockbilder, welche dann als inkomplett bezeichnet werden, vorliegen.

Beim kompletten Linksschenkelblock ist der QRS- Komplex auf über 110 ms verbreitert, es liegt ein breites, plumpes S in V_1 vor und es finden sich breite, deformierte R- Zacken in I, aVL, V_5 und V_6 .

Ein inkompletter Linksschenkelblock imponiert im EKG als schenkelblockartige Deformierung des QRS- Komplex bei noch normaler QRS- Zeit. Der OUP ist in V_6 auf über 0,052 s verlängert.

Bei den partiellen Linksschenkelblöcken findet man jeweils eine normale QRS- Zeit und eine träge R- Progression in den Brustwandableitungen. Der linksanteriore Hemiblock zeichnet sich im EKG darüber hinaus durch einen überdrehten Linkslagetyp, tiefe S- Zacken in V_5 und V_6 , kleine Q- Zacken in I und aVL und eine Verzögerung des oberen Umschlagpunkts auf über 0,052 s in V_6 aus. In Analogie dazu, findet man bei Vorliegen eines linksposterioren Hemiblocks einen überdrehten Rechtstyp, kleine Q- Zacken in II, III, aVF und eine Verzögerung des OUP auf über 0,03 s in V_1 .

Besteht eine komplette Blockierung des rechten Schenkels, resultiert eine Verbreiterung des QRS- Komplexes. Der QRS- Komplex ist in V_1 und V_2 „M- förmig“ (auch rSR' Form genannt) aufgesplittert. In I, aVL und V_6 imponiert ein breites, plumpes S.

Die QRS- Dauer ist beim inkompletten Rechtsschenkelblock normal, der OUP in V_1 jedoch auf über 0,03 s verlängert.

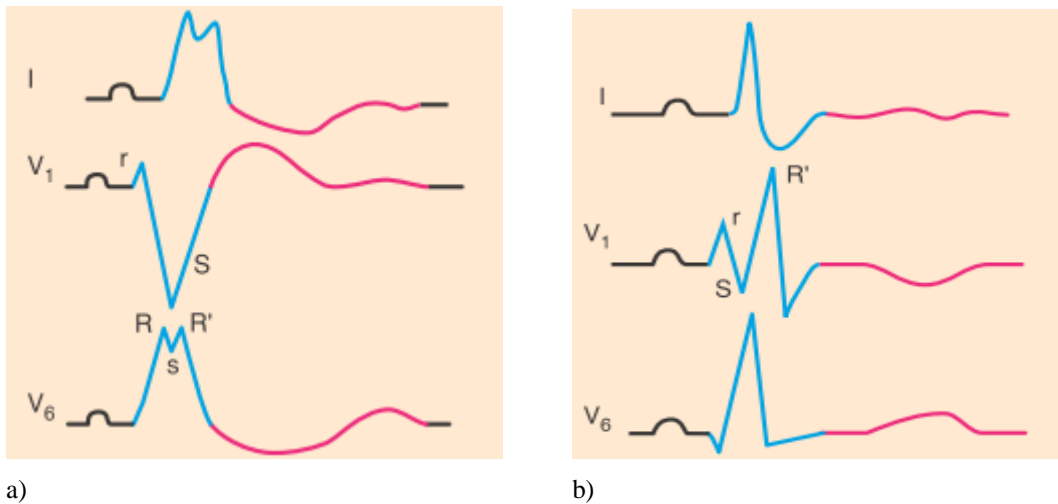


Abbildung 13 [41], **Schenkelblöcke**, a) *kompletter Linksschenkelblock* b) *kompletter Rechtsschenkelblock*

Sind alle Kammerschenkel vollständig blockiert, so besteht ein langsamer Kammerersatzrhythmus mit einer Frequenz von 30- 40/ min. Durch den ektopen Schrittmacher erscheinen die Kammerkomplexe breit und deformiert. Die elektrokardiographische Differenzierung zwischen trifaszikulärem Block und AV-Block III° ist nur anhand von in früheren EKGs in Erscheinung getretenen Blockbildern möglich.

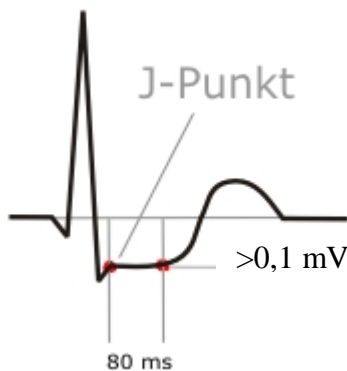
Brugada- typisches EKG: Elektrokardiographische Kriterien sind das Vorliegen eines inkompletten oder kompletten Rechtsschenkelblocks in Verbindung mit sattelförmigen ST- Elevationen in V1- V3. In der betrachteten Studienpopulation hatte jedoch keiner der Patienten ein EKG, bei dem diese Kriterien erfüllt waren.

ST- Streckenveränderungen: Die ST- Streckenveränderungen lassen sich im Wesentlichen in ST- Hebungen (1) und -Senkungen (2), unterteilen. Die Hebungen werden in Hebungen, die aus der absteigenden R- Zacke hervorgehen (1a) und solche, die sich aus der aufsteigenden S- Zacke entwickeln (1b), differenziert.

Zu (1a): Die absteigende R- Zacke geht in die ST- Strecke über, ohne die isoelektrische Linie erreicht zu haben oder die ST- Strecke ascendiert, nachdem die R- Zacke die isoelektrische Linie erreicht hat, ohne dass es zur Ausbildung einer S- Zacke gekommen ist.

Zu (1b): Die S- Zacke geht in eine ST- Strecke über, die oberhalb der isoelektrischen Linie verläuft.

Zu (2): Die ST- Streckensenkungen werden differenziert in: ascendierende, horizontale und deszendierende Verläufe.



Als relevant wurden nur solche Hebungen bzw. Senkungen erachtet, die am Referenzpunkt, welcher sich 80 ms nach dem J- Punkt/ der J- Welle befindet, eine Amplitude von mindestens 0,1 mV aufwiesen. Ausschlaggebend war die Ableitung mit der prominentesten ST- Streckenveränderung.

Abbildung 14, horizontale ST- Strecken Senkung (available at: http://www.grundkurs-ekg.de/p_welle/p3.jpg. [Accessed January 12, 2012])

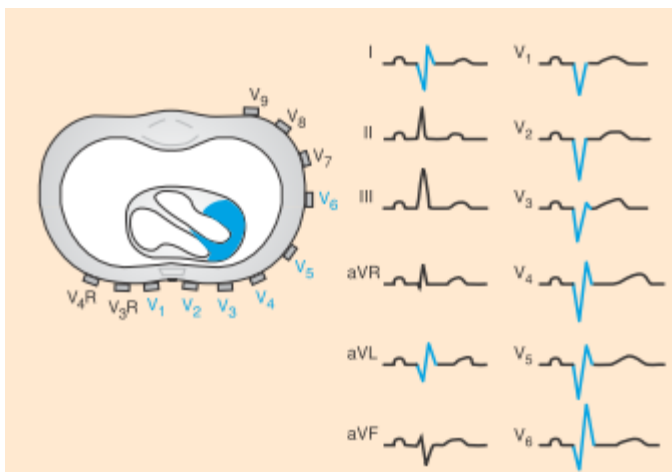
QTc- Zeit: Die Bestimmung der QTc- Zeit erfolgte mit Hilfe der Formel nach Bazett [43]. Der Normbereich für die QTc- Zeit wird kontrovers diskutiert. Im Allgemeinen gilt eine QTc-Zeit von über 440 ms bei Männern und über 460 ms bei Frauen als pathologisch, wobei Arrhythmien meist mit einem Wert von über 500 ms einhergehen. In den vorliegenden Untersuchungen wurde eine korrigierte QT- Zeit von über 500 ms als pathologisch erachtet.

Formel nach Bazett:

$$QTc = \frac{QT \text{ Zeit in ms}}{\sqrt{\frac{60}{\text{Herzfrequenz}}}}$$

T- Wellenveränderungen: Unterschieden wurden in der vorliegenden Arbeit T- Abflachung, überhöhte T- Welle, isoelektrische T- Welle, T- Negativierung und zeltförmige T- Welle. „T- Abflachung“ war definiert als eine T- Welle kleiner ein Sechstel, „überhöhte T- Welle“ als größer zwei Drittel der vorangehenden R- Zacke. War keine T- Welle erkennbar, handelte es sich um ein „isoelektrisches T“. Für das Vorliegen einer negativen T- Welle wurde ein negativer Ausschlag in beliebiger Ableitung -außer V₁ und aVR- gefordert. Eine hohe und in ihrer Morphologie nach oben spitz zulaufende T- Welle wurde als „zeltförmige T- Welle“ bezeichnet.

Zeichen eines abgelaufenen Infarkts: Zeichen eines abgelaufenen Infarkts im Endstadium sind das Auftreten von pathologischen Q- Zacken, welche auch Pardée- Q genannt werden. Darüber hinaus kann es zum R- Verlust bzw. zur R- Reduktion in den Brustwandableitungen kommen. Pardée Q und R- Verlust/ -Reduktion mit ihren Charakteristika werden im entsprechenden Abschnitt näher beschrieben. Die genannten Veränderungen treten bei einem abgelaufenen Infarkt in denjenigen Ableitungen auf, die das betroffene Herzmuskelareal repräsentieren. Man spricht in diesem Zusammenhang von korrespondierenden Ableitungen. Je nachdem, welche Ableitungen pathologisch verändert sind, ist eine topographische Differenzierung des infarzierten Areals näherungsweise möglich. Elektrokardiographisch unterschieden werden (korrespondierende Ableitungen jeweils in Klammern): supraapikaler



Vorderwandinfarkt(V₁- V₃), anteroseptaler Infarkt(V₁- V₄), anterolateraler Infarkt(V₁- V₄ und I, aVL, V₅, V₆), inferiorer diaphragmaler Infarkt (II, III, aVF), hoher Lateralinfarkt (I, aVL), lateraler Infarkt(I, aVL, V₅, V₆) und posteriorer Infarkt.

Abbildung 15 [41], Anterolateralinfarkt mit Pardée Q und R Verlust in V₁ bis V₃ (QS- Zacken)

Der posteriore Myokardinfarkt imponiert im Standard 12- Kanal EKG nur in Form indirekter Veränderungen. Als solche können hohe R- Zacken in V₁ und V₂ mit einer R/S- Relation größer eins in V₁ und kleinen R- Zacken in V₅ und V₆ auftreten.

Zur statistischen Auswertung der Daten wurden die EKGs hinsichtlich der bereits in der Studie von Payne *et al.* [44] berücksichtigten Kriterien betrachtet. In Ergänzung dazu wurde bei dieser Studie noch auf das Vorliegen von „Zeichen des abgelaufenen Infarkts“ untersucht. Darunter wurden alle im entsprechenden Abschnitt genannten Infarktlokalisationen zusammengefasst. Atrioventrikuläre Blockierungen, Präexzitationssyndrom, Rechtsherzhypertrophie und eine QTc- Verlängerung wurden ebenfalls berücksichtigt. Falls einer der Parameter vorlag, wurde das EKG als pathologisch eingestuft. Hierbei wurden die folgenden der oben dargestellten EKG-Veränderungen hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit den festgelegten Endpunkten analysiert:

- Herzfrequenz
- Vorhofflimmern
- Präexzitationssyndrom
- AV- Block
- pathologischer Lagetyp
- ventrikuläre Extrasystolen
- Hypertrophiezeichen
- Blockbild
- QTc- Zeit
- ST- Strecken oder T- Wellen Veränderungen: hierunter wurden deszendierende oder horizontale ST- Streckensenkungen oder T- Wellen Negativierung in mindestens einer Ableitung (außer V₁ und aVR) zusammengefasst
- Zeichen des abgelaufenen Infarkts

3.3.5 Datenerfassung und Statistik

Die mit den standardisierten CRFs präoperativ wie auch die im Follow-up erhobenen Patientendaten wurden in eine dafür angelegte Microsoft Excel® Tabelle eingegeben. Ebenso wurde mit Microsoft Excel® eine Datenbank erstellt, die auf dem beschriebenen festgelegten Schema zur EKG-Analyse beruht und in welche die erhobenen EKG-Befunde, als Ziffern verschlüsselt, eingetragen wurden. Bei insgesamt 616 Patienten waren sowohl EKGs als auch die Daten aus den CRFs vorliegend, womit diese in die statistische Auswertung einbezogen werden konnten. Patienten, von denen kein EKG verfügbar war, solche die nur geringfügigen diagnostischen Eingriffen (Lymphknotenexstirpation, o.ä.) unterzogen wurden oder bei denen eine Narkose ohne chirurgische Intervention erfolgte, wurden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Für die statistische Auswertung der Studie wurden die beiden Datenbanken zusammengefügt und mit dem Programm SPSS 11.5® ausgewertet. Zur Beschreibung kontinuierlicher, normal verteilter Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung bemüht, für das Vergleichen dieser Mittelwerte zwischen zwei Gruppen der T-Test. Kontinuierliche, schief verteilte Variablen wurden mit Median und 25% bzw. 75% Quartilen charakterisiert, zum Vergleich dieser Variablen kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Kategoriale Variablen wurden in absoluten Zahlen und Prozenten beschrieben, hier wurde der Chi-Quadrat Test genutzt. Für die Analyse der prospektiven Bedeutung der untersuchten Variablen wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Dazu wurden stetige Variablen, anhand ihres Median in binäre Variablen umgewandelt. Werte unterhalb des Median wurden mit „0“, Werte die dem Median gleich oder größer waren wurden mit „1“ kategorisiert. Zur Bestimmung der Signifikanz auftretender Unterschiede diente der Log-rank-Test.

Als signifikant wurden Unterschiede angesehen, die mit einer Wahrscheinlichkeit von höchstens 5 % einem Fehler 1. Art zugeschrieben werden konnten ($p \leq 0,05$).

4 Resultate

4.1 Patientencharakteristika

Zum Zeitpunkt des Beginns der Hospitalisierung hatten die Patienten ein Durchschnittsalter von 67,6 ($\pm 8,1$) Jahren. Der Altersunterschied zwischen Patienten mit und ohne Eintreten des kombinierten primären Endpunkts im Verlauf war im Vergleich der Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Von allen Probanden waren 300 (48,7%) männlich. Die Verteilung der Geschlechter zwischen Patienten mit und ohne Endpunkt war nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4).

In der Studienpopulation bestand bei 51 (8,3%) der Patienten ein Zustand nach Myokardinfarkt. Patienten, die den kombinierten, primären Endpunkt erfuhren, wiesen in ihrer Krankengeschichte prozentual häufiger einen durchgemachten Myokardinfarkt auf ($p=0,005$). Die Anzahl der Patienten mit Zustand nach koronaren Interventionen, in Form von PCI oder ACB-OP, betrug 46 (7,5%), respektive 24 (3,9%). Weder Zustand nach PCI noch Zustand nach ACB-OP war bei den Patienten mit bzw. ohne Endpunkt signifikant erhöht. Insgesamt 40 (6,5%) Patienten der Studienpopulation hatten in der Vergangenheit einen cerebralen Insult erfahren, wobei drei (21,4%) der Patienten mit primärem Endpunkt in der Vergangenheit einen cerebralen Insult erlitten hatten. Dies war signifikant häufiger als bei den Patienten ohne primären Endpunkt (6,1%, $p=0,022$). Andere atherosklerotische Vorerkrankungen, wie KHK und pAVK lagen bei 86 (14%) bzw. 123 (20%) der Patienten vor. Sie waren zwar jeweils numerisch häufiger bei Patienten mit Eintritt des kombinierten primären Endpunkts. Dieser Unterschied konnte dem Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ aber nicht standhalten ($p=0,111$ bzw. $0,417$).

149 (24,2%) Patienten litten bei Einschluss in die Studie an einer malignen Erkrankung oder wiesen eine solche in ihrer Krankengeschichte auf. Von den 14 Patienten, die den kombinierten, primären Endpunkt erfuhren, erfüllten 8 Individuen dieses Kriterium. Dies entspricht 57,1% in dieser Patientengruppe. Eine maligne Erkrankung bestand hingegen in nur 23,4% der Gruppe ohne primären Endpunkt, woraus sich ein signifikanter Unterschied ergibt ($p=0,004$) (Tabelle 4).

Bekannte arterielle Hypertonie war mit 521 (84,6%) die häufigste Vorerkrankung im betrachteten Patientenkollektiv. Bei den Patienten ohne Erreichen des kombinierten primären Endpunkts hatte sie eine relative Häufigkeit von 85%. Im Kollektiv mit

Erreichen des primären Endpunkts lag sie mit 64,3% signifikant seltener vor ($p= 0,033$). An Dyslipoproteinämie litten insgesamt 189 (30,7%) und an Diabetes mellitus 158 (25,6%) der Patienten. Eine familiäre Disposition für kardiovaskuläre Ereignisse lag bei 121 (19,6%), ein aktiver Nikotinabusus bei 147 (23,9%) aller Patienten vor. Bis auf das Einschlusskriterium „aktiver Nikotinabusus“ lagen die Einschlusskriterien relativ häufiger in dem Kollektiv ohne perioperative kardiovaskuläre Komplikationen vor. Bis auf den Risikofaktor arterielle Hypertonie erreichten die als Einschlusskriterien fungierenden Variablen im Vergleich der beiden Gruppen kein Signifikanzniveau. Der durchschnittliche Body- Mass- Index der Gesamtstudienpopulation lag bei 27,9 ($\pm 4,8$) kg/m^2 .

Tabelle 4, Patientencharakteristika

Kontinuierliche, normalverteilte Variablen als Mittelwert (\pm Standardabweichung) dargestellt; kategoriale Variablen in absoluten Zahlen und Prozenten in Klammern (%) dargestellt

Variable	Gesamt (n= 616)	Ohne Endpunkt (n= 602)	Mit Endpunkt (n= 14)	p-Wert
Alter in Jahren	67,6 ($\pm 8,1$)	67,6 ($\pm 8,1$)	66,8 ($\pm 7,6$)	0,71
Männlich	300 (48,7)	292 (48,5)	8 (57,1)	0,523
BMI	27,9 ($\pm 4,8$)	27,9 ($\pm 4,8$)	28,3 ($\pm 5,1$)	0,756
Art. Hypertonie	521 (84,6)	512 (85)	9 (64,3)	0,033
Dyslipoproteinämie	189 (30,7)	186 (30,9)	3 (21,4)	0,448
Diabetes mellitus	158 (25,6)	155 (25,7)	3 (21,4)	0,714
Familiäre Disposition	121 (19,6)	120 (19,9)	1 (7,1)	0,234
Aktiver Nikotinabusus	147 (23,9)	143 (23,8)	4 (28,6)	0,676
KHK	86 (14)	82 (13,6)	4 (28,6)	0,111
Angiographisch gesicherte KHK	40 (6,5)	38 (6,3)	2 (14,3)	0,231
Z.n. Myokardinfarkt	51 (8,3)	47 (7,8)	4 (28,6)	0,005
Z.n. PCI	46 (7,5)	45 (7,5)	1 (7,1)	0,963
Z.n. ACB-OP	24 (3,9)	23 (3,8)	1 (7,1)	0,525
Z.n. cerebralem Insult	40 (6,5)	37 (6,1)	3 (21,4)	0,022
pAVK	123 (20)	119 (19,8)	4 (28,6)	0,417
Niereninsuffizienz	53 (8,6)	52 (8,6)	1 (7,1)	0,844
Lebererkrankung	20 (3,2)	19 (3,2)	1 (7,1)	0,405
Chron. Lungenerkrankung	91 (14,8)	89 (14,8)	2 (14,3)	0,959
Maligne Erkrankung	149 (24,2)	141 (23,4)	8 (57,1)	0,004

KHK= koronare Herzkrankheit, Z.n.= „Zustand nach“, MI= Myokardinfarkt, PCI= percutaneous coronary intervention, ACB-OP= Aortocoronare Bypassoperation“, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, BMI= Body Mass Index in kg/m^2

4.2 Herzkreislaufmedikamente, Vitalparameter, klinische Befunde

Die in der Studienpopulation am häufigsten eingenommenen Herzkreislaufmedikamente waren mit 55,4% Substanzen aus der Gruppe der ACE- Hemmer bzw. Angiotensin-II-Rezeptor-1-Antagonisten (ARB). Ein signifikanter Unterschied in der Medikamenteneinnahme zwischen den beiden Patientengruppen bestand nur für Nitrate. Insgesamt nahmen 64 Patienten (10,4%) in der Studienpopulation Substanzen dieser Wirkstoffklasse ein und zwar 9,8% der Patienten ohne und 35,7% der Patienten mit Auftreten des kombinierten, primären Endpunkts ($p= 0,002$). Beta- Blocker wurden von 272 (44,2%) aller Patienten eingenommen. Sie wurden von den Probanden, die den primären Endpunkt nicht erreichten, numerisch häufiger eingenommen (44,7% vs. 21,4%, $p= 0,083$) (Tabelle 5).

Der Mittelwert der Pulsfrequenz bei Krankenhausaufnahme lag im Studienkollektiv bei 72,1 ($\pm 12,2$) Schlägen pro Minute. In der Gruppe mit Eintreten des primären Endpunkts war der Mittelwert mit knapp sieben Schlägen signifikant höher als in der Gruppe ohne Erfahren des kombinierten primären Endpunkts (78,5 /min vs. 71,9/ min, $p= 0,045$) (Tabelle 5).

Knapp die Hälfte aller Patienten (287, 46,6%) wurde in der NYHA- Klassifikation dem Stadium 0 zugeordnet. Umso höher das Stadium, desto weniger Patienten konnten diesem zugeordnet werden. Ebenso verhielt es sich mit der CCS- Klassifikation. In dieser befanden sich 360 (58,4%) Patienten im Stadium 0. Weder in der NYHA- noch in der CCS- Klassifikation unterschied sich die Einstufung zwischen den Patienten mit und ohne Eintreten des kombinierten primären Endpunkts signifikant ($p= 0,236$ bzw. 0,542).

421 der 616 Patienten wiesen null Punkte auf dem Revised Cardiac Risk Index (Lee-Index, Kapitel 1.2.5) auf. Die höchste Punktzahl in dieser Studienpopulation betrug vier Punkte und wurde von einem Patienten erreicht. Der Patient mit dieser höchsten Punktzahl erfuhr nicht den primären Endpunkt. Dennoch wiesen Patienten, die den kombinierten, primären Endpunkt erfuhren, eine statistisch signifikant höhere Punktzahl auf dem Revised Cardiac Index auf als die Patienten ohne kardiovaskuläre Komplikationen ($p= 0,035$) (Tabelle 5).

Tabelle 5, Medikamente, Vitalparameter und klinische Befunde

Kontinuierliche, normalverteilte Variablen als Mittelwert (\pm Standardabweichung) dargestellt; kategoriale Variablen in absoluten Zahlen und Prozenten in Klammern (%) dargestellt; RR systolisch= systolischer Blutdruck nach Riva- Rocci in mmHg, Pulsfrequenz in Schläge pro Minute, Zeichen der Herzinsuffizienz: Ödeme/ Stauungsrasselgeräusche/Pleuraerguss

Variable	Gesamt (n= 616)	Ohne Endpunkt (n=602)	Mit Endpunkt (n=14)	p- Wert
Medikamente				
ASS und/ oder Clopidogrel	224 (36,4)	218 (36,2)	6 (42,9)	0,609
Beta- Blocker	272 (44,2)	269 (44,7)	3 (21,4)	0,083
ACE-Hemmer/ARB	341 (55,4)	334 (55,5)	7 (50)	0,683
Diuretika	152 (24,7)	149 (24,8)	3 (21,4)	0,776
Orale Antikoagulation	43 (7)	42 (7)	1 (7,1)	0,981
Nitrate	64 (10,4)	59 (9,8)	5 (35,7)	0,002
Vitalparameter und Untersuchungsbefund bei Krankenhausaufnahme				
RR systolisch	144,6 (\pm 21,8)	144,8 (\pm 21,8)	138,1 (\pm 20,8)	0,273
Pulsfrequenz	72,1 (\pm 12,2)	71,9 (\pm 12,2)	78,5 (\pm 12)	0,045
Herzinsuffizienz	32 (5,2)	31 (5,1)	1 (7,1)	0,740
NYHA- Stadium				0,236
0	287 (46,6)	283 (47)	4 (28,6)	
I	187 (30,4)	183 (30,4)	4 (28,6)	
II	120 (19,5)	114 (18,9)	6 (42,9)	
III	21 (3,2)	21 (3,5)	0	
IV	1 (0,2)	1 (0,2)	0	
CCS- Stadium				0,542
0	360 (58,4)	353 (58,6)	7 (50)	
I	189 (30,7)	185 (30,7)	4 (28,6)	
II	62 (10,1)	59 (9,8)	3 (21,4)	
III	5 (0,8)	5 (0,8)	0	
Revised Cardiac Risk Index				0,035
0	421 (68,3)	416 (69,1)	5 (35,7)	
1	148 (24)	142 (23,6)	6 (42,9)	
2	39 (6,3)	37 (6,1)	2 (14,3)	
3	7 (1,1)	6 (1)	1 (7,1)	
4	1 (0,2)	1 (0,2)	0	

NYHA= New York Heart Association, CCS= Canadian Cardiovascular Society

4.3 Laborwerte

Der Mittelwert für Hämoglobin war in der Studienpopulation normwertig und lag bei 13,61 g/dl ($\pm 1,73$). Auch in den beiden Untergruppen war er normwertig. Für Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, lag er jedoch im Mittel 1,38 g/dl niedriger ($p=0,003$). Der mediane TroponinT- Wert lag bei 5 pg/ml. Er war in der Gruppe ohne Erreichen des primären Endpunkts signifikant niedriger (5 pg/ml vs. 15 pg/ml, $p<0,001$). Der Median für NT-proBNP lag in der Gesamtpopulation bei 134,9 pg/ml. Für Patienten ohne Erreichen des Endpunkts lag er signifikant niedriger als für solche mit Erreichen des Endpunkts (129,5 pg/ml vs. 277,3 pg/ml, $p=0,003$) (Tabelle 6).

Tabelle 6, Laborparameter

Kontinuierliche, normalverteilte Variablen als Mittelwert (\pm Standardabweichung) dargestellt; kontinuierliche, schief verteilte Variablen als Median, mit 25%/75%- Quartilen in Klammern, dargestellt; Hb in g/dl, Kreatinin in mg/dl, Leukozyten in Tausend/ μ l, Thrombozyten in Tausend/ μ l, Hs-TnT in pg/ml, NT-proBNP in pg/ml

Laborwert	Gesamt (n= 616)	Ohne Endpunkt (n=602)	Mit Endpunkt (n=14)	p-Wert
Hb	13,61 ($\pm 1,73$)	13,65 ($\pm 1,7$)	12,27 ($\pm 2,53$)	0,003
Kreatinin	0,88 (0,75/1,06)	0,97 (0,75/1,06)	0,99 (0,8/1,31)	0,213
Leukozyten	7,03 (5,9/8,7)	7,01 (5,9/8,86)	7,18 (5,98/9,98)	0,474
Thrombozyten	238 (204/288)	238 (204/288)	237 (191/330)	0,827
Hs-TnT	5 (3/10)	5 (3/10)	15 (5/78)	<0,001
NT-proBNP	134,9 (65,5/332,9)	129,5 (63/324,4)	277,3 (194,9/3088,3)	0,003

Hb= Hämoglobin, Hs-TnT= high specific TroponinT, NT-proBNP= N- terminal brain type natriuretic peptide

4.4 Operative Eingriffe

Der größte Anteil der insgesamt 616 operierten Patienten war abdominal-/allgemeinchirurgischen Eingriffen (217 [35,2%]) unterzogen worden, gefolgt von solchen mit urologisch/ gynäkologischen Operationen (140 [22,7%]) und vaskulären Eingriffen (129 [20,9%]). Eine Auffälligkeit ergab sich für Eingriffe in der Hals-Nasen- Ohrenheilkunde/ Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie (HNO/MKG). Von den 16 HNO/MKG Patienten erfuhren zwei (entspricht 14,3% aller Patienten mit Ereignis) den primären Endpunkt. Patienten aus der Gruppe ohne Erreichen des Endpunkts hingegen wurden signifikant seltener HNO/MKG- Eingriffen unterzogen ($p= 0,005$), wobei die Interpretation dieser Zahlen durch die kleine Zahl der Patienten limitiert wird.

Tabelle 7, durchgeführte operative Eingriffe

Kategoriale Variablen in absoluten Zahlen und Prozenten in Klammern (%) dargestellt

Eingriffsart	Gesamt (n= 616)	Ohne Endpunkt (n=602)	Mit Endpunkt (n=14)	p-Wert
Abdominal-/ Allgemeinchirurgisch	217 (35,2)	211 (35)	6 (42,9)	0,545
Urologisch/gynäkologisch	140 (22,7)	139 (23,1)	1 (7,1)	0,159
Vaskulär	129 (20,9)	126 (20,9)	3 (21,4)	0,964
Neurochirurgisch	42 (6,8)	41 (6,8)	1 (7,1)	0,961
Orthopädisch/ UCH	37 (6)	36 (6)	1 (7,1)	0,856
Thoraxchirurgisch	33 (5,4)	33 (5,5)	0	0,368
HNO/ MKG	16 (2,6)	14 (2,3)	2 (14,3)	0,005
Ophthalmologisch	2 (0,3)	2 (0,3)	0	0,829

UCH= Unfallchirurgische Eingriffe, HNO= Hals- Nasen- Ohrenheilkunde, MKG= Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie

4.5 EKG- Parameter

Der Median der elektrokardiographisch ermittelten Herzfrequenz der Studienpopulation betrug 70/min. Sie lag damit niedriger als die (palpatorisch gemessene) Pulsfrequenz bei Krankenhausaufnahme. Die Differenz der elektrokardiographisch ermittelten Herzfrequenzen war zwischen der Patientengruppe mit und derjenigen ohne Eintreten des kombinierten primären Endpunkts nicht signifikant unterschiedlich ($p= 0,193$). Bei 446 (72,4%) der Patienten war im präoperativen EKG mindestens eine der betrachteten EKG- Pathologien vorhanden. Die häufigsten elektrokardiographischen Veränderungen in der Studienpopulation waren das Vorliegen eines pathologischen Lagetyps (107

[17,4%]) und von Hypertrophiezeichen (108 [17,5%]). Diese beiden EKG- Variablen erreichten das Signifikanzniveau im Vergleich der Gruppen nicht ($p=0,758$ bzw. $0,698$).

Vorhofflimmern war bei 38 (6,2%) aller Patienten detektierbar. Vorhofflimmern war elektrokardiographisch nur bei 35 (5,8%) der Patienten der ereignisfreien Gruppe diagnostizierbar. Dagegen lag es bei 3 (24,1%) der Patienten mit Erreichen des primären Endpunkts vor ($p= 0,016$).

Elektrokardiographische Zeichen, die hinweisend auf einen in der Vergangenheit abgelaufenen Myokardinfarkt sind, fanden sich bei insgesamt 54 Patienten (8,8%). 49 (8,2%) der Patienten ohne und 5 (35,7%) der Patienten mit Eintreten des primären Endpunkts wiesen EKG- Veränderungen in diesem Sinne auf ($p< 0,001$).

Die nach Bazett korrigierte QT- Zeit betrug im Mittel 423,6 ms ($\pm 31,5$). Bei Patienten, die den primären Endpunkt erfuhren, war sie auf durchschnittlich 440,2 ms ($\pm 38,9$) verlängert ($p= 0,046$). Von den 14 Patienten, die den kombinierten primären Endpunkt erfuhren, wiesen 14,3% eine QTc- Zeit auf, welche über dem vordefinierten Grenzwert von 500 ms lag. In der Vergleichsgruppe ohne Endpunkt lag eine solche QTc- Verlängerung bei 2,5% der Patienten vor ($p= 0,008$).

Tabelle 8, EKG- Parameter der Patienten ohne und mit Eintreten des primären Endpunkts
Kontinuierliche, normalverteilte Variablen als Mittelwert (\pm Standardabweichung) dargestellt; kontinuierliche, schief verteilte Variablen als Median mit 25%/75%- Quartilen in Klammern dargestellt; kategoriale Variablen in absoluten Zahlen und Prozenten in Klammern (%) dargestellt; Herzfrequenz in QRS- Komplexe pro Minute

EKG- Parameter	Gesamt (n=616)	Ohne Endpunkt (n=602)	Mit Endpunkt (n=14)	p-Wert
Herzfrequenz	70 (62/80)	70 (62/80)	73,5 (64/89,5)	0,193
Vorhofflimmern	38 (6,2)	35 (5,8)	3 (24,1)	0,016
Präexzitationssyndrom	3	3	0	
AV- Block	40 (6,5)	39 (6,5)	1 (7,1)	0,921
pathologischer Lagetyp	107 (17,4)	105 (17,4)	2 (14,3)	0,758
ventrikuläre Extrasystolen	25 (4,1)	24 (4)	1 (7,1)	0,554
Hypertrophiezeichen	108 (17,5)	105 (17,4)	3 (21,4)	0,698
Blockbild*	112 (18,2)	111 (18,4)	1 (7,1)	0,279
Z.n. Myokardinfarkt	54 (8,8)	49 (8,2)	5 (35,7)	<0,001
QTc- Zeit in ms	423,6 ($\pm 31,5$)	423,2 ($\pm 31,3$)	440,2 ($\pm 38,9$)	0,046
QTc > 500 ms	17 (2,8)	15 (2,5)	2 (14,3)	0,008
ST- /T- Veränderung	70 (11,4)	68 (11,3)	2 (14,3)	0,727
Pathologisches EKG	446 (72,4)	435 (72,3)	11 (78,6)	0,601

* Inkompletter und kompletter Links- und Rechtsschenkelblock

4.6 Einflussfaktoren auf die Dauer des ereignisfreien Überlebens

Die als Variablen dienenden Patientencharakteristika, Laborparameter, Medikamente und elektrokardiographischen Pathologien, welche zwischen Patienten ohne und mit Eintreten des kombinierten primären Endpunktes signifikant unterschiedlich waren, wurden der Kaplan- Meier- Analyse zugeführt. Stetige Variablen wurden anhand des Median in binäre Variablen transformiert.

Zum Niveau $\alpha = 5\%$ fand sich im log- rank- Test ein signifikanter Unterschied in der Prognose für das Eintreten des primären Endpunkts zwischen Patienten mit einer Pulsfrequenz von mindestens 70/min und Patienten mit einer Frequenz unter 70/min ($p = 0,02$). Es ist zu beachten, dass es sich bei dieser Variablen nicht um die elektrokardiographisch ermittelte Herzfrequenz, sondern um die Pulsfrequenz handelt, welche bei Krankenhausaufnahme palpatorisch gemessen wurde (Abbildung 16 a).

Für die Variable Hämoglobin, anhand des Median von 13,7 g/dl dichotomisiert, konnte im log- rank- Test kein signifikanter Unterschied in der Prognose gefunden werden ($p = 0,435$) (Abbildung 16 b).

Sowohl präoperatives NT-proBNP, als auch Hs-TnT waren für die Prognose des ereignisfreien Überlebens im Vergleich der Gruppen signifikant unterschiedlich ($p = 0,009$ bzw. $p = 0,001$). Unter den Patienten, die bei Einschluss in die Studie ein NT-proBNP von weniger als 134,85 pg/ml aufwiesen, fand sich nur einer, bei dem der primäre Endpunkt eintrat. Von dem Kollektiv mit einem Hs-TnT von unter 5 pg/ml erfuhr diesen keiner der Patienten (Abbildung 16 c, d).

Zum Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ bestand weiterhin im log- rank- Test ein Unterschied in der Prognose für das Erreichen des primären Endpunkts zwischen Patienten mit bzw. ohne Vorliegen einer malignen Erkrankung ($p = 0,036$) (Abbildung 17 a).

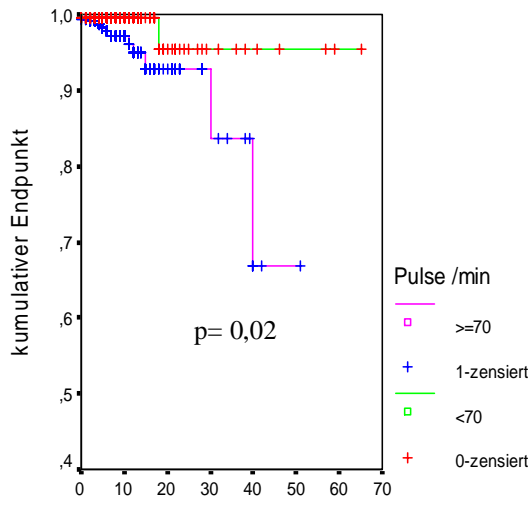
Unter den 14 Patienten mit primärem Endpunkt waren zwei HNO/MKG- Patienten. Das ereignisfreie Überleben von HNO/MKG- Patienten war im log- rank Test signifikant niedriger als das der Patienten aus den anderen chirurgischen Disziplinen ($p < 0,001$) (Abbildung 17 b).

Die Variable „Therapie mit Nitraten“ hatte einen signifikanten Einfluss auf das ereignisfreie Überleben ($p = 0,04$). Patienten ohne Therapie mit Nitraten hatten eine günstigere Prognose (Abbildung 17 c).

In Kapitel 4.1 und Tabelle 4 wurde gezeigt, dass die Vorerkrankung „arterielle Hypertonie“ signifikant häufiger bei den Patienten bestand, die den primären Endpunkt nicht erreichten. In der Kaplan-Meier-Analyse war ebenfalls ein solcher Trend erkennbar, der Unterschied im ereignisfreien Überleben verpasste jedoch das Signifikanzniveau ($p=0,114$) (Abbildung 17 d).

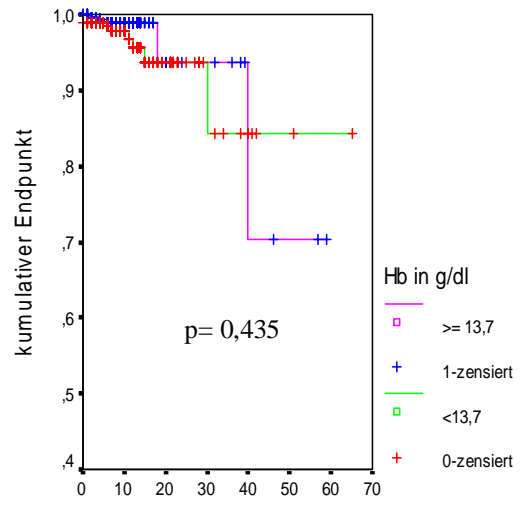
Bestehendes Vorhofflimmern im präoperativen EKG verpasste im log-rank Test mit $p=0,078$ knapp das Signifikanzniveau. Hingegen waren Zeichen des abgelaufenen Myokardinfarkts und Verlängerung der QTc-Zeit (anhand 500 ms dichotomisiert) zum Niveau $\alpha=5\%$ signifikant hinweisend auf ein kürzeres ereignisfreies Überleben ($p<0,001$ bzw. $p=0,043$) (Abbildung 18a, b, c).

Mit zunehmender Punktzahl auf dem Revised Cardiac Index nach Lee nahm die Dauer des ereignisfreien Überlebens signifikant ab ($p=0,008$) (Abbildung 18 d).



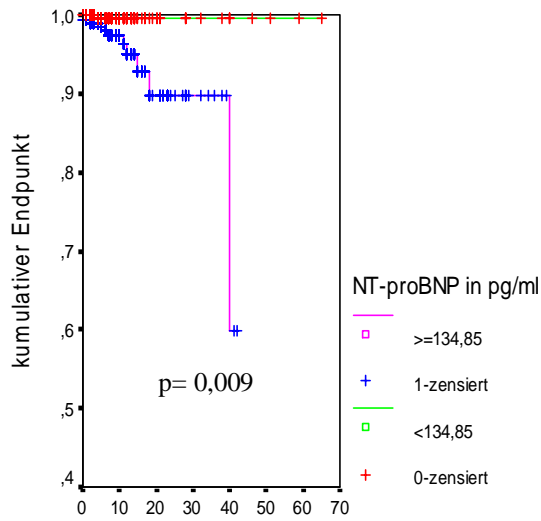
Tage bis primärer Endpunkt oder Entlassung

Figure 16 a)



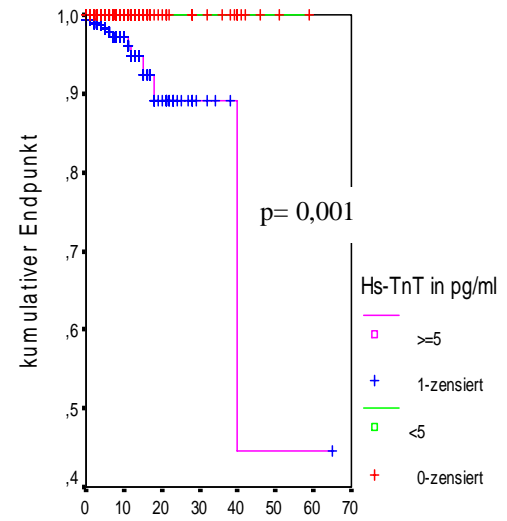
Tage bis primärer Endpunkt oder Entlassung

Figure 16 b)



Tage bis primärer Endpunkt oder Entlassung

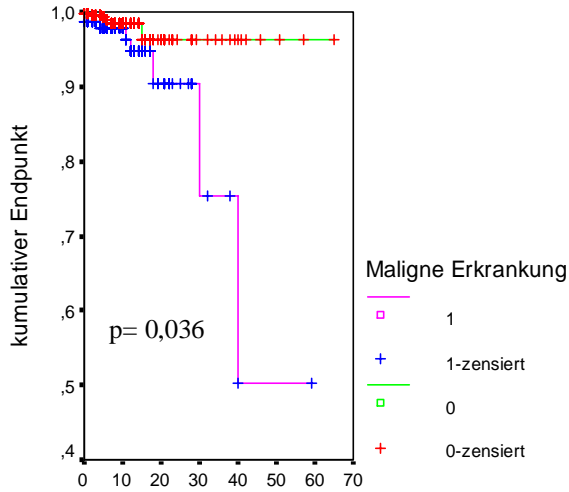
Figure 16 c)



Tage bis primärer Endpunkt oder Entlassung

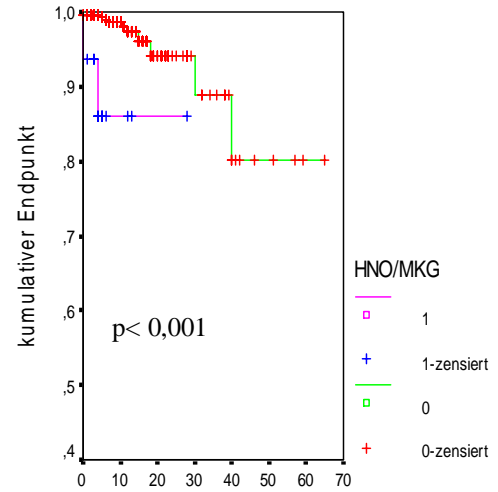
Figure 16 d)

Abbildung 16 Kaplan-Meier-Analysen, a) präoperative Pulsfrequenz, b) präoperatives Hämoglobin, c) präoperatives NT-proBNP, d) präoperatives hochspezifisches Troponin T



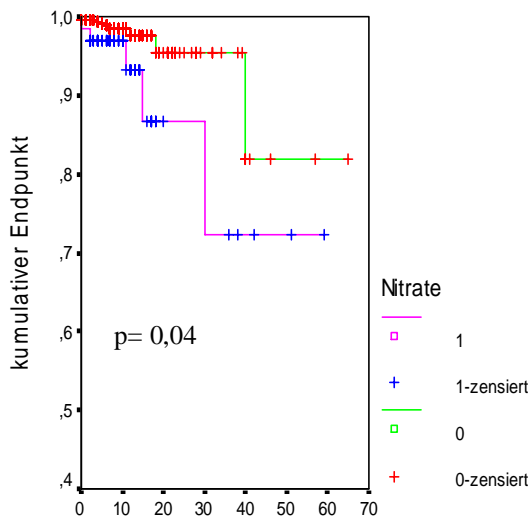
Tage bis primärer Endpunkt oder Entlassung

Figure 17 a)



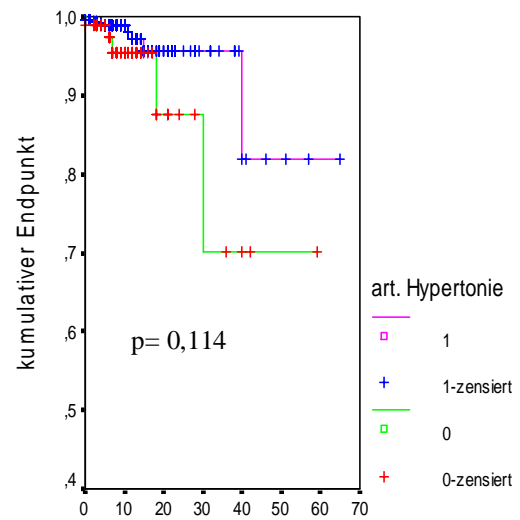
Tage bis primärer Endpunkt oder Entlassung

Figure 17 b)



Tage bis primärer Endpunkt oder Entlassung

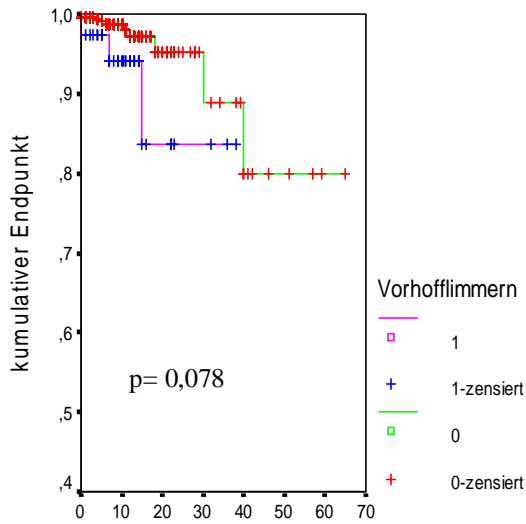
Figure 17 c)



Tage bis primärer Endpunkt oder Entlassung

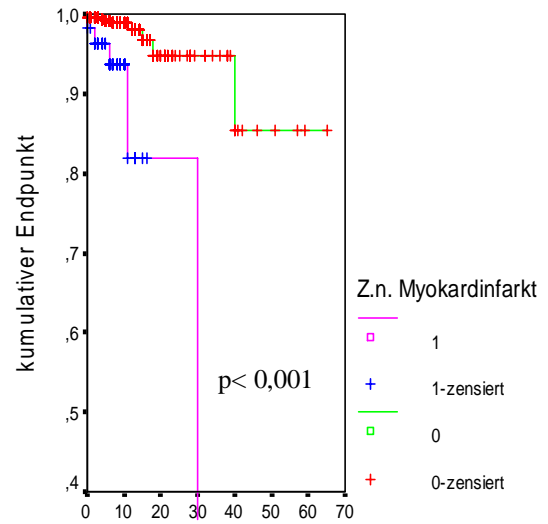
Figure 17 d)

Abbildung 17, Kaplan- Meier- Analysen, a) maligne Erkrankungen in der Anamnese, b) Eingriffe im Fachgebiet der HNO/MKG, c) Dauertherapie mit Nitraten, d) Vorliegen von arterieller Hypertonie



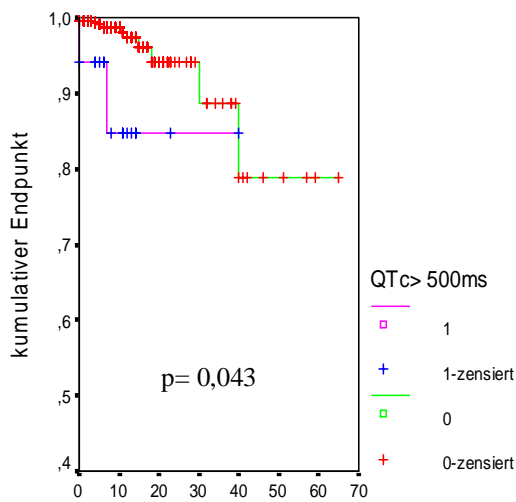
Tage bis primärer Endpunkt oder Entlassung

Figure 18 a)



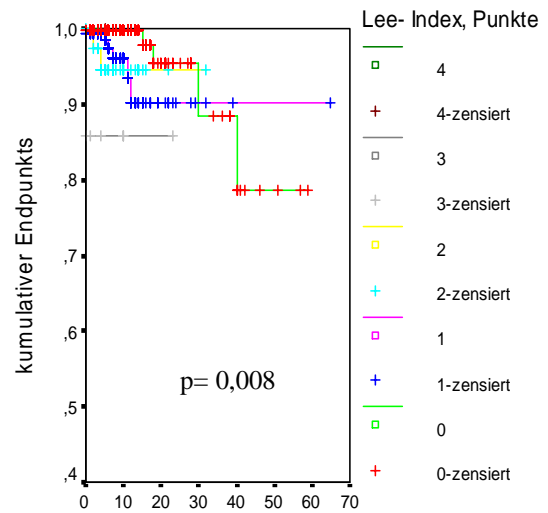
Tage bis primärer Endpunkt oder Entlassung

Figure 18 b)



Tage bis primärer Endpunkt oder Entlassung

Figure 18 c)



Tage bis primärer Endpunkt oder Entlassung

Figure 18 d)

Abbildung 18, Kaplan-Meier-Analysen, a) Vorhofflimmern, b) elektrokardiographische Zeichen des abgelaufenen Myokardinfarkts, c) QTc-Zeit > 500 ms, d) Punktzahl auf dem Lee-Index

4.7 Primärer Endpunkt

Der kombinierte, primäre Endpunkt trat bei 14 (2,3%) von 616 Patienten ein. Sieben der 14 Patienten hatten mehr als ein Ereignis. Aus diesem Grunde übersteigt die Summe der einzelnen Ereignisse die Anzahl der Patienten mit primärem Endpunkt.

Tabelle 9, kombinierter primärer Endpunkt

Ereignisse	n (%)
Patienten mit Erreichen des kombinierten primären Endpunkts	14 (2,3)
• Gesamtmortalität	11 (1,8)
○ HerzKreislaufversagen (n= 2)	
○ Myokardinfarkt (n= 1)	
○ MODS/ Sepsis (n= 4)	
○ Intracerebrales Hämatom (n= 1)	
○ Stressulkus (n= 1)	
○ Hämorrhagischer Schock mit letalem Kreislaufversagen (n= 1)	
○ Akutes Leberversagen (n= 1)	
• Asystolie oder Kammerflimmern	6 (1)
• Kardiopulmonale Reanimation	3 (0,5)
• Akut dekompensierte Herzinsuffizienz	2 (0,3)
• Akuter Myokardinfarkt (NSTEMI und STEMI)	1 (0,2)

MODS: Multi Organ Dysfunction Syndrome

5 Diskussion

Trotz Verbesserung der chirurgischen, anästhesiologischen und intensivmedizinischen Methoden liegen keine aktuellen Studien vor, die belegen, dass die perioperative Morbidität und Mortalität in den letzten Jahren in der Gesamtheit der durchgeführten Operationen signifikant reduziert worden ist. Standen früher Narkosekomplikationen, Blutungen und Infektionen im Vordergrund der Risikobetrachtung für operative Eingriffe, so ist aktuell nicht nur auf Grund des steigenden Lebensalters der zu Operierenden das Risiko der perioperativen, kardiovaskulären Morbidität und Mortalität in den Fokus des Interesses gerückt. Das erhöhte kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten ist für die innerhalb der letzten drei Dekaden nicht entscheidend zurückgegangene kardiovaskuläre Komplikationsrate mitverantwortlich [45,46]. Hierbei konnte der kardiomyozytenselektive Marker Troponin wesentlich zur Identifizierung von Patienten mit insbesondere hohem postoperativen Risiko (stumme Myokardischämie) beitragen [40], jedoch sind die therapeutischen Konsequenzen eines erhöhten Troponin für den einzelnen Patienten nicht abschließend geklärt (Durchführung einer Herzkatheter Untersuchung, Gerinnungshemmung, etc.). Die perioperative myokardiale Infarzierung ereignet sich meist innerhalb der ersten drei postoperativen Tage [47]. In dieser Phase verlaufen kardiale Ereignisse besonders häufig stumm, da die Patienten noch analgetisch abgeschirmt sind [47].

Die Aufzeichnung eines präoperativen EKG ist als Routineverfahren entsprechend der aktuellen Leitlinien im präoperativen Setting nur bei Risikopatienten empfohlen [27] (Kapitel 1.2.7). Die Bedeutung des routinemäßigen präoperativen 12-Kanal-Ruhe-EKG für Patienten, die nicht in das definierte Risikokollektiv gehören (Kapitel 1.2.7) wird in der Fachliteratur kontrovers diskutiert und wurde in diesem speziellen Kontext noch nicht abschließend und konklusiv untersucht [38,39,48-54].

So waren in der Studienpopulation von Liu *et al.* [49], bei Patienten über 70 Jahre, abnormale EKG- Befunde mit 75% so häufig, dass sie unspezifisch und damit nur von beschränktem Nutzen in der Vorhersage perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen waren. Liu *et al.* folgerten, das Festsetzen eines Altersgrenzwertes als alleiniges Kriterium für die Indikation zur EKG- Diagnostik sei nicht sinnvoll, weil elektrokardiographische Veränderungen im Alter häufig, aber unspezifisch seien. Das

EKG konnte in jener Studie eine Risikoabschätzung anhand kardiovaskulärer Risikofaktoren nicht ergänzen. Klei *et al.* [54] beschrieben zwar einen Zusammenhang zwischen pathologischem EKG in Form von Schenkelblöcken und perioperativer myokardialer Infarzierung, jedoch war die auf anamnestisch eruierten Risikofaktoren basierende Vorhersage ebenso gut und wurde durch zusätzliche EKG Parameter nicht weiter verbessert.

Vor diesem Hintergrund wird die Notwendigkeit routinemäßiger präoperativer EKG-Aufzeichnung immer wieder angezweifelt [48]. Das Patientenmanagement wird durch die erhobenen Befunde nur selten beeinflusst, Kosten und Ressourcen der Aufzeichnung, der durch auffällige Befunde eingeleiteten Diagnostik und die Verzögerung der geplanten chirurgischen Interventionen sind möglicherweise vermeidbar [27,38]. In einer Pilotstudie stellten Nash *et al.* [39] fest, dass die elektrokardiographischen Aufzeichnungen ihrer Studienpopulation in 30% der Fälle nicht von einem Arzt begutachtet wurden.

Es existieren jedoch auch Studien, die die Aussagekraft des präoperativen Ruhe- 12-Kanal EKGs hinsichtlich verbesserter Risikostratifizierung vor nicht-herzchirurgischen Eingriffen unterstreichen.

Als unabhängige elektrokardiographische Risikofaktoren für Herzinfarkt oder kardialen Tod nach gefäßchirurgischen Eingriffen ermittelten Landesberg *et al.* [50] in ihrem Patientenkollektiv linksventrikuläre Hypertrophie und ST- Streckensenkungen über 0,5 mm. Noordzij *et al.* [51] konnten in ihrer Studienpopulation an über 60-jährigen Patienten nachweisen, dass ein pathologisches EKG, zusätzlich zu Vorerkrankungen und operationsspezifischem Risiko des Eingriffs, einen unabhängigen Prädiktor für perioperative Mortalität darstellt. Dieser Zusammenhang konnte für Eingriffe mittleren und hohen Risikos, weniger für Operationen niedrigen Risikos festgestellt werden. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen einer Studie von Schein *et al.* [52], bei welcher Patienten, die Kataraktoperationen unterzogen werden sollten, in zwei Gruppen aufgeteilt wurden. Eine der Gruppen wurde einer standardisierten präoperativen Diagnostik, die EKG und Laborparameter umfasste, zugeführt. Es konnte festgestellt werden, dass diese präoperative Routinediagnostik vor Kataraktoperationen, welche zu Eingriffen mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko gehören, keine messbare Erhöhung der Sicherheit des Eingriffs erbrachte. Biteker *et al.* [53] identifizierten in ihrer

Studienpopulation die QTc- Zeit als einzigen elektrokardiographischen Parameter, der als unabhängiger Prädiktor für perioperative kardiovaskuläre Komplikationen standhielt und konstatierten, die QTc- Zeit könnte helfen, Hochrisikopatienten auszumachen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Payne *et al.* [44]. In ihrer prospektiven Studie waren in der multivariaten Analyse Verlängerung der QTc- Zeit (auf über 440 ms) und horizontale ST- Senkungen in V5/ V6 unabhängige Vorhersagewerte für MACE (hier: nicht tödlicher Myokardinfarkt und kardiale Mortalität). An einer Studienpopulation von 172 Patienten mit KHK konnten Jeger *et al.* [55] zeigen, dass Pathologien im präoperativen EKG über die perioperative Phase hinaus eine Aussagekraft auf die Langzeitprognose haben. Erhöhte Herzfrequenz und ST- Streckensenkungen waren mit dem Eintreten des primären Endpunkts Gesamtsterblichkeit und des sekundären Endpunkts MACE (hier: Rehospitalisation aufgrund von myokardialer Ischämie, koronare Intervention, kardialer Tod) innerhalb von zwei Jahren assoziiert.

Wesentliche Stärken der vorliegenden klinischen Studie sind die Multizentrität, die die aktuelle Situation der in verschiedenen europäischen Zentren durchgeführten, perioperativen Maßnahmen reflektiert, sowie der Querschnitt der Populationen aus verschiedenen Bereichen der operativen Medizin. So sind im Universitätsklinikum Halle (Saale) ausschließlich Patientinnen und Patienten (zwei männliche Patienten mit Mamma-Karzinom) aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe rekrutiert worden, während z.B. im Studienzentrum Bad Nauheim ausschließlich solche aus der Abteilung für Gefäßchirurgie eingeschlossen worden waren. Als Schwächen der Untersuchung ist die kurze, auf die stationäre Phase reduzierte Beobachtungszeit anzusehen. Ein über den stationären Aufenthalt hinausgehendes Follow- up wäre nötig gewesen, um den statistischen Zusammenhang zwischen präoperativ erhobenen EKG-Parametern und Langzeitprognose zu prüfen. Weiterhin konnten multivariate Analysen bzgl. der prognostischen Wertigkeit der EKG-Parameter auf Grund der niedrigen Ereignisrate (14 Patienten) in der aktuellen Arbeit nicht durchgeführt werden.

5.1 Patientencharakteristika

5.1.1 Patientenalter

Das durchschnittliche Alter in der Gesamtpopulation betrug $67,6 \pm 8,1$ Jahre. Zwar kann es für die Grundgesamtheit der in Europa operativen Eingriffen unterzogenen Patienten nicht als repräsentativ angesehen werden, aber da Risikopatienten rekrutiert werden sollten, war ein Mindestalter von 56 Jahren als eines der Einschlusskriterien der Studie gefordert. Das Patientenalter differierte im T- Test nicht signifikant zwischen der Gruppe mit und der ohne Erreichen des kombinierten primären Endpunkts (Tabelle 4 S. 31). Konzeptionell ähnliche Studien kamen jedoch zu anderen Ergebnissen. So ermittelten Biteker *et al.* [53] einen signifikanten Altersunterschied zwischen den Patienten mit und denen ohne Erreichen des Endpunkts. Bei insgesamt 660 Patienten, die nicht herz- oder gefäßchirurgischen Eingriffen unterzogen werden sollten, wurden präoperativ, sofort nach dem Eingriff und an den ersten fünf postoperativen Tagen EKG- Aufzeichnungen und Troponin I- Bestimmungen durchgeführt. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie erfolgte das Follow- up also anhand routinemäßiger elektrokardiographischer und laborchemischer Verlaufskontrollen. Biteker *et al.* hatten Patienten über 18 Jahre mit einem voraussichtlichen postoperativen Krankenhausaufenthalt von mindestens zwei Tagen in Ihre Untersuchung eingeschlossen, weitere Einschlusskriterien waren nicht gefordert. Der Endpunkt war definiert als Auftreten von behandlungsbedürftigen Arrhythmien, akuter Herzinsuffizienz, akutem Koronarsyndrom, Lungenembolie, kardialem Arrest ohne Todesfolge, kardialem Tod und kardioembolischem zerebralem Insult. Die Population hatte ein Durchschnittsalter von $65,3 \pm 14$ Jahre. Das erwähnte Einschlusskriterium und die Standardabweichung lassen vermuten, dass es sich um eine, in diesem Aspekt, weniger homogene Population handelte. Angenommen, das gesündere, jüngere Patientengut jener Studie mit weniger Vorerkrankungen und geringerem perioperativem Risiko, hatte ein vorteilhafteres Outcome als die Patienten fortgeschrittenen Alters, so ist der Unterschied hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit des Lebensalters im Vergleich der Arbeiten nachvollziehbar.

Auch Klei *et al.* [54] befanden das Alter in der univariaten Analyse als in ihrer Population signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen mit, bzw. ohne perioperative myokardiale Infarzierung/ perioperativen Tod. In ihrer Untersuchung war zwar ein Alter von über 50 Jahre als Einschlusskriterium festgelegt, jedoch waren keine

kardiovaskulären Risikofaktoren gefordert. Auch jene Population war also insgesamt heterogener, das Risiko könnte sich also bei den Älteren im Kollektiv der Population konzentriert haben und diese Tatsache damit verantwortlich für die Signifikanz zeichnen.

5.1.2 Vorerkrankungen und Herzkreislaufmedikamente

Insgesamt litten 86 Patienten (14%) der untersuchten Patienten an einer gesicherten KHK. Wie zu erwarten, lag diese Erkrankung in der Gruppe mit Erreichen des kombinierten Endpunkts häufiger vor. Dieser Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau. In beiden Gruppen kann eine Dunkelziffer an noch nicht gesicherten KHK- Erkrankungen vermutet werden. Dies erscheint plausibel, da insgesamt 256 Patienten (41,6%) den CCS- Klassen I, II oder III zugeordnet worden waren (Tabelle 5 S. 33). Aber auch in völlig asymptomatischen Individuen ist eine KHK nicht ausgeschlossen. So konnten Choi *et al.* [56] mit Hilfe der koronaren CT- Angiographie zeigen, dass in Ihrer Studienpopulation von asymptomatischen Studienteilnehmern mit einem Lebensalter von 50 (± 9) Jahren 215 von 1.000 Individuen atherosklerotische Plaques aufwiesen. Möglicherweise befinden sich unter den Patienten mit eingetretenem Endpunkt in der vorliegenden Studie Patienten mit noch nicht diagnostizierter KHK. Diese Vermutung erscheint vor dem Hintergrund einer von Takigawa *et al.* [57] veröffentlichten Studie angemessen. Darin konnte für ein kardial asymptomatisches Patientenkollektiv mit abdominalen Aortenaneurysmata durch Szintigraphie und/oder Koronarangiographie gezeigt werden, dass in 29,4% der Fälle eine KHK vorlag. Nach Durchführung entsprechender therapeutischer Maßnahmen waren mittelfristige Mortalität und kardiale Ereignisrate mit der Kontrollgruppe ohne KHK vergleichbar. Offen bleibt die Frage nach dem prognostischen Wert einer nicht diagnostizierten und konsekutiv therapierten asymptomatischen KHK im perioperativen Setting.

Bei Patienten mit Zustand nach koronarer Intervention in Form von PCI oder ACB-OP wäre eine statistische Häufung des kardiovaskulären Risikos zu erwarten gewesen. Jedoch waren weder Zustand nach PCI noch Zustand nach ACB-OP bei den Patienten mit Endpunkt signifikant erhöht. In den “ESC- Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery” [58] wird das Outcome in Abhängigkeit von der Zeitdauer zwischen Revaskularisation und elektivem operativem Eingriff genauer differenziert und es werden dementsprechend

Empfehlungen ausgesprochen. Der zeitliche Zusammenhang ist vor allem bei Patienten mit Zustand nach PCI mit koronarer Stentimplantation entscheidend. Während nach reiner PTCA ohne Stenteinlage das perioperative kardiovaskuläre Risiko geringer zu sein scheint [59], verhält sich dies bei Bare Metal Stents (BMS) und Drug Eluting Stents (DES) zunächst anders. Sowohl bei BMS als auch bei DES muss eine duale Thrombozytenaggregationshemmung über einen bzw. sechs bis zwölf Monate erfolgen. Im Rahmen elektiver Operationen in diesem Zeitraum besteht bei Aufhebung oder Reduktion der dualen antiaggregatorischen Medikation eine erhöhte Gefahr von kardiovaskulären Ereignissen. Unter anderem aus diesem Grunde lauten die Empfehlungen der ESC, dass „Patienten mit BMS- Implantation, die nicht herzchirurgischen Eingriffen unterzogen werden sollen, erst nach mindestens sechs Wochen und optimal erst nach drei Monaten postinterventionell operiert werden sollten“ [58] und „es wird empfohlen, dass nicht kardiale Operationen bei Patienten mit vorangegangener DES- Implantation nicht früher als zwölf Monate nach der Intervention durchgeführt werden“ [58]. Auch wenn der genaue Zeitpunkt der PCI in der vorliegenden Studie nicht erhoben wurde, ist davon auszugehen, dass, da es sich um elektive Eingriffe handelte, die entsprechenden Zeitabstände eingehalten wurden.

Im Hinblick auf in den Jahren nach ACB-OP klinisch stabile Patienten wird postuliert, dass diese gegenüber medikamentös eingestellten KHK- Patienten ein reduziertes kardiovaskuläres Risiko für elektive nicht- herzchirurgische Eingriffe aufweisen. Bei Patienten mit bekannter KHK ist, vor allem bei Eingriffen im Bereich von Thorax, Abdomen, Kopf und Hals und bei vaskulären Operationen, eine vorangegangene ACB-OP ein protektiver Faktor [60]. In der vorliegenden Studie ist ein solcher Trend nicht zu erkennen, jedoch ist die Fallzahl der rekrutierten Patienten, vor allem derer mit KHK, klein.

Ein bereits durchgemachter Myokardinfarkt oder zerebraler Insult, als weitere Manifestation schwerwiegender atherosklerotischer Vorerkrankungen, war signifikant häufiger in der Patientengruppe mit eingetretenem Endpunkt. Vor dem Hintergrund einer generalisierten pathologischen Veränderung des arteriellen Gefäßsystems erscheint es nicht verwunderlich, dass gerade bei solchen Patienten die Gefahr besteht, im Rahmen einer operativ initiierten Stressreaktion (Kapitel 1.2.1.) eines der kardiovaskulären Ereignisse zu erleiden.

Maligne Erkrankungen waren in der Patientengruppe mit primärem Endpunkt bei einem signifikant höheren Teil der Patienten vorhanden. Diese Beobachtung könnte durch einen schlechteren Allgemeinzustand dieser Patienten und durch in der Literatur vielfach beschriebene paraneoplastische Syndrome, wie Alterationen des Gerinnungssystems, erklärbar sein [61,62].

Als paradox erscheint zunächst, dass in der Gruppe ohne Endpunkt das Einschlusskriterium „arterielle Hypertonie“ signifikant häufiger vorkam (Kapitel 4.1). Vorstellbar ist zum einen eine konsequenter durchgeführte antihypertensive Therapie in der perioperativen Periode bei Patienten mit bekannter arterieller Hypertonie. Vor allem die β -Blockade wird, wenn auch noch nicht abschließend geklärt, für das kardiovaskuläre Risikokollektiv oftmals empfohlen. „Für Patienten mit mindestens einem klinischen Risikofaktor ist die Herzfrequenzkontrolle mit titriert appliziertem Beta-Blocker angemessen“ postulieren ACC und AHA in ihren Leitlinien [27]. Zum anderen wird in den Leitlinien die arterielle Hypertonie als „minor predictor“ deklariert. Damit wird zum Ausdruck gebracht, dass arterielle Hypertonie zwar als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen anerkannt, die unabhängige Aussagekraft bezüglich des perioperativen Risikos jedoch nicht bewiesen ist. Diese Aussage deckt sich somit mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Medikamente aus der Wirkstoffklasse der β -Blocker wurden von Patienten ohne primären Endpunkt relativ häufiger eingenommen (44,7% vs. 21,4%, Tabelle 5, S. 33), der Unterschied verpasste mit $p=0,083$ das Signifikanzniveau. Wahrscheinlich ist, dass die Patienten, die bereits vor Krankenhausaufnahme unter β -Blockade standen, auch intrahospital damit versorgt wurden. Eine geringere kardiovaskuläre Komplikationsrate unter β -Adrenozeptorblockade stünde im Einklang mit der genannten Empfehlung der ACC und AHA.

Als Schwachpunkt dieser Studie hinsichtlich der Aussagekraft über den Nutzen der β -Blocker muss eingeräumt werden, dass nur erfasst wurde, ob die Patienten unter etablierter β -Blockade standen. Nicht erfasst wurde hingegen, ob Patienten perioperativ mit β -Blockern behandelt wurden. Es kann also keine sichere Aussage darüber getroffen werden, wie viele der Patienten perioperativ eine entsprechende Medikation erhielten und welche Auswirkungen dies auf das Outcome hatte.

Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie und Vorliegen einer positiven Familienanamnese waren relativ häufiger in der Patientengruppe ohne Erleiden des primären Endpunkts. Diese Unterschiede erreichten kein Signifikanzniveau. Liegt für die Variable Dyslipoproteinämie ein Fehler zweiter Art vor, so könnte ein Erklärungsansatz für einen tatsächlich vorhandenen Unterschied zwischen den Gruppen eine abweichend konsequente Statintherapie in den Monaten vor der Operation und perioperativ sein. Statine gelten aufgrund pleiotroper Eigenschaften als protektiv hinsichtlich perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen [63]. „Die Ergebnisse zur perioperativen Statintherapie jedoch sind begrenzt: Bisher liegen nur Daten zu Patienten mit gefäßchirurgischen Eingriffen vor“ [63]. In der Datenerhebung der vorliegenden Studie wurden Statine nicht berücksichtigt.

Ähnlich könnte man beim Vorliegen eines β - Fehlers für die Variable Diabetes mellitus argumentieren, die perioperative Blutzuckereinstellung sei im Kollektiv mit bekannter Zuckerkrankheit stringenter erfolgt. Doch tritt auch bei Patienten ohne Störungen des Blutglukosestoffwechsels in Folge des operativen Traumas eine Stressreaktion mit Elevation der Blutglukosewerte auf. „Hyperglykämie in nichtdiabetischen Patienten verursacht ebenfalls Komplikationen“ konstatierten Maerz *et al.* [64]. Erklärend heißt es dort: „Wie auch im Falle der Diabetiker kommt es bei nichtdiabetischen, kritisch kranken Patienten zur Immunsuppression und einem Anstieg zirkulierender, proinflammatorischer Zytokine“.

Für die Variable Nitrate bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Häufiger wurden Nitrate im Kollektiv mit Erreichen des primären Endpunkts eingenommen. Physiologischerweise wird Stickstoffmonoxid (NO) aus ungeschädigtem Endothel freigesetzt und wirkt gefäßrelaxierend. Umgekehrt jedoch ist „der aus einer Endothelläsion (Arteriosklerose, Stenose) resultierende NO- Mangel vom Organismus nicht zu kompensieren“ [65]. Nitrate wirken über eine Freisetzung von NO. Indiziert sind Nitrate insbesondere bei KHK- Patienten zum Durchbrechen oder zur Prophylaxe von Angina Pectoris- Anfällen. Bei Patienten, die auf eine regelmäßige medikamentöse Therapie mit Nitraten angewiesen sind, ist somit ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung mit ausgedehnten Endothelläsionen wahrscheinlich. Die fortgeschrittene KHK könnte die häufige Einnahme von Nitraten in der Gruppe mit eingetretenem primärem Endpunkt erklären.

5.2 Vitalparameter

Der Mittelwert der Pulsfrequenz bei Krankenhausaufnahme war bei beiden Patientengruppen normofrequent. In der Gruppe mit Eintreten des primären Endpunkts lag der Mittelwert jedoch signifikant um knapp sieben Schläge höher (78,5/ min vs. 71,9/ min, $p= 0,045$, Tabelle 5, S. 33).

Eine erhöhte Pulsfrequenz war somit ein Risikofaktor für unvorteilhaftes Outcome. Für Patienten, die bei Krankenhausaufnahme eine Pulsfrequenz von mindestens 70 Schläge/min aufwiesen, ergab sich in der Kaplan- Meier- Analyse gegenüber den Patienten mit einer Frequenz unter 70 Schläge/min ein signifikant kürzeres ereignisfreies Überleben (Kapitel 4.6). Im Gegensatz zu der palpatorisch gemessenen Herzfrequenz unterschied sich die elektrokardiographisch ermittelte Herzfrequenz zwischen den Gruppen mit bzw. ohne Endpunkt nicht signifikant (Kapitel 4.5). Die Patienten mit Erreichen des kombinierten primären Endpunkts wiesen elektrokardiographisch eine im Median 3,5 Schläge/min höhere Herzfrequenz auf. In der Regel würde man bei identischen Patienten (außer z.B. bei hämodynamisch nicht wirksamen Extrastolen) ähnliche Werte für manuell gemessene und elektrokardiographisch gemessene Herzfrequenzen erwarten. Insofern überrascht zunächst die Differenz zwischen Puls- und Herzfrequenz. Die unterschiedliche Körperhaltung im Rahmen der jeweiligen Messungen könnte erklärend sein. Das Ruhe-EKG wird standardisiert am liegenden Patienten aufgezeichnet. Die Bestimmung der peripheren Pulsfrequenz ist hingegen nicht standardisiert und wird häufig am sitzenden Patienten durchgeführt. Durch die sitzende Position lässt sich eine um ca. zwei Schläge/min höhere Frequenz erklären [66]. Weiterhin kann ein zeitlicher Abstand zwischen der Ermittlung der initialen, in der Regel palpatorisch gemessenen Pulsfrequenz und der im EKG ermittelten Herzfrequenz für die Differenz verantwortlich sein. Es ist ferner zu beachten, dass bei der Pulsfrequenz der Mittelwert, bei der Herzfrequenz der Median zur Beschreibung der Variablen bemüht wurde. Die fehlende Standardisierung bei der Ermittlung der Variable „Pulsfrequenz“ stellt einen Schwachpunkt im Studiendesign dar. Im Allgemeinen würde man insbesondere für die elektrokardiographisch ermittelte Herzfrequenz das Erreichen des Signifikanzniveaus in der vorliegenden Arbeit erwarten. Der p- Wert betrug im Vergleich der Gruppen jedoch 0,193, möglicherweise handelt es sich um einen Fehler 2. Art. Diese Annahme scheint gerechtfertigt, da vielfach Studien beschrieben sind, welche erhöhte

Ruheherzfrequenzen als kardiovaskulären Risikofaktor erkennen und multiple Gründe dafür ausmachen. Eine erhöhte Ruheherzfrequenz wurde bereits 1945 als prognostisch ungünstig beschrieben. In einer Studie an Angehörigen der US- Armee konnte gezeigt werden, dass eine Frequenz von über 100 Schläge/min hinweisend auf vorzeitiges Ausscheiden aus dem aktiven Dienst war [67]. Die Herzfrequenz ist sowohl entscheidend für den myokardialen Sauerstoffverbrauch, als auch für das Sauerstoffangebot, da die Durchblutung der Koronargefäße überwiegend in der Diastole erfolgt [68]. Bei Tachykardie ist somit der Sauerstoffverbrauch erhöht, während gleichzeitig der zur Koronardurchblutung verfügbare diastolische Anteil am Herzzyklus abnimmt. Sander *et al.* [69] erkannten eine gesteigerte Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen in kritisch kranken Hochrisikopatienten mit prolongiert erhöhter Herzfrequenz. Jouven *et al.* [70] zeigten, dass eine erhöhte Ruheherzfrequenz bei kardial asymptomatischen Männern zwischen 42 und 53 Jahren mit gesteigertem Risiko für plötzlichen Herztod durch myokardiale Infarzierung einhergeht.

Die erhöhte Herzfrequenz stellt ferner einen unabhängigen Risikofaktor für die Prävalenz von Mikroalbuminurie als Zeichen endothelialer Dysfunktion dar [71,72]. Tierexperimentelle Studien legen die Schlussfolgerung nahe, dass tachykarde Ruhfrequenzen die Atherosklerose fördern [73]. Zusätzlich „könnte eine erhöhte Herzfrequenz zu den hämodynamischen Faktoren, die zu Plaqueruptur beitragen, gehören“ [71].

In der vorliegenden Studie starben acht Patienten aus nicht primär kardialer Ursache. Diaz *et al.* [74] erkannten eine erhöhte Herzfrequenz nicht nur als Risikofaktor in der Langzeitprognose für kardiovaskuläre Mortalität, sondern auch für die Gesamtmortalität. Sie konstatierten: „Die Ruheherzfrequenz ist eine einfache Messung mit prognostischer Bedeutung. Eine hohe Ruheherzfrequenz bei KHK- Patienten ist ein Prädiktor für Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität, unabhängig von anderen Risikofaktoren“.

Nicht nur für das kardiovaskuläre Risikokollektiv, auch für vermeintlich gesunde Individuen gilt eine erhöhte Herzfrequenz als kardiovaskulärer Risikofaktor [69,70].

In der aktuellen Literatur ist die Herzfrequenz als wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor anerkannt, so zum Beispiel für das Outcome nach Herzinfarkt, bei Herzinsuffizienz oder Multiorganversagen [75-77]. Die Herzfrequenz ist Bestandteil

von Instrumenten zur Risikostratifizierung, wie z.B. dem „Grace- Risk- Score“ für Patienten mit akutem Koronarsyndrom [78]. Da auch operative Interventionen eine Ausnahmesituation für die Homöostase des Organismus darstellen (Kapitel 1.2.1), könnte eine erhöhte Herzfrequenz auch einen Risikofaktor für perioperative Morbidität und Mortalität darstellen.

Ein Zusammenhang zwischen erhöhter Herzfrequenz und schlechtem Outcome nach chirurgischen Eingriffen, im Sinne perioperativer myokardialer Infarzierung, wird von Landesberg *et al.* [68] erwähnt. Auch Sander *et al.* [69] vermuten eine „Assoziation zwischen Herzfrequenz und perioperativer kardiovaskulärer Mortalität in Patienten mit einem hohen Risiko für kardiale Ereignisse.“

Der therapeutische Nutzen von β - Blockern in diesem Kontext wird kontrovers diskutiert. In einer Meta- Analyse konnten Beattie *et al.* [79] zeigen, dass die Studien, die die effektivste Frequenzkontrolle durchführten, ein reduziertes Risiko postoperativer myokardialer Infarzierung erreichten. Sie stellten aber auch fest, dass nicht bei jedem Patienten die Applikation von β - Blockern zu einer verlässlichen Reduktion der Herzfrequenz führe. Zur ausreichenden Reduktion der Herzfrequenz sei oftmals eine Kombination mit anderen Medikamenten, wie Kalzium- Kanal- Blockern, nötig. Zudem ginge von Nebenwirkungen, vor allem Bradykardie, eine Gefahr aus. Möglicherweise kann der Wirkstoff Ivabradin zur Herzfrequenzreduktion genutzt werden, ohne dass es zu negativ inotropen Effekten kommt [80].

Zusätzlich zu der Herz- bzw. Pulsfrequenz könnte die Herzfrequenzvariabilität (heart-rate- variability= HRV) von Bedeutung sein. „Eine reduzierte HRV hat gezeigt, mit erhöhtem Risiko von Herzinfarkt, kardiovaskulärer Mortalität und Gesamtmortalität einherzugehen“ [81,82]. Auch im Rahmen der Framingham- Studie war dieser Zusammenhang offenbar geworden [83]. Es bleibt zu klären, ob die HRV auch für das perioperative kardiovaskuläre Risiko bedeutsam ist. De Bruyne *et al.* [84] ermittelten die HRV in einem Zehn- Sekunden- Standard 12- Kanal- EKG und identifizierten sowohl reduzierte, als auch erhöhte HRV als Risikofaktor für kardiale Mortalität. Der Umstand, dass die HRV in einem Zehn- Sekunden- EKG ermittelt werden kann, könnte diese für die präoperative Risikobewertung zugänglich machen. Dieser Parameter wurde jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht erhoben.

5.3 Laborwerte

Der Mittelwert für Hämoglobin war in der Gesamtpopulation und in den beiden Untergruppen normwertig. Für Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, lag er jedoch im Mittel 1,38 g/dl niedriger. Im log rank- Test erreichte die binäre, am Median stratifizierte Variable „ $Hb \geq 13,7$ mg/dl“ kein Signifikanzniveau.

Der mediane NT-proBNP- Wert war in der Gruppe ohne Erreichen des primären Endpunkts signifikant niedriger als bei den Patienten mit Erreichen des Endpunkts. Auch im log rank- Test bestätigte sich ein präoperativer Wert unter 134,85 pg/ml als für das ereignisfreie Überleben prognostisch relevant. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen groß angelegter Studien wie der Metaanalyse von Ryding *et al.* [85]. In dieser Metaanalyse konnte anhand von 15 Studien mit insgesamt 4.856 Patienten beobachtet werden, dass präoperativ erhöhte NT-proBNP Werte mit schlechterer Kurz- und Langzeitprognose assoziiert waren. Es war jedoch nicht möglich, einen eindeutigen Cut- off Wert zu determinieren.

Der Median für Hs-TnT war bei Patienten mit eingetretenem Endpunkt gegenüber der ereignisfreien Gruppe erhöht. Diese Variable erwies sich auch im log rank- Test als signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. In der Gesamtanalyse der „No- Risk“ Studie, in der die Aussagekraft präoperativ gemessenen Hs-TnT evaluiert wurde, konnte der Lee- Index um das Hs-TnT als Biomarker ergänzt und so eine noch bessere perioperative Risikostratifizierung erreicht werden [40].

5.4 Lee- Index

Bei der Bestimmung der Punktzahl auf dem Lee- Index (Revised Cardiac Risk Index, Kapitel 1.2.5) wurden die von Lee *et al.* [26] bestimmten Kriterien berücksichtigt. Während im Lee- Index ein Punkt für „history of congestive heart failure“ vergeben wurde, muss eingeräumt werden, dass in den CRFs der vorliegenden Studie dieser Parameter nicht erfasst wurde. Er wurde deshalb durch den Parameter aktuell bestehende „Zeichen der Herzinsuffizienz“ ersetzt. Diese wurden definiert als Vorliegen von Stauungsrasselgeräuschen der Lunge, Ödemen oder Pleuraergüssen. Dieser Umstand lässt vermuten, dass einigen der Patienten eine falsch niedrige Punktzahl auf dem Revised Cardiac Risk Index attribuiert wurde.

Der kombinierte, primäre Endpunkt trat bei 14 (2,3%) der 616 Patienten ein. Den Lee-Index anwendend, wären bei 421 Patienten mit null Punkten, 148 Patienten mit einem Punkt, 39 Patienten mit zwei und acht Patienten mit mehr als zwei Punkten zwischen sechs und sieben Ereignisse zu erwarten gewesen. Als schwere kardiale Komplikationen sind im Lee- Index Herzinfarkt, Lungenödem, Kammerflimmern, Herzstillstand und kompletter Leitungsblock definiert. Der in dieser Studie zugrunde gelegte Endpunkt berücksichtigt postoperative Leitungsblöcke nicht als Ereignis. Die Gesamtmortalität wird, im Gegensatz zum Lee- Index, jedoch berücksichtigt. In dieser Studie formte die „Komplikation“ Gesamtmortalität mit elf Ereignissen die größte Gruppe des kombinierten primären Endpunkts (Tabelle 9, S. 42). Davon waren acht Todesfälle nicht primär kardialer Ursache. Unter Berücksichtigung dieses Aspekts erweist sich die in der Studienpopulation beobachtete Rate kardiovaskulärer Komplikationen als konsistent zu der durch den Lee- Index antizipierten. Somit war das Risiko der Population dieser Studie in Anbetracht der 421 (68,3%) Patienten mit null Punkten auf dem Lee- Index trotz Patientenselektion anhand Alter und kardiovaskulärer Risikofaktoren geringer als erwartet.

„Alter > 55 Jahre“, „Arterielle Hypertonie“, „Dyslipoproteinämie“, „positive Familienanamnese“ und „Nikotinkonsum“ waren Einschlusskriterien, die generell als kardiovaskuläre Risikofaktoren anerkannt sind [86,87]. Zur Beurteilung des perioperativen kardiovaskulären Risikos spielen sie jedoch, sowohl im Lee- Index [26], als auch in den Handlungsempfehlungen der ACC/ AHA [27] keine oder lediglich eine untergeordnete Rolle. Eine Patientenselektion anhand der in Lee- Index und ACC/ AHA- Empfehlungen dargelegten Risikofaktoren hätte vermutlich zum Einschluss einer Population mit einer größeren Anzahl von Ereignissen geführt.

5.5 Operative Eingriffe

Entgegen dem zu erwartenden Ergebnis war der Anteil der Patienten mit kombiniertem, primärem Endpunkt im gefäßchirurgischen Patientenkollektiv nicht höher als bei den anderen Eingriffsarten. Der einzig signifikante Unterschied in der Eingriffsart (Tabelle 7, S. 35) zwischen beiden Gruppen war für Eingriffe in der Hals- Nasen- Ohrenheilkunde/ Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie zu finden. Bei Patienten, die sich

Eingriffen in diesem Fachgebiet unterzogen, trat mit zwei Fällen überproportional häufig der kombinierte primäre Endpunkt ein.

Als erklärend für die prognostische Relevanz eines Eingriffs im HNO/MKG-Bereich, könnte die Zusammenschau der folgenden Überlegungen zeichnen:

- 1) Von den insgesamt 16 HNO/MKG- Patienten wurden fünf (31,3%) aufgrund einer malignen Erkrankung operiert. Im Gesamtkollektiv der Studie lag hingegen bei 24,2% der Patienten eine maligne Erkrankung vor.
- 2) Patienten dieser Fachdisziplinen, die unter einer malignen Erkrankung leiden, weisen anamnestisch häufig einen bereits lange bestehenden starken Alkohol- und/ oder Nikotinabusus und nicht zuletzt deshalb einen „eingeschränkten präoperativen Gesundheitszustand“ auf [88]. In der vorliegenden Studie bestand bei HNO/MKG- Patienten jedoch etwa gleich häufig ein aktiver Nikotinabusus wie bei den übrigen Patienten des Kollektivs (25% vs. 23,8%, $p= 0,914$). Anamnestisch erfasst wurde nur der aktive Nikotinkonsum, Rauchgewohnheiten in der Vergangenheit und die passive Inhalation sind somit nicht berücksichtigt. Der Alkoholkonsum der Patienten wurde nicht erfasst.
- 3) Auffällig war, dass sich unter den HNO/MKG- Patienten besonders hohe Werte, sowohl für NT-proBNP, als auch für Hs-TnT als Zeichen des erhöhten kardiovaskulären Risikoprofils fanden (Kapitel 1.2.6, 4.3 und 5.3.)
- 4) Die bei HNO/MKG- Patienten durchgeführten Operationen machen, aufgrund der topographischen Nähe des Operationsgebietes zu den oberen Luftwegen, häufig eine postinterventionelle Überwachung auf der Intensivstation notwendig [88]. Mithin ist eine mangelhafte Sauerstoffversorgung des Organismus, mit Aggravation des im Rahmen des operativen Stress ohnehin auftretenden knappen myokardialen Sauerstoffangebots, vorstellbar (Kapitel 1.2.1).

6 Zusammenfassung

Die wesentliche Fragestellung der vorliegenden Arbeit war, ob die Analyse des präoperativen EKGs von Nutzen für die Einschätzung der perioperativen Morbidität und Mortalität unter aktuellen Alltagsbedingungen ist.

Je nach betrachteter Studie werden unterschiedliche EKG- Parameter als prognostisch mehr oder weniger relevant genannt. Es resultiert eine unübersichtliche Vielfalt an Meinungen, welche der EKG- Befunde prognostisch relevant seien [38,39,44,48-55].

In 72,4% der elektrokardiographischen Aufzeichnungen wurde mindestens eine der betrachteten Pathologien ermittelt, wobei das Auftreten auffälliger EKG- Befunde bei Patienten mit Ereignis nicht signifikant häufiger war (Tabelle 8, S. 36). Einen vergleichbar hohen Anteil pathologischer EKGs fanden Liu *et al.* [49] mit 75,2% in ihrer Studienpopulation. Diese rekrutierte sich jedoch aus Patienten im Alter von mindestens 70 Jahren, wodurch sich die noch höhere Rate an pathologischen EKGs erklären lässt.

Von Bedeutung erscheint auch, dass drei von 14 Patienten, die den primären Endpunkt erfuhren, keine pathologischen Veränderungen im präoperativen EKG aufwiesen.

In dieser Studie konnten die Variablen „elektrokardiographische Zeichen des abgelaufenen Myokardinfarkts“ und „QTc grösser 500 ms“ in der Kaplan Meier Analyse mit log rank- Test das Signifikanzniveau erreichen (Abbildung 18 b, c, S. 41)

6.1.1 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern war in der Kaplan Meier Analyse mit log rank- Test nicht mit dem primären Endpunkt assoziiert. Vorstellbar ist, dass hier ein Fehler 2. Art vorliegt. Zwar steht Vorhofflimmern nicht zwangsläufig in Zusammenhang mit KHK, jedoch ist diese Erkrankung häufig mit einer KHK assoziiert [89,90]. In vergleichbaren Studien erreichte der Parameter Vorhofflimmern im multivariaten Ansatz jedoch ebenfalls keine Signifikanz [38,39,44,48-55].

6.1.2 QTc- Zeit

Eine Zunahme des kardiovaskulären Risikos mit zunehmender QTc- Zeit im nicht-perioperativen Kontext konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden und darf somit als gesichert gelten [91,92]. Zu einer Zunahme der QT- Zeit führen laut Dekker *et*

al. [91] „unter anderem Genmutationen (welche kardiale Ionenkanäle, die an der Repolarisation beteiligt sind, betreffen), Neuropathie des autonomen Nervensystems, nichtleitendes Narbengewebe aufgrund früherer myokardialer Infarzierung, Herzhypertrophie, hohe Glucose- und Insulinlevel, Hypokaliämie und Adipositas“. Auch Medikamente können die QTc- Zeit verlängern [93]. Eine offensichtliche Gefahr der verlängerten QTc- Zeit liegt in der dadurch begünstigten Entstehung von „torsades des pointes“- Tachykardien, die konsekutiv zum plötzlichen Herztod führen können [93]. Ferner wird von Dekker *et al.* [91] konstatiert, QTc könne als Marker für subklinische Atherosklerose betrachtet werden. Vor dem Hintergrund proarrhythmogener Wirkungen und besagter Assoziation mit atherosklerotischen Veränderungen des Gefäßsystems wäre es nachvollziehbar, dass gerade Patienten mit einer verlängerten QTc- Zeit, auch im perioperativen Rahmen, eine erhöhte kardiovaskuläre Komplikationsrate aufweisen.

Tatsächlich war in der vorliegenden Studie eine nach Bazett [43] korrigierte QT- Zeit von über 500 ms signifikant mit dem primären Endpunkt assoziiert (Abbildung 18 c, S. 41). Einen ähnlichen Effekt konnten Payne *et al.* [44] in ihrer Studienpopulation von 345 Individuen beobachten, wobei in besagter Studie anhand einer präoperativen QTc- Zeit von 440 ms dichotomisiert wurde. Auch die Ergebnisse von Biteker *et al.* [53] werden von der vorliegenden Studie gestützt. Biteker *et al.* konnten zeigen, dass die mittlere QTc- Zeit in ihrer Studienpopulation bei den Patienten mit Erfahren perioperativer kardiovaskulärer Ereignisse signifikant länger war als für den Rest der Population. Hierbei ist die mittlere QTc- Zeit der jeweiligen Gruppe in der vorliegenden Studie vergleichbar mit der in der Studie von Biteker *et al.* ($423,6 \pm 31,5$ ms bzw. $413,3 \pm 16,7$ ms für Patienten ohne Erreichen des Endpunkts vs. $440,2 \pm 38,9$ ms bzw. $436,6 \pm 31,4$ ms für Patienten mit Erreichen des Endpunkts). In der multivariaten Analyse konnten Biteker *et al.* zudem feststellen, dass sich das Risiko für perioperative kardiovaskuläre Ereignisse mit der Zunahme von QTc um jeweils 10 ms um 13% erhöhte. Ein präoperatives EKG könnte in diesem Zusammenhang von Nutzen sein, um eine verlängerte QTc- Zeit und damit potentielle Risikoträger besser zu identifizieren. Während das kongenitale, genetisch bedingte Long- QT- Syndrom nur einen von 5.000 Menschen betrifft [94], sind QTc- Alterationen anderer Ursache häufiger anzutreffen. Der häufigste Grund scheint dabei die medikamentenassoziierte Verlängerung der QTc- Zeit zu sein [93]. Neben Antiarrhythmika können auch häufig verwendete Präparate aus

den Reihen der Psychopharmaka, Antihistaminika und Antibiotika solche unerwünschten Arzneimittelwirkungen entfalten. Das präoperative EKG bietet somit die Möglichkeit, im Falle auffällig verlängerter QTc- Zeit gezielt nach einer medikamentösen und damit potentiell reversiblen Ursache zu fahnden.

6.1.3 Zeichen des abgelaufenen Myokardinfarkts

Lagen in den EKGs dieser Studienpopulation Zeichen des abgelaufenen Myokardinfarkts vor, so war das ereignisfreie Überleben gegenüber Patienten ohne diese Pathologie reduziert (Abbildung 18 b, S. 41). Auch Lee *et al.* [26] fanden einen starken Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein pathologischer Q- Zacken im präoperativen EKG und perioperativer kardialer Komplikationen. Im Lee- Index wurde dieses Kriterium indirekt aufgenommen, da das Vorliegen einer pathologischen Q- Zacke darin als Zeichen für die ischämische Herzerkrankung (Kapitel 1.2.5) gilt. Gerade bei solchen Patienten besteht - unter anderem aufgrund des Vorliegens einer proarrhythmogenen Narbe und der im Gefäßsystem vermutlich omnipräsenten Endothelschädigung - ein erhöhtes Risiko eines myokardialen Reinfarkts. Unter der Belastung einer operativen Intervention ist dieses Risiko erhöht [95]. Es ist fraglich, ob zur Beantwortung der Frage nach einem in der Vergangenheit aufgetretenen Myokardinfarkt eine EKG- Aufzeichnung benötigt wird, da ein solches Ereignis häufig symptomatisch, und damit auch anamnestisch eruierbar ist. Die Prävalenz unbemerkt ablaufender Myokardinfarkte nimmt jedoch mit dem Alter zu und beträgt bis zu 6,4% [96], bei Diabetikern sogar bis zu 34% [97]. Je nach betrachteter Studie zu der Frage nach dem relativen Anteil stummer Myokardinfarkte an der Gesamtheit der erlittenen Myokardinfarkte bewegt sich dieser zwischen 22% und 68% [98]. Eine stumme myokardiale Infarzierung oder eine, die aufgrund untypischer Symptome als solche verkannt wird, ist somit nicht selten. Es sollte vermieden werden, unerkannte bzw. stille Infarkte als minder schwerwiegende Ereignisse anzusehen [99]. In der Framingham-Studie konnte gezeigt werden, dass die Prognose bezüglich erneuter kardialer Ereignisse nach stattgehabtem stummem Myokardinfarkt ähnlich der für symptomatische Herzinfarkte ist [100]. Aronow folgert, dass „alle Patienten im Alter von mindestens 60 Jahren „regelmäßige Routine- EKGs, insbesondere vor und nach Operationen“ erhalten sollten, um gegebenenfalls eine entsprechende protektive pharmakologische Therapie initiieren zu können [98]. De Torbal *et al.* [99] fordern gar ein regelmäßiges elektrokardiographisches Screening ab dem 55. Lebensjahr. In der vorliegenden Studie

zeigte sich, dass von 54 Patienten mit elektrokardiographischen Zeichen eines abgelaufenen Infarkts (Tabelle 8 S. 36) bei nur 16 (29,6%) anamnestisch ein Herzinfarkt hatte eruiert werden können. Bei den verbleibenden 38 (70,4%) Patienten könnten stumme bzw. in ihrer Symptomatik untypische Infarkte abgelaufen sein, die ohne präoperatives EKG übersehen worden wären. Die Aussagen Aronows und de Torbals werden von den Daten der vorliegenden Studie somit gestützt. In diesem Kontext sind die ACC/ AHA- Leitlinien kontrovers zu diskutieren, da darin das Alter zu den „minor- predictors“ gerechnet wird und ein Patient von 60 Jahre oder älter somit nicht automatisch für die Elektrokardiographie qualifiziert. Feringa *et al.* [97] fanden in Ihrer Studienpopulation von Patienten, die gefäßchirurgischen Eingriffen unterzogen wurden, also ein hohes Risikoprofil aufwiesen, präoperativ bei 23% der Patienten einen unbemerkt abgelaufenen Myokardinfarkt. Sie konnten im ca. sechsjährigen Follow up einen positiven Effekt von beta- Blockern und Statinen auf das Überleben dieser Patienten beobachten. In der vorliegenden Studie wurde nicht erhoben, inwieweit ein präoperativer pathologischer EKG- Befund das präoperative Management beeinflusst, und ob dieser möglicherweise sogar zu einer Aufschiebung der elektiven Intervention beigetragen hat.

Das Risiko für das Auftreten stummer Myokardinfarkte steigt mit Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, hohes Alter und kardiovaskuläre Erkrankungen [101]. In Anbetracht der stetigen Zunahme der Prävalenz der genannten Erkrankungen in unserer Gesellschaft ist von einem weiteren Anstieg der Inzidenz unbemerkt ablaufender Myokardinfarkte auszugehen. Auch bleibt zu bedenken, dass im Falle des Verdachts einer intra- oder postoperativen Infarzierung ein präoperativ angefertigtes EKG helfen kann, neu im EKG aufgetretene pathologische Befunde von vorbestehenden zu unterscheiden [51].

Interessant sind in diesem Kontext auch die Aussagen von Payne *et al.* [44]. Diese Arbeitsgruppe zeigte, dass vor allem bei hinsichtlich ischämischer Herzkrankheit bisher asymptomatischen Patienten mit elektrokardiographischen Veränderungen ein erhöhtes perioperatives Risiko besteht. In ihrer Studie zeigte sich jedoch „Zeichen des abgelaufenen Infarkts“ nicht als unabhängige Variable. Die Ergebnisse unterstreichen, dass vor allem für bisher nicht identifizierte und entsprechend medikamentös versorgte KHK- Patienten ein erhöhtes perioperatives Risiko besteht.

Zusammenfassend zeigte in der vorliegenden Analyse das allgemeine Vorliegen einer Pathologie im EKG keine prognostische Relevanz, während die Variablen „elektrokardiographische Zeichen des abgelaufenen Myokardinfarkts“ und „QTc > 500 ms“ von Bedeutung für die Voraussage eines schwerwiegenden Ereignisses waren. Das 12-Kanal-EKG ist somit auch unter den Aspekten einer modernen chirurgischen, anästhesiologischen und intensivmedizinischen Therapie ein wesentlicher Baustein in der Einschätzung des perioperativen Risikos.

7 Literaturverzeichnis

1. Fye WB (1994) A history of the origin, evolution, and impact of electrocardiography. *Am J Cardiol* 13:937-949.
2. Fisch C (1989) Evolution of the clinical electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology* 5:1127-1138.
3. Einthoven W (1895) Ueber die Form des menschlichen Electrocardiogramms. *Pflügers Archive European Journal of Physiology* 60:101-123.
4. Henson JR (1971) Descartes and the ECG lettering series. *J Hist Med Allied Sci* 2:181-186.
5. Hurst JW (1998) Naming of the waves in the ECG, with a brief account of their genesis. *Circulation* 18:1937-1942.
6. Rivera-Ruiz M, Cajavilca C, Varon J (2008) Einthoven's string galvanometer: the first electrocardiograph. *Tex Heart Inst J* 2:174-178.
7. Einthoven W (1957) The telecardiogram. *American Heart Journal* 4:602-615.
8. Mathewson FA, Jackh H (1955) The telecardiogram. *Am Heart J* 1:77-82.
9. Snellen HA: Willem Einthoven (1860-1927): Father of Electrocardiography, Life and Work, Ancestors and Contemporaries. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1995.
10. Snellen HA: Two Pioneers of Electrocardiography. The Correspondence between W. Einthoven and T. Lewis from 1908-1926. Donker, Rotterdam, 1984.
11. Blackburn H, Keys A, Simonson E, Rautaharju P, Punsar S (1960) The electrocardiogram in population studies. A classification system. *Circulation* 21:1160-1175.
12. Wolferth CC, Wood FC (1932) The electrocardiographic diagnosis of coronary occlusion by the use of chest leads. *Am J Med Sci* 1:30-35.
13. Horacek T: Der EKG Trainer. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2007.
14. Goldberger E (1942) A simple, indifferent, electrocardiographic electrode of zero potential and a technique of obtaining augmented, unipolar, extremity leads. *American Heart Journal* 4:483-492.
15. Levine SA: Clinical Heart Disease. WB Saunders, Philadelphia, 1946.
16. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH (2005) Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ* 6:627-634.
17. van der Merwe WL, Coetzee AR (1992) Pre-operative assessment and management of the patient with ischaemic coronary artery disease in non-cardiac surgery. *S Afr J Surg* 3:99-103.
18. Carroll K, Majeed A, Firth C, Gray J (2003) Prevalence and management of coronary heart disease in primary care: population-based cross-sectional study using a disease register. *J Public Health Med* 1:29-35.
19. Priebe HJ (2005) Perioperative myocardial infarction--aetiology and prevention. *Br J Anaesth* 1:3-19.
20. Bagot CN, Arya R (2008) Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2:180-190.
21. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdemann E (2005) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 8:488-509
22. Herold G: Innere Medizin Herold. Herold, Köln 2009, S. 221.

23. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, Burke DS, O'Malley TA, Goroll AH, Caplan CH, Nolan J, Carabello B, Slater EE (1977) Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 16:845-850.
24. Topkins MJ, Artusio JF (1964) Myocardial infarction and surgery: a five year study. *Anesth Analg* 6:716-720.
25. Detsky AS, Abrams HB, Forbath N, Scott JG, Hilliard JR (1986) Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch Intern Med* 11:2131-2134.
26. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas E J, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L (1999) Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 10:1043-1049.
27. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Tarkington LG, Yancy CW (2008) ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg* 3:685-712.
28. Boersma E, Kertai MD, Schouten O, Bax JJ, Noordzij P, Steyerberg EW, Schinkel AF, van Santen M, Simoons ML, Thomson IR, Klein J, van Urk H, Poldermans D (2005) Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med* 10:1134-1141.
29. Weber M, Hamm C (2006) Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 6:843-849.
30. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS (2012) Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 16:2001-2006.
31. Schlitt A, Reindl I, Ebel H, Buerke M, Werdan K (2011) Cardiac biomarkers in perioperative medicine: significance for noncardiac surgery patients. *Anaesthesist* 8:709-716.
32. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, Heels-Ansdell D, Chan MT, Alonso-Coello P, Yusuf S, Sessler D, Villar JC, Berwanger O, McQueen M, Mathew A, Hill S, Gibson S, Berry C, Yeh HM, Devereaux PJ (2009) Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol* 17:1599-1606.
33. Thygesen K, Alpert JS, White HD (2007) Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 20:2525-2538.

34. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, Angelici L, Barlera S, Parrinello G, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN (2007) Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 11:1242-1249.
35. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E (2009) A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 26:2538-2547.
36. Oscarsson A, Eintrei C, Anskär S, Engdahl O, Fagerström L, Blomqvist P, Fredriksson M, Swahn E (2004) Troponin T-values provide long-term prognosis in elderly patients undergoing non-cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 9:1071-1079.
37. Apfelbaum JL, Connis RT, Nickinovich DG, Pasternak LR, Arens JF, Caplan RA, Connis RT, Fleisher LA, Flowerdew R, Gold BS, Mayhew JF, Nickinovich DG, Rice LJ, Roizen MF, Twersky RS (2012) Practice Advisory for Preanesthesia Evaluation: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology* 3:522-538.
38. Correll DJ, Hepner DL, Chang C, Tsen L, Hevelone ND, Bader AM (2009) Preoperative electrocardiograms: patient factors predictive of abnormalities. *Anesthesiology* 6:1217-1222.
39. Nash GF, Cunnick GH, Allen S, Cook C, Turner LF (2001) Pre-operative electrocardiograph examination. *Ann R Coll Surg Engl* 6:381-382.
40. Weber M, Luchner A, Manfred S, Mueller C, Liebetrau C, Schlitt A, Apostolovic S, Jankovic R, Bankovic D, Jovic M, Mitrovic V, Nef H, Mollmann H, Hamm CW (2012) Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 11: 853-862.
41. Schuster HP, Trappe HJ: EKG- Kurs für Isabel. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005.
42. Haberl R: EKG pocket. 4. Aufl. Börm Bruckmeier Verlag, Grünwald, 2010.
43. Bazett HC (1997) An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2:177-194.
44. Payne CJ, Payne AR, Gibson SC, Jardine AG, Berry C, Kingsmore DB (2011) Is there still a role for preoperative 12-lead electrocardiography? *World J Surg* 12:2611-2616.
45. Pretsch I (2010) Postoperatives Outcome kardialer Risikopatienten verbessern: Levosimendan im Gesamtkonzept der OP-Vorbereitung (Intensivmedizin). *Wiener klinisches Magazin* 4:24-28.
46. Yu PC, Calderaro D, Gualandro DM, Marques AC, Pastana AF, Prandini JC, Caramelli B (2010) Non-cardiac surgery in developing countries: epidemiological aspects and economical opportunities--the case of Brazil. *PLoS One* 5:e10607.
47. Badner NH, Knill RL, Brown JE, Novick TV, Gelb AW (1998) Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 3:572-578.
48. Fritsch G, Flamm M, Hepner DL, Panisch S, Seer J, Soennichsen A (2012) Abnormal pre-operative tests, pathologic findings of medical history, and their predictive value for perioperative complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 3:339-350.

49. Liu LL, Dzankic S, Leung JM (2002) Preoperative electrocardiogram abnormalities do not predict postoperative cardiac complications in geriatric surgical patients. *J Am Geriatr Soc* 7:1186-1191.
50. Landesberg G, Einav S, Christopherson R, Beattie C, Berlatzky Y, Rosenfeld B, Eidelman LA, Norris E, Anner H, Mosseri M, Cotev S, Luria MH (1997) Perioperative ischemia and cardiac complications in major vascular surgery: importance of the preoperative twelve-lead electrocardiogram. *J Vasc Surg* 4:570-578.
51. Noordzij PG, Boersma E, Bax JJ, Feringa HH, Schreiner F, Schouten O, Kertai MD, Klein J, van Urk H, Elhendy A, Poldermans D (2006) Prognostic value of routine preoperative electrocardiography in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 7:1103-1106.
52. Schein OD, Katz J, Bass EB, Tielsch JM, Lubomski LH, Feldman MA, Petty BG, Steinberg EP (2000) The value of routine preoperative medical testing before cataract surgery. Study of Medical Testing for Cataract Surgery. *N Engl J Med* 3:168-175.
53. Biteker M, Duman D, Tekkeşin AI (2012) Predictive value of preoperative electrocardiography for perioperative cardiovascular outcomes in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Clin Cardiol* 8:494-499.
54. van Klei WA, Bryson GL, Yang H, Kalkman CJ, Wells GA, Beattie WS (2007) The value of routine preoperative electrocardiography in predicting myocardial infarction after noncardiac surgery. *Ann Surg* 2:165-170.
55. Jeger RV, Probst C, Arsenic R, Lippuner T, Pfisterer ME, Seeberger MD, Filipovic M (2006) Long-term prognostic value of the preoperative 12-lead electrocardiogram before major noncardiac surgery in coronary artery disease. *Am Heart J* 2:508-513.
56. Choi EK, Choi SI, Rivera JJ, Nasir K, Chang SA, Chun EJ, Kim HK, Choi DJ, Blumenthal RS, Chang HJ (2008) Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol* 5:357-365.
57. Takigawa M, Yokoyama N, Yoshimuta T, Takeshita S (2009) Prevalence and prognosis of asymptomatic coronary artery disease in patients with abdominal aortic aneurysm and minor or no perioperative risks. *Circ J* 7:1203-1209.
58. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, Iung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den Berghe G, Vermassen F (2009) Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 22:2769-2812.
59. Huber KC, Evans MA, Bresnahan JF, Gibbons RJ, Holmes DR (1992) Outcome of noncardiac operations in patients with severe coronary artery disease successfully treated preoperatively with coronary angioplasty. *Mayo Clin Proc* 1:15-21.
60. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, Holmes DR, Foster ED, Gersh BJ (1997) Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 6:1882-1887.
61. Schwartz JD, Simantov R (1998) Thrombosis and malignancy: pathogenesis and prevention. *In Vivo* 6:619-624.

62. Loreto MF, De Martinis M, Corsi MP, Modesti M, Ginaldi L (2000) Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. *Pathol Oncol Res* 4:301-312.
63. Hanss R, Bein B (2010) Organprotection in cardiac risk patients--rational of perioperative beta-adrenoceptor-antagonists and statins. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 4:246-252.
64. Maerz LL, Akhtar S (2011) Perioperative glycemic management in 2011: paradigm shifts. *Curr Opin Crit Care* 4:370-375.
65. Karow T, Lang- Roth R: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 20. Aufl. Karow, Köln, 2011, S. 103.
66. Kristal-Boneh E, Harari G, Weinstein Y, Green MS (1995) Factors affecting differences in supine, sitting, and standing heart rate: the Israeli CORDIS Study. *Aviat Space Environ Med* 8:775-779.
67. Levy RL, White PD, Stroud WD, CC Hillman (1945) Transient tachycardia; prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 9:585-588.
68. Landesberg G (2003) The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1:90-100.
69. Sander O, Welters ID, Foëx P, Sear JW (2005) Impact of prolonged elevated heart rate on incidence of major cardiac events in critically ill patients with a high risk of cardiac complications. *Crit Care Med* 1:81-88; discussion 241-242.
70. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P (2005) Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 19:1951-1958.
71. Reil JC, Custodis F, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Laufs U, Böhm M (2011) Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy. *Clin Res Cardiol* 1:11-19.
72. Böhm M, Reil JC, Danchin N, Thoenes M, Bramlage P, Volpe M (2008) Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH. *J Hypertens* 1:18-25.
73. Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB (1987) The influence of heart rate on coronary artery atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2:100-103.
74. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC (2005) Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 10:967-974.
75. Hoke RS, Müller-Werdan U, Lautenschläger C, Werdan K, Ebel H (2012) Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction: a prospective, observational study. *Clin Res Cardiol* 2:139-147.
76. Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL, Steg PG, Tardif JC, Tavazzi L, Tendera M (2007) Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 9:823-830.
77. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, Pochmalicki G, Dargie H (2001) Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 10:1428-1433.
78. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B (2010) Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J* 1:88-94.

79. Beattie WS, Wijeyesundera DN, Karkouti K, McCluskey S, Tait G (2008) Does tight heart rate control improve beta-blocker efficacy? An updated analysis of the noncardiac surgical randomized trials. *Anesth Analg* 4:1039-1048.
80. Nuding S, Ebelt H, Hoke RS, Krummenerl A, Wienke A, Müller-Werdan U, Werdan K (2011) Reducing elevated heart rate in patients with multiple organ dysfunction syndrome by the I (f) (funny channel current) inhibitor ivabradine: MODI (f)Y trial. *Clin Res Cardiol* 10:915-923.
81. Kluttig A, Schumann B, Swenne CA, Kors JA, Kuss O, Schmidt H, Werdan K, Haerting J, Greiser KH (2010) Association of health behaviour with heart rate variability: a population-based study. *BMC Cardiovasc Disord* 10:58.
82. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A, Basile F, Silveri NG (2009) Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 4:299-307.
83. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D (1994) Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2:878-883.
84. de Bruyne MC, Kors JA, Hoes AW, Klootwijk P, Dekker JM, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE, (1999) Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 12:1282-1288.
85. Ryding AD, Kumar S, Worthington AM, Burgess D (2009) Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2:311-319.
86. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, Wilson PW (2003) Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 7:891-897.
87. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, Ellis SG, Lincoff AM, Topol EJ (2003) Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 7:898-904.
88. Bradley PJ (2007) Should all head and neck cancer patients be nursed in intensive therapy units following major surgery? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2:63-67.
89. Nucifora G, Schuijf JD, Tops LF, van Werkhoven JM, Kajander S, Jukema JW, Schreur JH, Heijenbrok MW, Trines SA, Gaemperli O, Turta O, Kaufmann PA, Knuuti J, Schalij MJ, Bax JJ (2009). Prevalence of coronary artery disease assessed by multislice computed tomography coronary angiography in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2:100-106.
90. Rienstra M, McManus DD, Benjamin EJ (2012) Novel risk factors for atrial fibrillation: useful for risk prediction and clinical decision making? *Circulation* 20:941-946.
91. Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ, Schouten EG, Folsom AR (2004) Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women: the ARIC study. *J Am Coll Cardiol* 4:565-571.
92. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J (1991) QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation*. 4:1516-1523.
93. Yap YG, Camm AJ (2003) Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 11:1363-1372.

94. Ackerman MJ (2004) Cardiac channelopathies: it's in the genes. *Nat Med* 5:463-464.
95. Münzer T, Stimming G, Brücker B, Geel A, Heim C, Kreienbühl G (1996) Perioperative myocardial infarction and cardiac complications after noncardiac surgery in patients with prior myocardial infarction. I. Clinical data and diagnosis, incidence. *Anaesthesist* 3:213-220.
96. Nadelmann J, Frishman WH, Ooi WL, Tepper D, Greenberg S, Guzik H, Lazar EJ, Heiman M, Aronson M (1990) Prevalence, incidence and prognosis of recognized and unrecognized myocardial infarction in persons aged 75 years or older: The Bronx Aging Study. *Am J Cardiol* 5:533-537.
97. Feringa HH, Karagiannis SE, Vidakovic R, Elhendy A, ten Cate FJ, Noordzij PG, van Domburg RT, Bax JJ, Poldermans D (2007) The prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarction and silent myocardial ischemia in patients undergoing major vascular surgery. *Coron Artery Dis* 7:571-576.
98. Aronow WS (2003) Silent MI. Prevalence and prognosis in older patients diagnosed by routine electrocardiograms. *Geriatrics* 1:24-26, 36-38, 40.
99. de Torbal A, Boersma E, Kors JA, van Herpen G, Deckers JW, van der Kuip DA, Stricker BH, Hofman A, Witteman JC (2006) Incidence of recognized and unrecognized myocardial infarction in men and women aged 55 and older: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 6:729-736.
100. Kannel WB, Abbott RD (1984) Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med* 18:1144-1147.
101. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y (2011) Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis* 3:178-188.

8 Thesen

1. Die jährliche Zahl der Patienten, die sich weltweit nicht-herzchirurgischen Eingriffen unterziehen, ist stetig steigend. Bei 500.000 bis 900.000 dieser Patienten manifestieren sich perioperativ schwere kardiovaskuläre Komplikationen wie kardialer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt oder nicht letaler Herzstillstand [16]. Kardiale Komplikationen sind die Hauptursache für perioperative Mortalität in der westlichen Welt [17], wobei die KHK einen wichtigen Risikofaktor darstellt. Die Häufigkeit perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen bei nicht-herzchirurgischen Eingriffen an kardialen Risikopatienten beträgt 3,9% [16]. In der rapide alternden mitteleuropäischen Gesellschaft nimmt die Zahl an Patienten fortgeschrittenen Alters, die an einer KHK leiden und sich Operationen unterziehen, stetig zu. Die Prävalenz der KHK bei Patienten zwischen 75 und 84 Jahren beträgt bei Männern etwa 19%, bei Frauen etwa 11% [18].
2. Jeder operative Eingriff birgt ein nicht zu vernachlässigendes Risiko für den Patienten, welches von Patientencharakteristika und Eingriffsart abhängig ist. Die möglichst korrekte Abschätzung des kardiovaskulären operativen Risikos ist eine wichtige Aufgabe. Zur Risikostratifizierung des perioperativen kardiovaskulären Risikos bei nicht-herzchirurgischen operativen Eingriffen sind einige klinische Indices (Goldmann, Detsky, Lee) etabliert. Biomarker, wie die natriuretischen Peptide „brain natriuretic peptide“ (BNP) und „N-terminal brain type natriuretic peptide“ (NT-proBNP), sowie das kardiale Strukturprotein Troponin (Troponin I und T) scheinen ebenfalls bei der Risikostratifizierung nützlich zu sein.
3. Das EKG ist als wichtiges Instrument zur Beurteilung des Gesundheitszustands des menschlichen Herzens etabliert. Der Stellenwert der Elektrokardiographie im Kontext der präoperativen Risikobewertung ist jedoch umstritten. Zahlreiche Studien zu dem Thema kommen zu unterschiedlichsten Aussagen darüber, ob

das präoperative EKG prognostisch aussagekräftig ist und welche elektrokardiographischen Parameter relevant seien [38,39,44,48-54].

4. In der vorliegenden Studie erfolgte eine Subanalyse der im Rahmen einer internationalen, prospektiven, multizentrischen Studie („No-Risk“) erhobenen Daten, unter besonderer Berücksichtigung elektrokardiographischer Befunde. Die wesentliche Fragestellung der vorliegenden Arbeit war, ob die Analyse des präoperativen EKGs von Nutzen für die Einschätzung der perioperativen Morbidität und Mortalität unter aktuellen Alltagsbedingungen ist.
5. Der kombinierte, primäre Endpunkt, bestehend aus intrahospitaler Gesamtmortalität, akutem Myokardinfarkt (NSTEMI und STEMI), kardiopulmonaler Reanimation, akuter Herzinsuffizienz, Asystolie oder Kammerflimmern, trat bei 14 (2,3%) von 616 Patienten ein. In der Gruppe mit Eintreten des kombinierten primären Endpunkts lag der Mittelwert der Pulsfrequenz signifikant höher (78,5 /min vs. 71,9/ min, $p= 0,045$) als in der Patientengruppe, bei der der primäre Endpunkt nicht eintrat. Eine erhöhte Pulsfrequenz war somit ein Risikofaktor für unvorteilhaftes Outcome. Für Patienten, die bei Krankenhausaufnahme eine Pulsfrequenz von mindestens 70 Schläge/min aufwiesen, ergab sich in der Kaplan- Meier- Analyse gegenüber den Patienten mit einer Frequenz unter 70 Schläge/min ein signifikant kürzeres ereignisfreies Überleben ($p= 0,02$). Die an einer peripheren Arterie manuell bestimmte Ruheherzfrequenz ist somit ein einfach zu messender, signifikanter Parameter zur Abschätzung des perioperativen Risikos.
6. Die medianen Werte für Hs-TnT und NT-proBNP waren in der Gruppe ohne Erreichen des primären Endpunkts signifikant niedriger als bei den Patienten mit Erreichen des Endpunkts (5 pg/ml vs. 15 pg/ml, $p< 0,001$ bzw. 129,5 pg/ml vs. 277,3 pg/ml, $p= 0,003$). Auch im log rank- Test bestätigte sich die prognostische Relevanz dieser Biomarker ($p= 0,001$ bzw. $p= 0,009$).
7. In 72,4 % der elektrokardiographischen Aufzeichnungen wurde mindestens eine elektrokardiographische Pathologie ermittelt, wobei das generelle Vorliegen eines auffälligen EKG- Befunds bei Patienten mit Ereignis nicht signifikant häufiger war. Drei von 14 Patienten, die den primären Endpunkt erfuhren, wiesen keine pathologischen Veränderungen im präoperativen EKG auf.

8. In der vorliegenden Studie hatten die Patienten, bei denen der primäre Endpunkt eintrat, eine im Vergleich der Gruppen signifikant längere mittlere QTc- Zeit (423,2 [\pm 31,3] vs. 440,21 [\pm 38,9], $p= 0,046$). In der Kaplan- Meier- Analyse zeigte die Variable QTc- Zeit von über 500 ms ebenfalls Signifikanz ($p= 0,043$). Damit können die Ergebnisse früherer Studien [44,53], die einen Zusammenhang zwischen QTc und perioperativer Komplikationsrate beschreiben, bestätigt werden. Das präoperative EKG bietet die Möglichkeit, im Falle auffällig verlängerter QTc- Zeit gezielt nach einer medikamentösen und damit potentiell reversiblen Ursache zu fahnden.
9. Patienten, die den primären Endpunkt erlitten, wiesen signifikant häufiger Zeichen des abgelaufenen Myokardinfarkts auf als die Individuen der Vergleichsgruppe (49 [8,2%] vs. 5 [35,7%], $p< 0,001$). In der Kaplan- Meier- Analyse war das ereignisfreie Überleben dieser Patienten reduziert ($p< 0,001$). Von 54 Patienten mit elektrokardiographischen Zeichen eines abgelaufenen Infarkts hatte bei nur 16 (29,6%) anamnestisch ein Herzinfarkt eruiert werden können. Vor allem für bisher nicht identifizierte und entsprechend medikamentös versorgte KHK- Patienten besteht somit vermutlich ein erhöhtes perioperatives Risiko.
10. In der vorliegenden Analyse zeigte das allgemeine Vorliegen einer Pathologie im EKG keine prognostische Relevanz, während die Variablen „Zeichen des abgelaufenen Myokardinfarkts“ und „QTc> 500 ms“ von Bedeutung für die Voraussage eines schwerwiegenden Ereignisses waren. Das 12-Kanal-EKG ist somit auch unter den Aspekten einer modernen chirurgischen, anästhesiologischen und intensivmedizinischen Therapie ein wesentlicher Baustein in der Einschätzung des perioperativen Risikos.

9 Anhänge

Lebenslauf

Persönliche Daten: Thomas Bernhard Wolters
geb. am 24.04.1984 in Marburg a.d. Lahn
römisch- katholisch, ledig

Schulbildung
1990- 1994 Clemens- Brentano- Schule, Oestrich
1994- 2003 Rheingauschule Geisenheim
2003 Abitur an der Rheingauschule Geisenheim

Zivildienst
2003- 2004 Malteser Hilfsdienst, Abteilung für Rettungsdienst
und Krankentransport

Hochschulstudium
2004- 2007 Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
2006 Erstes Medizinisches Staatsexamen
2007- 2011 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2007- 2008 Auslandsstudium an der „Universidad
Complutense de Madrid“
2011 Zweites Medizinisches Staatsexamen

Praktisches Jahr
2010 1.Tertial (Chirurgie): Hospital General de Especialidades
del Estado de Campeche, Mexiko
2010/2011 2.Tertial (Innere Medizin): Kantonales Spital, Grabs,
Schweiz
2011 3.Tertial (HNO): MLU Halle-Wittenberg

Anstellungen
2009- 2010 studentischer Mitarbeiter in der Universitätsklinik für
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Halle
seit April 2012 Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin,
Kantonales Spital Grabs, Schweiz
Oktober 2012- Januar 2013 Hotelarzt bei „Kuramathi Island Resort“, Malediven

Oestrich- Winkel, 28.01.2013

T. Wolters

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Halle (Saale), 09.10.2014

Ort, Datum

Unterschrift

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass es keine früheren Promotionsversuche gegeben hat. Die vorliegende Dissertation wurde im Rahmen des ersten Promotionsversuchs, der von mir unternommen wird, erstellt.

Halle (Saale) 09.10.2014

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

An erster Stelle danke ich Herr Professor Dr. med. habil. Axel Schlitt, MHA vielmals für die herausragende Betreuung und engagierte Unterstützung dieser Promotionsarbeit.

Ich danke Herr Professor Dr. med. K. Werdan, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III für die Möglichkeit der Durchführung des Promotionsvorhabens an seiner Klinik.

Ich danke Frau Manuela Schlitt für die praktische Hilfestellung bei den labormedizinischen Tätigkeiten sowie bei der Pflege der Datenbanken.

Vielen Dank an Herr Privatdozent Dr. med. Michael Weber für die Möglichkeit an der „No- Risk“ Studie mitarbeiten und in diesem Rahmen die benötigten Daten erhoben und EKGs analysiert haben zu können.

Ich danke Herrn OA Dr. med. Hans-Georg Strauß für die gute Zusammenarbeit bei der Patientenrekrutierung an der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie der Universität Halle- Wittenberg.

Vielen Dank auch den engagierten Pflegekräften in der Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie der Universität Halle- Wittenberg für die tatkräftige Unterstützung bei der Patientenrekrutierung.

Mein besonderer Dank gilt Herr Professor Dr. Thomas Neumann für die Beratung bei der Durchsicht und korrekten Auswertung der EKGs.

Für Frau Jutta Wolters, Herr Dr. med. Bernhard Wolters, Herr Hendrik Wolters, Frau Katharina Schulze, Frau Helga Schulze.