

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. M. Steinfath,
Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Veränderungen der autonomen Regulation durch
intravenöse β -Adrenorezeptor-Blocker-Infusion
bei Patienten mit kardiovaskulären Operationen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Wiebke Poser
aus Heikendorf
Kiel 2012

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Robert Hanß

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thorsten Feldkamp

Tag der mündlichen Prüfung: 17.06.2015

Zum Druck genehmigt, Kiel den: 03.02.2015

gez: Prof. Dr. Johann Roider (Vorsitzender des Ausschusses für
Promotion)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

2.3 Gruppeneinteilung

2.4 Präoperatives Vorgehen

2.5 Studienablauf

2.6 Narkose

2.7 Datenerhebung und -auswertung

2.8 Statistische Methoden

2.8.1 Poweranalyse und Bestimmung der Fallzahl

2.8.2 Auswertung

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

3.2 Hämodynamische Daten

3.3 HRV-Analysen

3.3.1 Total Power der HRV

3.3.2 Niederfrequenter (LF)-Anteil der HRV

3.3.3 Hochfrequenter (HF)-Anteil der HRV

4 Diskussion

4.1 Auswirkungen der Beta-Blocker-Therapie

4.2 HRV-Parameter

4.2.1 HF der HRV

4.2.2 LF der HRV

4.2.3 VLF der HRV

4.3 Limitationen

5 Zusammenfassung

6 Literaturverzeichnis

7 Anhang

8 Danksagung

9 Lebenslauf

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ACB	Aorto-coronare Bypass-Operation
AF	Atemfrequenz
AKE	Aortenklappenersatz
ANS	Autonomes Nervensystem
ASA	American Society of Anesthesiologists
Beta-Blocker	β -Adrenorezeptor-Blocker
BPM	Beats per minute
EKG	Elektrokardiogramm
EF	Ejektionsfraktion
FFT	Fast Fourier Transformation
HF	High Frequency Power
HR	Heart-Rate
HRV	Herzfrequenzvariabilität
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
LF	Low Frequency Power
LF/HF	Verhältnis Low zu High Frequency Power
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MKE	Mitralklappenersatz
MW	Mittelwert
n	Fallzahl
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
RAS	Renin-Angiotensin-System
RCRI	Revised Cardiac Risk Index nach Lee
SD	Standardabweichung
TFM	Task Force Monitor
TP	Total Power
VLf	Very Low Frequency Power

1 Einleitung

In Deutschland und anderen Industrienationen zählen die Koronare Herzkrankheit (KHK) und andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu den häufigsten Todesursachen. Im Jahr 2008 verstarben in Deutschland ca. 135.000 Menschen an der KHK (siehe Abbildung A.1 im Anhang); deutlich stärker betroffen als junge Patienten sind dabei vor allem die Patienten der Altersgruppe der über Siebzigjährigen [1]. Aufgrund der Altersentwicklung der Bevölkerung nimmt die Anzahl dieser gefährdeten Patienten beständig zu. Eine weitere Krankheit, die im Alter stark zunimmt, ist die arterielle Hypertonie, deren Prävalenz in den Industrienationen konstant hoch ist.

Überträgt man US-amerikanische Daten auf die deutsche Bevölkerung, müssen sich jährlich circa eine Millionen Patienten mit einer KHK einer nicht-kardiochirurgischen Operation unterziehen. Von diesen Patienten erleiden circa 15.000 einen perioperativen Myokardinfarkt [2], einer der wichtigsten Prädiktoren für Kurz- und Langzeit-Morbidität und Mortalität [3]. Gleiches gilt für Patienten mit kardialen Operationen; hier ist der perioperative Myokardinfarkt – in diesem Fall zumindest teilweise operationsbedingt - ebenfalls eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität [4, 5]. Kardiale Ursachen stehen im Zusammenhang mit bis zu 30 % aller perioperativen Komplikationen und mit bis zu 50 % aller postoperativen Todesfälle [2]. Ähnliche Studien in den USA haben gezeigt, dass Patienten nach einer aortokoronaren Bypass-Operation ein im Vergleich zu unbelasteten Patienten zweifaches Risiko für perioperative Komplikationen und ein deutlich schlechteres herzspezifisches Outcome haben [6, 7]. Besonders für kardiovaskuläre Risikopatienten ist es entscheidend, dass eine gleichmäßige homöostatische Regulation gegeben ist und es zu keinem Zeitpunkt zu einer Unterversorgung wichtiger Organe kommt.

β -Adrenorezeptor-Blocker (Beta-Blocker) haben sich bei Patienten mit einer KHK oder einer Herzinsuffizienz als besonders hilfreich erwiesen [8-11] und in der Behandlung des Hypertonus sowie der Tachykardie ist der Einsatz von Beta-Blockern im perioperativen Bereich seit längerem allgegenwärtig [12]. Sie führen über eine Stabilisierung des Herzrhythmus zu einer Verminderung der Inzidenz des plötzlichen Herztodes. Außerdem bewirkt eine Senkung der Herzfrequenz mit Verlängerung der Diastolendauer eine Steigerung des Sauerstoffangebo-

tes, die Senkung des Blutdruckes und der Kontraktionskraft des Herzens einen geringeren Sauerstoffverbrauch [8]. Weiterhin helfen auch pleiotrope Effekte dem Patienten. Zu nennen sind die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS), anti-arteriosklerotische [13] und antithrombozytäre Wirkungen, eine Hemmung der catecholamininduzierten Apoptose und anti-ischämische Effekte [14]. In einer Anzahl Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die grundsätzlichen oben genannten Vorteile der chronischen Beta-Blocker-Therapie auch auf die perioperative Phase übertragen werden können [15]. So empfehlen einige Metaanalysen und Review-Artikel bei kardiovaskulär vorbelasteten Patienten auch kurzfristig den perioperativen Einsatz von Beta-Blockern [10, 16]. Die erste und aufgrund ihres beeindruckenden Ergebnisses bemerkenswerte Untersuchung wurde 1996 von Mangano et al. durchgeführt [11]. 200 Patienten mit einer KHK oder einem Risiko für eine solche Erkrankung wurden präoperativ intravenös mit einem Beta-Blocker oder mit einem Placebo behandelt. In der Therapiegruppe kam es innerhalb von 6 Monaten nicht zu Todesfällen, während 8 % der Patienten der Placebogruppe im Beobachtungszeitraum verstarben, woraus die Autoren schlussfolgerten, dass die Beta-Blocker-Gabe die Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einer KHK senkt. Die Studie wurde allerdings von vielen Autoren erheblich kritisiert. Zu den wesentlichen Kritikpunkten gehören die kleine Gruppengröße, die signifikanten Unterschiede in der Dauermedikation der Patienten und das Ausschließen innerklinischer Todesfälle. Trotz dieser massiven Kritik führte die Studie von Mangano et al. zu einer klaren Empfehlung der perioperativen β -Rezeptor-Blockade durch das American College of Physicians [17]. Im Verlauf konnten die Ergebnisse von Mangano et al. von weiteren Forschungsgruppen bestätigt werden [18-20]. Allerdings wurden auch in der Studie von Poldermans et al. nur erstaunlich wenig Patienten (n=112) eingeschlossen [19].

Die positive Bewertung der perioperativen Beta-Blocker-Therapie wurde erst vor wenigen Jahren durch eine große multizentrische Studie, der sogenannten POISE-Studie (PeriOperative ISchemic Evaluation) [9] und durch eine Metaanalyse von Bangalore [21] in Zweifel gezogen. Devereaux et al. untersuchten von 2002 bis Juli 2007 in einer randomisierten doppelblinden Multicenterstudie die Auswirkungen der perioperativen Einnahme von Beta-Blockern an 8351 Patienten mit Arteriosklerose, die sich einer nicht-kardialen Operation unterziehen mussten. Die eine Gruppe erhielt den Beta-Blocker Metoprolol, die andere ein Placebo. Die Behandlung wurde 2-4 Stunden vor der Operation begonnen und dauerte 30 Tage. Signifi-

kant weniger Patienten aus der Metoprolol-Gruppe erlitten einen Herzinfarkt und die Zahl der Patienten mit Vorhofflimmern verringerte sich. Bemerkenswert war allerdings, dass mehr Patienten aus der Metoprolol-Gruppe verstarben, einen Schlaganfall bekamen und die Inzidenzraten von Hypotonien und Peritoniden anstiegen [9]. Die Gründe für diese Ergebnisse werden bis heute stark diskutiert [22-25]. Kritisiert werden vor allem die hohen Dosen des retardierten Metoprolols, dass Patienten nicht individuell therapiert wurden und eine mögliche ausser Acht gelassene genetische Komponente [23]. Auch die Metaanalyse von Bangalore et al., die 33 Studien und somit insgesamt 12306 Patienten einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass es durch die Beta-Blocker-Gabe zu einem Rückgang der nicht-tödlichen Myokardinfarkte und Abnahme der Myokardischämien kam, allerdings erneut auf Kosten einer Erhöhung der Schlaganfälle [21]. Die Beta-Blocker-Therapie verringert zwar im Allgemeinen kardiale Komplikationen, allerdings zeigten einige Patienten auf die unkritische Medikamentengabe in der perioperativen Phase ein schlechteres Outcome.

Es besteht also dringender Bedarf herauszufinden, welche Patienten von einer kurzfristigen Beta-Blocker-Gabe wirklich profitieren. Nur so können sichere Indikatoren gefunden und charakterisiert werden, die eine für den individuellen Patienten optimale Beta-Blocker-Intervention ermöglicht.

In der perioperativen Phase haben kardiale Risikopatienten durch die Operation aber auch durch die Anästhesie ein erhöhtes Risiko, Komplikationen zu erleiden. Mehrere Mechanismen sind bekannt: Es können eine vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen, eine Aktivierung des Gerinnungssystems und eine Hyperinflammation auftreten. Diese können zu überschießenden hämodynamischen Ereignissen, wie Hypertonien und Tachykardien führen, die wiederum das Überleben ungünstig beeinflussen. Eine Studie von Reich et al. zeigte, dass intraoperative Tachykardien und Hypertonien bei großen nicht-herzchirurgischen Eingriffen mit einem negativen postoperativen Outcome, unter anderem längere Krankenhausaufenthalte und Tod während des Aufenthaltes assoziiert sind [26]. Eine der wichtigen Aufgaben und Herausforderungen der Anästhesie besteht angesichts der großen Anzahl kardial vorbelasteter Patienten somit darin, die hämodynamischen Ereignisse zu überwachen und interventionell zu optimieren, um dadurch postoperative Komplikationen, wie zum Beispiel einen Myokardinfarkt zu vermeiden.

Durch Erkrankungen, wie einer KHK oder Diabetes mellitus und Medikamenteneinnahmen wird das autonome Nervensystem (ANS) beeinflusst [27]. Das ANS reguliert mit seinen beiden Anteilen, dem Sympathikus und dem Parasympathikus, maßgeblich die verschiedenen Organfunktionen und trägt zur homöostatischen Regulation bei. Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass eine eingeschränkte Aktivität des ANS nach Myokardinfarkten eine höhere Mortalität [28] und Morbidität [29] prognostiziert. Auch Studien von Hanss et al. zeigten, dass eine eingeschränkte ANS-Regulation eine unabhängige Vorhersage für ein postoperatives kardiales Outcome ermöglicht [30, 31]. Weiterhin zeigte sich, dass Patienten mit kardialen Risikofaktoren eine signifikant niedrigere Gesamtaktivität des ANS in der Ausgangsmessung hatten als stabile Patienten [31]. Zur Analyse der autonomen Regulation wurden die Schlag-zu-Schlag Schwankungen der Herzfrequenz, die sogenannte Herzfrequenzvariabilität (HRV) ausgewertet. In den Studien der Kieler Arbeitsgruppe konnte erstmals für kardiale Risikopatienten ein Grenzwert ermittelt werden, der zwischen Patienten mit hohem und niedrigem Risiko für postoperative kardiale Ereignisse unterscheiden konnte [30, 31]. Es handelte sich um die so genannte Total Power (TP) der HRV, welche die Gesamtaktivität des ANS widerspiegelt. Die Ergebnisse der Arbeit wurden auch in dieser Studie zur weiteren Unterteilung der Interventions- und Kontrollgruppe angewendet.

Um eine Veränderung des ANS genauer zu quantifizieren, hat sich die Analyse der Herzfrequenzvariabilität (engl. heart rate variability, HRV) als sinnvoll herausgestellt, da sie ein nicht-invasives Verfahren darstellt. Unter der HRV versteht man Schwankungen der Intervalle von Herzschlag zu Herzschlag. Zahlreiche Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht, Trainingszustand, Atemfrequenz, sowie körperliche und psychische Belastung bestimmen die HRV. Die genaue Analyse der HRV erfolgt über verschiedene mathematische Verfahren. Bei zeitbezogener Messung (engl. time domain) werden aus der Länge der einzelnen Schlag-zu-Schlag-Intervalle Mittelwerte und Standardabweichung ermittelt. Bei der frequenzbezogenen Analyse (engl. frequency domain) wird die Auswertung im Frequenzraum durchgeführt, zum Beispiel über eine Schnelle-Fourier-Transformation (FT), die zeitbezogene in frequenzbezogene Daten umwandelt. Die verschiedenen Komponenten des Frequenzspektrums reflektieren die sympathische und parasympathische Aktivität in der autonomen Regulation. Weiterhin können das Verhältnis aus sympathischer und parasympathischer Aktivität, wel-

ches das Gleichgewicht der autonomen Aktivität widerspiegelt und die Gesamtaktivität des ANS, die TP, errechnet werden.

Die HRV wurde von vielen unterschiedlichen Fachrichtungen von kardiologischen [32], diabetologischen [33] und neonatologischen [34] Arbeitsgruppen untersucht. Ebenfalls wird sie in der Anästhesie eingesetzt [35], wobei sich die Frequenzanalyse der HRV als gängiges Verfahren etabliert hat. In der Anästhesie zeigte sich, dass durch eine perioperativ gesteigerte sympathische Aktivität der Anästhetikbedarf während der Narkose erhöht sein kann [36]. Dies betraf besonders Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen [11, 37]. Die Beta-Blocker-Gabe zeigte hierbei einen positiven Einfluss auf das ANS. Dieser lässt sich anhand einer geringeren Herzfrequenz und einem Abfall der endogenen Katecholaminkonzentration sicher erkennen. Mehrere Studien zeigten eine Verbesserung der Aktivität des ANS, im Sinne einer sympathoadrenergen Dämpfung, unter chronischer Beta-Blocker-Therapie. So konnten Burger et al. mittels HRV-Analyse zeigen, dass die Patienten durch eine beta-adrenerge Blockade eine signifikante Verbesserung der parasympathischen Funktion aufwiesen [38]. Auch Lampert et al. stimmen mit ihrer Studie mit diesen Ergebnissen überein. Patienten, die einen Beta-Blocker erhielten, verzeichneten einen signifikanten Anstieg parasympathischer Aktivität im Gegensatz zur Placebo-Gruppe; außerdem beobachteten die Autoren einen Rückgang des morgendlichen Anstiegs der Sympathikusaktivität, die mit dem Risiko eines plötzlichen Myokardinfarktes im Verdacht steht [39]. In der Studie von Wennerblom et al. zeigten sich ebenfalls positive Wirkungen der Beta-Blocker-Therapie. Studien-Patienten erhielten eine Woche lang einen Beta-Blocker. Die HRV-Analyse zeigte, dass es dadurch zu einer Reduktion der Sympathikus Aktivität kam, die Parasympathikus-Aktivität zunahm und am wichtigsten die Gesamtvariabilität der HRV, die TP signifikant anstieg [40].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass kardiale Erkrankungen zu einer Depression der autonomen Regulation führen. Diese Einschränkungen sind anhand der HRV zu erkennen und lassen Schlüsse auf das Outcome der Patienten zu. Patienten mit einer vorbestehenden KHK und/oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen zeigen positive Veränderungen auf eine chronische Beta-Blocker-Therapie. Die Studien, die sich mit Hilfe der HRV mit der perioperativen Verabreichung von Beta-Blockern beschäftigt haben, haben allerdings allesamt die längerfristige Einnahme beobachtet. Eine kurzfristig angesetzte neue Medikation, wie sie in der

POISE Studie durchgeführt wurde, war nicht Inhalt der bisherigen Untersuchungen. Es besteht daher noch erheblicher Bedarf an weiterführenden Arbeiten, die genauer der Frage nachgehen, welche Patienten von einer kurzfristigen, perioperativen Beta-Blocker-Gabe wirklich profitieren. Nur so können sichere Faktoren gefunden und charakterisiert werden, die eine für den individuellen Patienten optimale Beta-Blocker-Intervention ermöglichen und somit das Gesamt-Outcome verbessern.

Dies ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, in der folgende Hypothesen untersucht wurden:

1. Patienten mit einer Hypertonie und/oder einer Tachykardie vor Einleitung der Vollnarkose haben eine eingeschränkte autonome Regulation im Sinne einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität.
2. Durch die kurzfristige intravenöse Beta-Blocker-Therapie zur Behandlung einer Hypertonie und/oder einer Tachykardie vor Einleitung der Vollnarkose wird die Aktivität des ANS positiv beeinflusst.
3. (a) Diese günstigen Effekte der kurzfristigen intravenösen Beta-Blocker-Therapie lassen sich vorallem bei Patienten mit einer primär eingeschränkten Herzfrequenzvariabilität beobachten.
(b) Hier führt die Therapie nicht zu einer Hypotonie und/oder Bradykardie.
4. (a) Bei Patienten mit primär normaler autonomer Regulation kann die intravenöse Beta-Blocker-Therapie keine weitere Verbesserung erreichen.
(b) Diese Patienten haben ein hohes Risiko im Rahmen einer kurzfristigen intravenösen Beta-Blocker-Therapie eine Hypotonie und/oder Bradykardie zu erleiden.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität Kiel genehmigt. Die Studie wurde bei clinicaltrials.gov unter der Nummer ID NCT 00700466 registriert. Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, wurden spätestens am Tag vor der geplanten Operation in mündlicher und schriftlicher Form über die Studie aufgeklärt. Alle Patienten erhielten ein Exemplar ihrer Einwilligungserklärung sowie Patienteninformationen, die Erklärungen zur Zielsetzung der Studie und die praktische Durchführung enthielten. Alle Patienten wurden auf ihr Recht hingewiesen, dass sie jederzeit ohne Angaben von Gründen ihre Zusage zur Teilnahme an dieser Studie zurückziehen können.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patienten mussten folgende Bedingungen erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:

1. Eine geplante Herz-Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine: aorto-coronare Bypass-Operation (ACB), Aorten- oder Mitralklappenersatz (AKE, MKE), Aorta-Ascendens-Operation
2. Ejektionsfraktion (EF)¹ größer als 30 %
3. Sinusrhythmus

Patienten mit folgenden Eigenschaften wurden nicht in die Studie einbezogen:

1. Notfalloperation
2. Myokardinfarkt innerhalb der letzten 48 Stunden vor der OP laut Patientenakte
3. Absolute Kontraindikation für eine Beta-Blocker-Gabe (Asthma bronchiale, akute Herzinsuffizienz, Bradykardie, AV-Block II. oder III. Grades)
4. Patientenalter geringer als 18 Jahre
5. Ablehnung des Patienten

¹ Ejektionsfraktion (EF): Blutvolumenanteil, welcher vom Ventrikel bei einer Herzaktion ausgeworfen wird; Maß für Herzfunktion; normale EF: 50-60%, eine EF < 30% gilt als stark eingeschränkte Herzleistung im Sinne einer Herzinsuffizienz

2.3 Gruppeneinteilung

120 Patienten wurden prospektiv untersucht und in zwei Gruppen unterteilt. Diese Differenzierung erfolgte anhand der hämodynamischen Situation unmittelbar vor Einleitung der Allgemeinanästhesie. Patienten mit Hypertonie und/oder Tachykardie vor der Narkoseeinleitung wurden aufgrund der klinischen Indikation mit einem intravenös verabreichten Beta-Blocker behandelt; diese Patienten werden im Folgenden als Beta-Blocker-Gruppe bezeichnet. Die Patienten mit Normotonie und Normofrequenz wurden der Kontrollgruppe zugeteilt und erhielten keinen Beta-Blocker. Eine Hypertonie und Tachykardie wurde nach aktuellen Kriterien der WHO [41] wie folgt definiert:

Hypertonie: - diastolischer Blutdruck > 90 mmHg und/oder
- systolischer Blutdruck > 140 mmHg

Tachykardie: - Herzfrequenz > 100 Schlägen/Minute

Um die Frage zu beantworten, ob eine eingeschränkte autonome Regulation mit hämodynamischen Ereignissen korreliert, und ob sich diese durch die kurzfristige Gabe von Beta-Blockern optimieren lässt, wurde die Beta-Blocker-Gruppe in zwei weitere Subgruppen unterteilt. Unterscheidungskriterium war die Aktivität des autonomen Nervensystems, bestimmt mit Hilfe der sogenannten Herzfrequenzvariabilität. Der Parameter der Total Power (TP) gilt als Indikator der generellen Flexibilität der autonomen Regulation. Ein niedriger Wert, wie er bei Patienten mit KHK häufig vorkommt, spiegelt eine eingeschränkte Variabilität wider. Ein hoher Wert spricht für eine gesunde autonome Regulation. Basierend auf Voruntersuchungen wurde eine TP von $500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$ als Grenzwert festgelegt, da dieser mit hoher Sensitivität und Spezifität als Prädiktor von hämodynamischen Ereignissen wie einer Hypotonie und Bradykardie geeignet ist [31]. Die Beta-Blocker-Gruppe wurde unterteilt in die Subgruppen TP_{low} mit $TP < 500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$ und TP_{high} mit $TP \geq 500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$. So konnte getestet werden, ob bei Anhebung der TP von unter auf über $500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$ durch Beta-Blocker-Gabe, der Patient vor den andernfalls zu erwartenden Kreislaufschwankungen bei Anästhesieeinleitung bewahrt werden konnte. Im Gegenzug war zu erwarten, dass Patienten, deren TP nicht erfolgreich angehoben wurde, durch Auftreten von Bradykardie und/oder Hypotonie auffällig werden würden.

2.4 Präoperatives Vorgehen

Die präoperative Diagnostik wurde in üblicher Weise durchgeführt und alle studienrelevanten Parameter wie Geschlecht, Lebensalter, Körpergewicht, Körpergröße und Vorerkrankungen erfasst. Die Vorerkrankungen wurden durch den Revised Cardiac Risk Index (RCRI) nach Lee [42] subsummiert. Der RCRI beinhaltet sechs Risikofaktoren: Eingriffe mit hohem Risiko, KHK in der Anamnese, chronische Herzinsuffizienz, cerebro-vaskuläre Erkrankung, insulinbedürftiger Diabetes mellitus und Serum-kreatininspiegel > 2,0 mg/dl. Falls die Patienten dauerhaft Medikamente einnahmen, wurden diese nach klinischen Gesichtspunkten, sofern erforderlich, weiter verabreicht und diese Einnahmen im Studienprotokoll verzeichnet.

2.5 Studienablauf

Die Patienten wurden grundsätzlich von zwei Teams betreut. Die zuständigen Anästhesisten betreuten die Patienten regulär während der Einleitung, Narkose und Operation und entschieden über alle medizinischen Interventionen. Ein zweites Team betreute die Studie und war für alle damit zusammenhängenden prä-, intra- und postoperativen Untersuchungen und das Erfassen der für die Studie notwendigen Daten verantwortlich.

Im Einleitungssaal der Anästhesie wurden die Patienten zunächst routinemäßig an die anästhesiologischen Überwachungsapparate angeschlossen (EKG, Pulsoximeter). Dem regulären klinischen Ablauf entsprechend wurden dem wachen Patienten ein arterieller Katheter zur kontinuierlichen Blutdruckmessung und ein peripherer Venenzugang gelegt. Die Patienten erhielten Sauerstoff über eine Maske. Veränderungen des systolischen, diastolischen und Mittleren arteriellen Blutdruckes, sowie die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung wurden beständig während der gesamten Studiendauer erfasst. Zusätzlich zur üblichen Überwachung wurde den Patienten der Task Force Monitor (TFM)² angelegt, der mittels dreipoliger EKG-Erfassung eine Analyse der autonomen Regulation gestattet.

Nachdem alle routinemäßigen Vorbereitungen abgeschlossen waren, wurde bei allen Patienten vor Narkoseeinleitung eine Baseline-Messung der HRV mittels des TFM durchgeführt. Diese dauerte mindestens fünf Minuten. Die Patienten wurden gebeten möglichst ruhig zu

² Task Force Monitor (TFM), der Firma CNSystems (CNSystems Medizinprodukte, Graz, Österreich)
Das Gerät ist als Medizinprodukt zugelassen und erfüllt die Auflagen des europäischen-, medizintechnischen Gesetzes 93/42/EEC, Konformitätserklärung Nr. TÜV-A-MT-1/99/KO63, Gruppe IIa.

liegen, um Artefakte zu vermeiden. Die Aufzeichnung von über fünf Minuten war zweckmäßig, um zur Berechnung der HRV im Frequenzraum eine gute Mittelung zu erzielen und bei der späteren Bearbeitung Artefakte besser ausschließen zu können. Nach Begutachtung des Blutdruckes wurden Patienten nach den oben genannten Kriterien mit Hypertonie und/oder Tachykardie therapiert. Ihnen wurde über den peripheren Venenzugang der Beta-Blocker Metoprolol (Lopresor®, Novartis Pharma, Basel, Schweiz) verabreicht. Die intravenöse Gabe dieses Beta-Blockers zeigte in früheren Studien eine nachgewiesene kardioprotektive Wirkung [43], einen Nutzen bei chronischer Herzinsuffizienz, sowie eine Zunahme der Ejektionsfraktion [44]. Die Auswahl des Beta-Blockers erfolgte außerdem nach der Wirkungsdauer. Metoprolol weist eine kurze Halbwertszeit von 1-4 Stunden auf.

Bis zum Wiedererlangen von Normotonie und Normofrequenz wurden minütlich Boli von 1 mg Metoprolol injiziert; maximal wurden jedoch 10 mg verabreicht. Die Nebenwirkungen der Intervention wurden wie folgt erfasst und therapiert: Bei einer Bradykardie wurden 0,5 mg bis 1 mg Atropin (Atropinsulfat®, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) intravenös verabreicht, und bei einer Hypotonie 2 µg bis 5 µg Noradrenalin (Arterenol®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt, Deutschland) intravenös je nach Wirkungseintritt dosiert. Die Bradykardie wurde hier als Absinken der Herzfrequenz auf unter 50 Schlägen/Minute, die Hypotonie auf einen Abfall des Mittleren arteriellen Blutdruckes auf unter 60 mmHg definiert. Nachdem der Beta-Blocker verabreicht wurde und die Patienten wieder Normwerte erreicht hatten, wurde nun erneut eine Messung der HRV bei den Patienten der Beta-Blocker-Gruppe durchgeführt. Als Referenzmessung für die Kontrollgruppe wurde der Zeitpunkt direkt vor Anästhesieeinleitung definiert. Nach der Narkoseeinleitung erfolgte bei Patienten beider Gruppen eine erneute HRV-Messung. Bis zum Operationsbeginn wurden weiterhin alle Veränderungen der oben genannten Kreislaufparameter, minimale und maximale Werte, sowie die Sauerstoffsättigung notiert. Postoperativ wurden alle Patienten auf die Intensivstation verlegt und nach vollständiger Erholung von der Narkose und der Operation auf die periphere Station entlassen.

Trat eine Änderung der Narkoseeinleitung oder des Operationsverlaufs ein, welches ein abweichendes anästhesiologisches oder operatives Verfahren notwendig machte, hatte dies immer Vorrang vor Messungen im Rahmen der Studie. Diese Patienten wurden dann aus der Studie ausgeschlossen.

2.6 Narkose

Alle Patienten erhielten eine standardisierte Allgemeinanästhesie. Prämediziert wurden die Patienten am Operationstag circa 30 Minuten vor Abruf in den Operationsaal mit 3,75 mg oder 7,5 mg Midazolam (Dormicum®, Roche Pharma AG, Grenzach-Whylen, Deutschland) *per os*. Begonnen wurde die Narkose mit einer Präoxygenierung des Patienten über circa zwei bis drei Minuten. Anschließend wurden ein Hypnotikum, mit einer Gabe von 1,5 mg/kgKG Propofol (Propofol-Lipuro® 1 %, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und ein Analgetikum, mit 0,5 µg/kgKG Sufentanil (Sufenta®, Janssen-Cilag GmbH, Beerse, Belgien) intravenös über einen Zeitraum von zwei Minuten gegeben. Beide Medikamente wurden gleichzeitig verabreicht. Nach Erlangen des Bewusstseinsverlustes und dem Nachweis der Möglichkeit der Maskenbeatmung, erfolgte die Muskelrelaxierung mit 0,6 mg/kgKG Rocuronium (Esmeron®, NV Organon, Oss, Niederlande). Der Patient wurde dann nach 90 Sekunden intubiert. Nach Auskultation des Thorax und Messen der endexpiratorischen CO₂-Konzentration wurde der Tubus fixiert und die Patienten kontrolliert beatmet (FiO₂: 0,5 %, positiver endexpiratorischer Druck von 5 mmHg, maximaler Beatmungsdruck kleiner 20 mmHg, Atemfrequenz von 15 Atemzügen/min, Atemzugvolumen von 6 bis 8 ml/kgKG/h). Aufrechterhalten wurde die Narkose mit Propofol (3 mg/kgKG/h) und Sufentanil (1 µg/kgKG/h). Alle Patienten erhielten 500 ml Kolloid-Infusion, welche nach klinischen Gesichtspunkten auch ohne jegliche Einschränkungen für die Studie verabreicht werden konnte. Die Gabe der Rescuemedikamente, Atropin und Noradrenalin, sowie weitere kreislaufwirksame Medikamente, Adrenalin (Suprarenin®, Sanofi-Aventis Dt. GmbH, Frankfurt, Deutschland) wurden während der Narkoseeinleitung, der Operation und während des Aufenthaltes auf der Intensivstation dokumentiert.

2.7 Datenerhebung und -auswertung

Die HRV wurde entsprechend der Empfehlungen der Task Force der European Society of Cardiology und der North American Society of Pacing and Electrophysiology erfasst [45]. Der in diese Studie verwendete TFM verfügt mit 1024 Hz über eine hohe Abtastrate, welche eine genaue Erfassung der Abstände der Herzschläge im EKG und somit eine präzise Auswertung garantierte. Die Datenanalyse und genaue Errechnung der HRV-Daten erfolgte mit Hilfe eines Softwaretools, welches im Institut für Physik in Zusammenarbeit mit unserer Klinik ent-

wickelt³ und in Matlab (The Mathworks, Natick, MA, USA) implementiert wurde. Zur Auswertung der Messdaten wurde manuell ein Zeitintervall gewählt, in dem keine Artefakte oder Extrasystolen vorkamen. Zur Auswertung und Interpretation der HRV wurde das gewählte Zeitintervall Fourier-transformiert und anschließend mittels Spektralanalyse analysiert, um so die Stärke der verschiedenen Frequenzanteile zu bestimmen. Dies wird in Abbildung 1 veranschaulicht. Bei Kurzzeitmessungen sind dies sehr nieder-frequente (very low frequency power, VLF: 0 bis 0,04 Hz), nieder-frequente (low frequency power, LF: 0,04 bis 0,15 Hz) und hoch-frequente Power-Anteile (high frequency power, HF: 0,15 bis 0,40 Hz). Für jede Messung wurden folgende Werte ermittelt: VLF, LF, HF sowie die TP als Integral unter dem Frequenzspektrum. Diese Parameter können folgendermaßen der sympathischen und parasympathischen Aktivität in der Herz-Kreislaufregulation zugeordnet werden [46, 47]:

Der **HF-Anteil** spiegelt ausschließlich den parasympathisch regulierten Schwingungsanteil der respiratorischen Sinusarrhythmie und somit die atemsynchronen Herzfrequenzschwankungen wieder.

Der **LF-Anteil** zeigt Schwingungen in einer Größenordnung von 10 Sekunden an, die mit der periodischen vasomotorischen Aktivität der Baro-Reflex-Schleife korrelieren; sowohl Parasympathikus als auch Sympathikus sind an der Ausprägung des LF-Anteils beteiligt.

Der **VLF-Anteil** wird von humoralen Einflüssen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und der Thermoregulation beeinflusst und reflektiert längerfristige Regulationsmechanismen.

Die **TP** steht für die Gesamtfläche aller Frequenzbereiche (Gesamtvariabilität der HRV), und dient damit als Maß für den gesamten Einfluss der autonomen Regulation auf das Herz-Kreislaufsystem.

³ EKG-Analyse BETA 0.9 © 2009, Christian-Albrechts-Universität Kiel

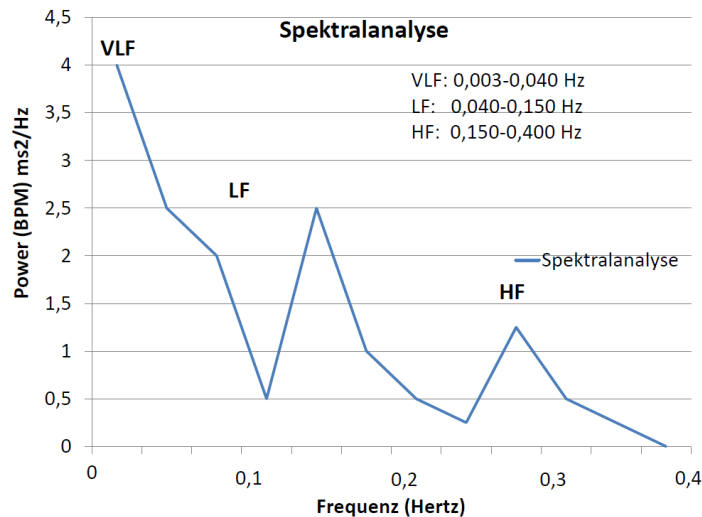


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Spektralanalyse mit den Bereichen: Very Low Frequency Power (VLF), Low Frequency Power (LF) und High Frequency Power (HF), BPM = Schläge pro Minute

2.8 Statistische Methoden

2.8.1 Poweranalyse und Bestimmung der Fallzahl

Um die notwendige Patientenzahl im Voraus zu bestimmen, wurde eine Poweranalyse durchgeführt. Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der TP durch die intravenöse Beta-Blocker-Gabe gewählt. Ein Anstieg der TP in der Therapiegruppe um $300 \cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$ wurde als signifikant bewertet. Bei einer Standardabweichung von $350 \cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$, einem α -Fehler von 0,05 und einer Power von 90 % ergab sich damit eine Gruppengröße von 47 Patienten. Um eventuellen Ausfällen vorzubeugen, wurden 60 Patienten in die Interventionsgruppe und 60 Patienten in die Kontrollgruppe eingeschlossen; insgesamt nahmen also 120 Patienten an dieser Studie teil.

2.8.2 Auswertung

Die erhobenen Daten wurden in ein Excel-Tabellenprogramm gebracht und mit der Statistik und Grafiksoftware PRISM (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) ausgewertet. Zunächst wurden die kontinuierlichen Daten auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Bei den normalverteilten Parametern wurden die Daten mittels Student's t-test verglichen. Bei nicht normalverteilten Daten wurde der Wilcoxon-Mann Whitney-Test angewandt. Zur Darstellung wurden Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. Kategorielle Ereignisse wurden mit einer Vierfeldertafel bezüglich der Gruppenunterschiede mit einem Chi^2 -Test beziehungsweise bei geringer Besetzung der Kategorien mit einem

Fisher Exakt-Test verglichen. Parametrische Daten verschiedener Gruppen zu unterschiedlichen Zeitpunkten wurden weiter mit dem Two-Way-Anova Test, faktorisiert für den Zielparameter und das Ergebnis, analysiert. Für alle Tests wurde das Signifikanzniveau auf 5 % festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Insgesamt nahmen 120 Patienten an dieser Studie teil. Diese wurden anhand der hämodynamischen Parameter vor der Baseline-Messung in eine Kontroll- und eine Beta-Blocker-Gruppe unterteilt. Unter Anwendung der unter Punkt 2.3 genannten Kriterien für Hypertonie und Tachykardie entfielen 60 Patienten (48 männlich) auf die Kontroll- und 60 Patienten (38 männlich) auf die Beta-Blocker-Gruppe. Anhand der Baseline-Total Power der HRV wurde die Beta-Blocker-Gruppe nochmals unterteilt in die Subgruppen TP_{low} mit $TP < 500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$ (n=26, 17 männlich) und TP_{high} mit $TP \geq 500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$ (n=34, 21 männlich). Die vollständigen demographischen Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

	Kontrolle	Beta-Blocker
n	60	60
RCRI 2/3/4/5	31/24/2/3	35/21/3/1
Alter[Jahre]	66 ± 12	70 ± 9
Gewicht[kg]	83 ± 17	82 ± 14
Größe[cm]	173 ± 9	171 ± 9

Subgruppe	TP_{low}	TP_{high}
n	26	34
RCRI 2/3/4/5	11/12/2/1	24/9/1/0
Alter[Jahre]	70 ± 7	69 ± 10
Gewicht[kg]	84 ± 14	80 ± 15
Größe[cm]	170 ± 9	171 ± 9

Tabelle 1: Demographische Daten. n: Anzahl der Patienten in den Gruppen, RCRI: Revised Cardiac Risk Index nach Lee [42]. Der RCRI ist als absoluter Wert aufgeführt. Die übrigen Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben.

Alle Patienten wiesen studienbedingt mindestens einen RCRI-Wert von 2 auf. Viele auch einen höheren. Dies zeigt das Vorliegen von Komorbiditäten auf und deutet auf ein gesteigertes perioperatives Risiko der Studienpatienten hin. Weder bei Alter, noch Gewicht, Körpergröße und des RCRI-Wertes gab es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. Auch innerhalb der Subgruppe traten keine Signifikanzen auf.

3.2 Hämodynamische Daten

In Abbildung 2 sind der Mittlere arterielle Blutdruck (MAD) und die Herzfrequenz (HR) der Kontroll- und Beta-Blocker-Gruppe dargestellt. Zu sehen sind MAD und HR zum Zeitpunkt der Baseline-Messung, sowie die minimalen und maximalen Werte nach Induktion der Allgemeinanästhesie. Zu beobachten ist ein signifikanter Unterschied des MAD bei der Baseline-Messung. Der mittlere MAD der Beta-Blocker-Gruppe war 112,35 mmHg, der Kontrollgruppe nur 94 mmHg. Nach Anästhesieeinleitung wies die mit Beta-Blockern behandelte Gruppe keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe mehr auf.

Bei der Herzfrequenz lagen für die beiden Gruppen weder vor noch nach Einleitung signifikante Unterschiede vor. Die mittlere HR der Kontrollgruppe betrug bei der Baseline-Messung 71,46 Schlägen/Minute, die der Patienten der Beta-Blocker-Gruppe 72,29 Schlägen/Minute. Diese Ergebnisse sind in tabellarischer Form im Anhang zusammengefasst (siehe Tabelle A1).

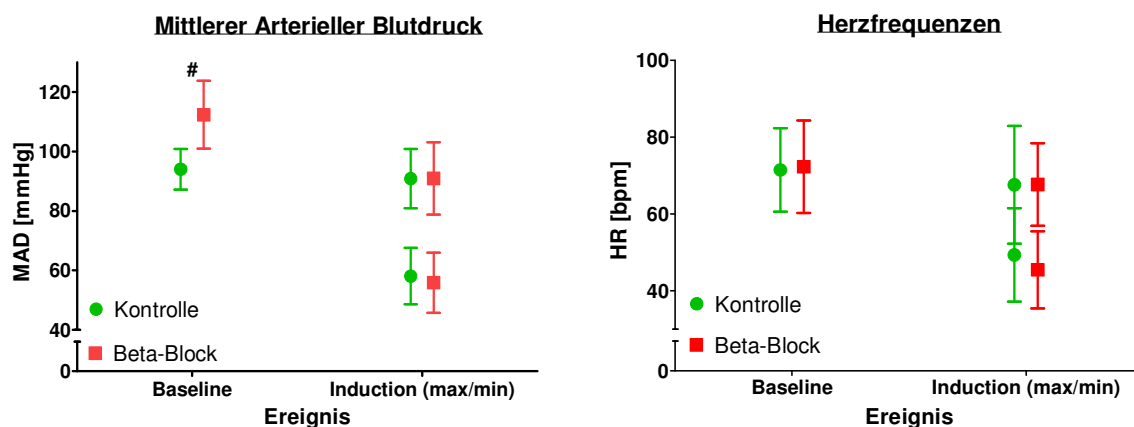


Abbildung 2: Mittlerer arterieller Blutdruck und Herzfrequenz der Kontroll- und Beta-Blocker-Gruppe. MAD: Mittlerer arterieller Blutdruck. HR: Herzfrequenz. #: signifikanter Unterschied mit $p < 0,05$. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichungen vom Mittelwert.

Schaut man sich die hämodynamischen Parameter innerhalb der Beta-Blocker-Gruppe separat an (siehe Abbildung 3), zeigten sich bei der Baseline-Messung des MAD keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen TP_{high} und TP_{low} . Nach der Narkoseeinleitung wies die Gruppe TP_{low} allerdings signifikant höhere Werte als die Gruppe mit ausgeglichener höherer TP auf. So hatten Patienten der Beta-Blocker-Gruppe- TP_{low} einen medianen maximalen MAD von 91,53 mmHg, im Vergleich zu 82,21 mmHg der TP_{high} -

Subgruppe. Auch die minimalen MAD nach Induktion unterschieden sich mit $TP_{low}MAD_{min}=58,56$ mmHg zu $TP_{high}MAD_{min}=49,41$ mmHg signifikant. Weiterhin erlitten in der Gruppe TP_{high} signifikant mehr Patienten nach Einleitung eine Hypotonie. In der Gruppe TP_{high} bekamen 26 von 30 Patienten eine Hypotonie, im Gegensatz zu nur 19 der 30 Patienten in der Gruppe TP_{low} .

Diese Daten sind zusätzlich in Tabelle A2 im Anhang zu finden.

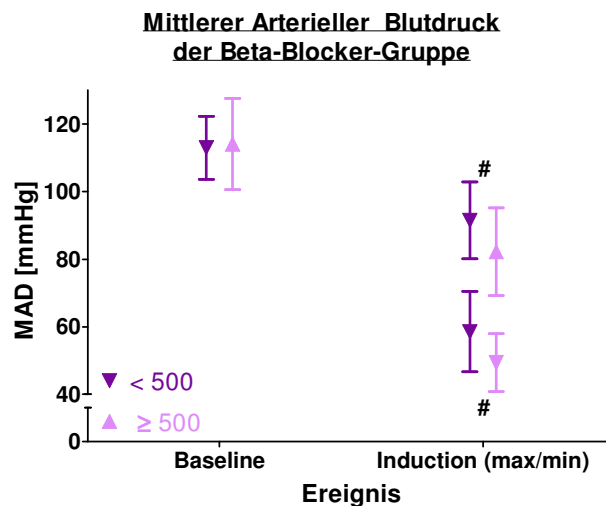


Abbildung 3: Verhalten des Mittleren arteriellen Blutdruckes innerhalb der Beta-Blocker-Gruppe. Verglichen wurden Patienten mit $TP < 500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$ und $TP \geq 500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$. #: signifikanter Unterschied mit $p < 0,05$. Dargestellt sind die Mittelwerte und deren Standardabweichung.

3.3 HRV-Analysen

3.3.1 Total Power der HRV

Bei der Total Power der HRV wurden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patienten-Gruppen beobachtet, wie in Abbildung 4 zu sehen ist (Daten im Anhang in Tabelle A3).

Bei der Baseline-Messung ließ sich bei den Patienten der Beta-Blocker-Gruppe eine signifikant geringere TP nachweisen als bei der Kontrollgruppe. $1067 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$ betrug die mediane TP der Beta-Blocker-Gruppe (max/min: 3526/148) im Unterschied zu einer höheren TP von $1359 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$ der Kontrollgruppe (max/min: 5466/430). Die TP stieg nach Verabreichung des Beta-Blockers allerdings signifikant auf $1504 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$ an (max/min: 10212/172). Damit erreichten Patienten nach der Medikamentengabe also eine höhere TP als Patienten der Kontrollgruppe vor der Induktion.

In der Kontrollgruppe war nach der Anästhesieeinleitung die Tendenz einer absinkenden TP auf $1160 \cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$ zu beobachten (max/min: 45787/22).

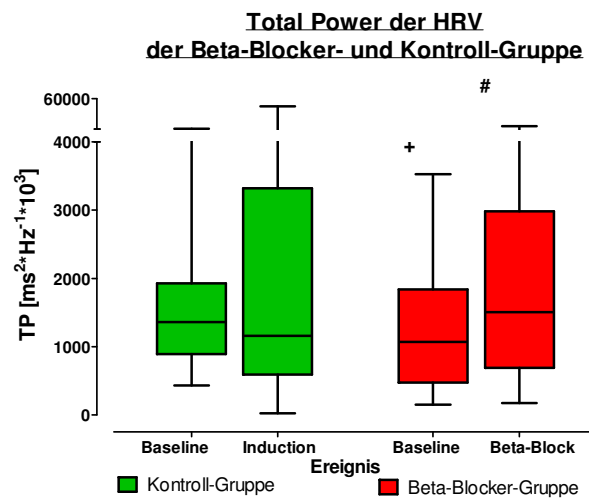


Abbildung 4: Total Power (TP) der HRV. TP: Total Power. HRV: Herzfrequenzvariabilität. +: $p < 0,05$ zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt Baseline, #: $p < 0,05$ zwischen den Ereignissen Baseline und Beta-Block ($p < 0,05$). Dargestellt sind Median, 25/75 Perzentile, sowie minimale und maximale Werte.

Innerhalb der Beta-Blocker-Gruppe taten sich bei der TP signifikante Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen auf. Dies ist in Abbildung 5 dargestellt. Die Daten sind im Anhang unter der Tabelle A4 zusammengefasst.

Entsprechend der Einteilung in die Subgruppen TP_{low} mit $TP < 500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$ und TP_{high} mit $TP \geq 500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$ zum Zeitpunkt Baseline, sind hier signifikante Unterschiede zu sehen. Die mediane TP, der Subgruppe TP_{low} war $33 \cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$ (max/min: 455/3) gegenübergestellt mit der höheren TP der zweiten Subgruppe: $TP_{\text{high}} = 749 \cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$ (max/min: 1857/501). Bei beiden Subgruppen kommt es nach Verabreichung des Beta-Blockers zu einem Anstieg der TP.

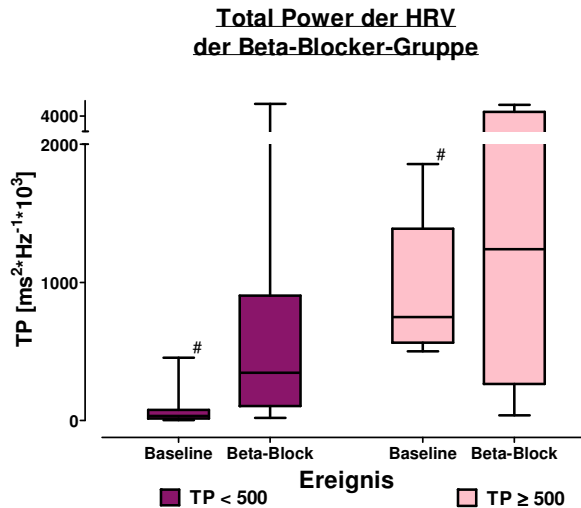


Abbildung 5: Total Power der Beta-Blocker-Gruppe. #: signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen zum Ereignis Baseline ($p < 0,05$). Dargestellt sind Median, 25/75 Perzentile, sowie minimale und maximale Werte.

3.3.2 Niedrigerfrequenter (LF)-Anteil der HRV

Die Berechnung des niederfrequenten (LF)-Anteils an der TP ließ mehrere Beobachtungen zu, die in Abbildung 6 zusammengefasst sind. Diese Ergebnisse sind im Anhang unter Tabelle A3 zu finden.

Der relative LF-Anteil an der TP war bei Patienten der Beta-Blocker-Gruppe in der Baseline-Messung größer als bei Patienten der Kontrollgruppe. So ergab sich eine relative LF von 64,2 % für die Beta-Blocker- und eine geringere LF von 42,2 % für die Kontrollgruppe.

Der Wert in der Beta-Blocker-Gruppe sank allerdings nach Verabreichen des Medikaments signifikant auf 39,5 % ab. Damit gelangten diese Patienten in eine ähnliche Ausgangslage wie Patienten der Kontrollgruppe vor Induktion.

Nach Einleitung der Anästhesie war tendenziell ein Absinken des relativen LF-Anteils der Kontrollgruppe auf 38,3 % zu beobachten.

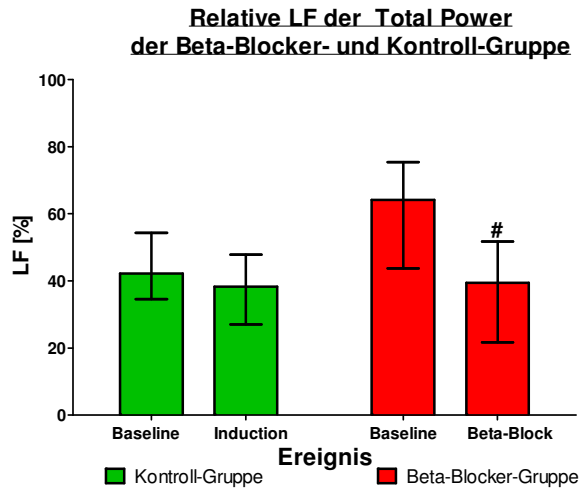


Abbildung 6: Nieder-frequenter (LF)-Anteil an der Total Power. LF: Low Frequency Power, #: $p < 0,05$ zwischen den Ereignissen Baseline und Beta-Block in der Beta-Blocker-Gruppe. Dargestellt sind die Interquartilsabstände. Die Fehlerbalken stellen die maximalen und minimalen Werte dar.

3.3.3 Hochfrequenter (HF)-Anteil der HRV

Die Auswertung des hochfrequenten (HF)-Anteils an der TP ergab folgende Ergebnisse, die in Abbildung 7 dargestellt sind (Daten im Anhang in Tabelle A3).

In der Kontrollgruppe war nach Einleitung der Vollnarkose die Tendenz eines HF-Anstiegs zu beobachten. In der Beta-Blocker-Gruppe war der Anstieg des HF-Anteils nach Medikamentengabe überdies signifikant. So erhöhte sich der HF-Anteil von 19,1 % auf 24,6 %.

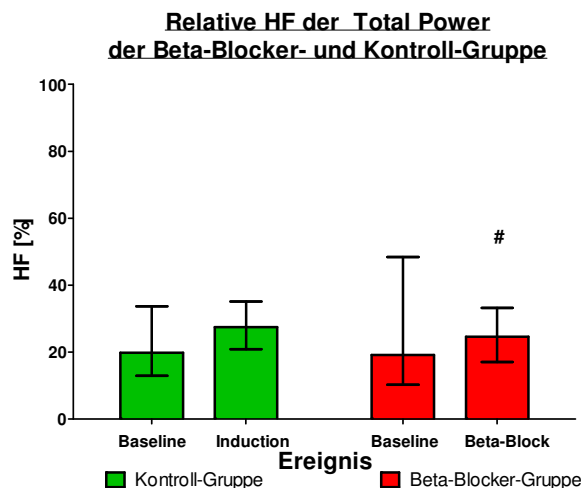


Abbildung 7: Verhalten des relativen HF-Anteils an der Total Power. HF: High Frequency Power, #: $p < 0,05$ zwischen den Ereignissen Baseline und Beta-Block in der Beta-Blocker-Gruppe. Dargestellt sind die Interquartilsabstände. Die Fehlerbalken stellen die maximalen und minimalen Werte dar.

4 Diskussion

In der vorliegenden prospektiven Studie an 120 Patienten mit kardiovaskulären Operationen wurden die Veränderungen der autonomen Regulation nach Beta-Blocker-Therapie mit Hilfe der HRV-Analyse untersucht. Als aussagekräftiger Parameter wurden die TP, welche die Gesamtvariabilität der HRV widerspiegelt, sowie deren LF- und HF-Anteile ausgewertet. Die Patienten wurden aufgrund der hämodynamischen Parameter vor der Baseline-Messung in eine Kontroll- und eine Beta-Blocker-Gruppe eingeteilt. Hypertone und/oder tachykarde Patienten zeigten vor Einleitung der Vollnarkose eine eingeschränkte autonome Regulation im Sinne einer Depression der HRV. Die kurzfristige intravenöse Beta-Blocker-Therapie beeinflusste die Aktivität des ANS positiv. Vor allem bei Patienten mit einer primär eingeschränkten HRV ließ sich dieser günstige Effekte beobachten. Die Medikamentengabe führte bei diesen Patienten nicht zu einer Hypotonie. Patienten mit primär normaler autonomer Regulation und einer Hypertonie und/oder Tachykardie vor der Anästhesieeinleitung wiesen indes ein hohes Risiko auf, eine Hypotonie zu erleiden. Somit können Patienten mit einer Hypertonie und/oder Tachykardie und einer vor Anästhesieinduktion erniedrigten TP aus der Beta-Blocker-Therapie einen positiven Nutzen ziehen.

Die vorliegende Arbeit hat Patienten eingeschlossen, die sich einer Herz-Operation unterziehen mussten: ACB, AKE oder Aorta-Ascendes-Operationen. All diese Operationen mussten unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt werden. Bei einer ACB-Operation leiden die Patienten an einer Angina Pectoris, einer schlechten links-ventrikulären Funktion oder an einer Koronarstenose [48]. Patienten, die eine Aortenklappe erhalten müssen, haben meist eine Aortenstenose mit Hypertrophie des linken Ventrikels und einer Herzinsuffizienz. Eine Aortendissektion muß durchgeführt werden, wenn der Durchmesser der Aorta rasch zunimmt und die Gefahr einer Ruptur eintritt. All diese Patienten haben einen vorgeschädigten Herzmuskel und stellen damit viel höhere Anforderungen an den Anästhesisten als ein gesundes Patientkollektiv. Diese Erkrankungen können nach Narkoseeinleitung zu einer hämodynamischen Instabilität mit stärkerer Belastung der Organsysteme führen. Es ist entscheidend die Risiken zu erkennen, die einerseits der Patient selbst mitbringt, und welche spezifisch für ihre Herz-Operationen sind. So können bessere und gezieltere Gegen-

maßnahmen ergriffen werden. Eine Beta-Blocker-Therapie hat bei all diesen Risiken nachgewiesenermaßen zu einem verbesserten Outcome geführt [11, 19].

4.1 Auswirkungen der Beta-Blocker-Therapie

In einer Anzahl von Studien hat sich die Beta-Blocker-Therapie bei Patienten mit oben genannten Erkrankungen als besonders günstig herausgestellt [8-11]. Wir beachteten in unserer Arbeit die Ergebnisse vorangehender Studien, die bereits zeigen konnten, dass die Vorteile der chronischen Beta-Blocker-Therapie auch auf die perioperative Phase übertragen werden können. Die Behandlung führte zu einer deutlichen Reduktion negativer Ereignisse [11, 16, 19]. So zeigten Poldermans et al. den positiven Effekt einer perioperativen Betarezeptorblockade mit Bisoprolol zur Senkung perioperativer kardialer Morbidität und Mortalität bei Patienten, die sich einem gefäßchirurgischen Eingriff unterziehen mußten [19]. Nur 3,4 % der betablockierten Patienten erlitten dem Herztod, verglichen mit 17 % der Patienten der Kontrollgruppe; bei weiteren 17 % der Kontrollpatienten wurde ein Myokardinfarkt diagnostiziert. Trotz der unterschiedlichen primären Endpunkte konnten wir mit unserer Studie ähnlich positive Ergebnisse beobachten.

Der Einfluss der perioperativen Beta-Blocker-Therapie ist besonders bei zwei aktuelleren Studien deutlich geworden: der POISE Studie von Devereaux et al. [9] und der Metaanalyse von Bangalore et al. [21]. Devereaux et al. untersuchten innerhalb von fünf Jahren die Auswirkungen der perioperativen Einnahme von Beta-Blockern. 8351 Patienten mit Arteriosklerose, die sich einer nicht-kardiochirurgischen Operation unterziehen mussten, wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe erhielt Metoprololsuccinat, die andere ein Placebo. Zwei bis vier Stunden vor der Operation wurde die Medikamentengabe angefangen und für insgesamt 30 Tage fortgesetzt. Die primären Endpunkte waren kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödliche kardiale Ereignisse. Signifikant weniger Patienten aus der Metoprolol-Gruppe erlitten einen Herzinfarkt und die Zahl der Patienten mit Vorhofflimmern verringerte sich. Auffällig war allerdings, dass insgesamt mehr Patienten aus der Metoprolol-Gruppe verstarben und einen Schlaganfall erlitten [9]. Die möglichen Ursachen werden viel diskutiert [22-25]. Wichtige Kritikpunkte sind die hohen Dosen des retardierten Metoprolols, dass Patienten nicht individuell therapiert wurden, und eine mögliche außer Acht gelassene genetische Komponente [23]. Zur hohen Dosis ist zu erwähnen, dass

sie zwar einer gebräuchlichen Tagesdosis bei dauerhafter Einnahme dieses Beta-Blockers entspricht, sie wurde allerdings nicht, wie sonst üblich, einschleichend verabreicht. Neuere Studien haben gezeigt, dass eine genetische Heterogenität des Beta-Adrenozeptors die therapeutischen Ergebnisse bei Patienten mit beeinflussen können [49]. Diese Erkenntnisse wurden in der POISE-Studie nicht beachtet.

Das Design unserer Studie beachtete die vorausgehenden Ergebnisse. Vor allem die kritische Diskussion um die POISE Studie wurde in unserem Studienaufbau berücksichtigt. Die in dieser Arbeit verwendeten kardialen Grenzwerte orientierten sich im Gegensatz zu der POISE-Studie an der WHO-Definition, die einen systolischen Blutdruck ab 140 mmHg als Hypertonus und eine Herzfrequenz von 100 Schlägen/Minute als Tachykardie bezeichnet. Nur diese Patienten erhielten einen Beta-Blocker. Die Grenzen, die in der POISE-Studie gewählt wurden, waren deutlich niedriger angesetzt. Hier erhielten die Patienten bereits ab einer Herzfrequenz von 50 Schlägen/Minute und einem systolischen Blutdruck von 100 mmHg einen Beta-Blocker verabreicht. Wir verwendeten den gleichen Beta-Blocker wie in der POISE-Studie, Metoprolol, allerdings mit anderen pharmakokinetischen Eigenschaften. Der Schwerpunkt unserer Arbeit war vor allem das kurzfristige Outcome der Patienten zu untersuchen, daher verwendeten wir eine Form des Beta-Blockers, welche schnell freigesetzt wird und eine kurze Halbwertszeit aufweist. Die POISE-Studie verwendete ein Retard-Präparat, womit sie eine lange Wirkungsdauer des Medikaments erreichten. Ein weiterer wichtiger Unterschied zu der POISE-Studie ist, dass wir eine sehr viel geringe Dosis verwendeten. In dieser Studie wurden bis zum Wiedererlangen von Normotonie und Normofrequenz minütlich Boli von 1 mg Metoprolol intravenös injiziert. Maximal wurden jedoch 10 mg verabreicht. Im Gegenteil zu einer intravenösen Initialdosis von 100 mg und einer Fortsetzungstherapie von 200 mg oral in der POISE-Studie. Unsere Patienten wurden individuell aufgrund ihrer hämodynamischen Ereignisse einmalig therapiert und waren dabei unter kontinuierlicher Überwachung, im Unterschied zu einer wiederholten Medikamentengabe über einen längeren Zeitraum. Wir konnten anhand der HRV-Parameter zeigen, dass es speziellen kardialen hypertonen Patienten hilft eine kurzfristige perioperative Beta-Blocker-Therapie zu erhalten.

Die Metaanalyse von Bangalore et al., die 33 Studien und somit insgesamt 12.306 Patienten einschloss, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass es durch die Beta-Blocker-Therapie zu einer Verringerung der nicht-tödlichen Myokardinfarkte und Abnahme der Myokardischämien kam. Das Outcome der Patienten war aber – vergleichbar mit der POISE-Untersuchung – durch eine erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen schlechter als bei Patienten ohne perioperative Beta-Blocker-Therapie [21]. Ihre Ergebnisse konnten die Nutzung der Beta-Blocker-Therapie zur Prävention von kardialen perioperativen Belastungen nicht unterstützen. Sie rieten sogar dazu, dass die ACC/AHA (American College of Cardiology and American Heart Association) ihre Leitlinien zum perioperativen Gebrauch von Beta-Blockern revidieren sollte, bis schlüssige Beweise zur Verfügung stehen.

Wie bereits vorher erwähnt zur POISE Studie, aber auch zu der Metaanalyse von Bangalore et al. folgten mehrere Untersuchungen und Diskussionen, welche auch neue Behandlungsstrategien vorschlugen [22-25]. Fleisher und Poldermans sahen das gleiche Problem wie wir, nämlich dass nicht alle Patienten wie in den beiden erwähnten Studien nach „Gießkannenprinzip“ gleich behandelt werden dürfen [23]. Der wichtigste Parameter ist laut den Autoren die Kontrolle der Herzfrequenz. Am sinnvollsten sei die Therapie, die in den DECREASE Studien angewendet wurde [50, 51]: Verabreichung einer niedrigen Dosis über einen längeren Zeitraum, so dass der positive Effekt von der Beta-Blocker-Therapie bereits mindestens sieben Tage im Voraus eintritt. Ziel dieser Untersuchung war es dagegen, eine nützliche kurzfristige perioperative Therapie zu finden. Allerdings stimmen unsere Untersuchungen auch in dem Punkt überein, dass die beiden Autoren ebenfalls die Notwendigkeit der perioperativen Gabe eines Beta-Blockers zur Therapie einer präoperativen Hypertonien und/oder Tachykardien feststellten.

4.2 HRV-Parameter

In der vorliegenden Studie wurde die Aktivität des ANS mit Hilfe der HRV-Analyse untersucht. Das ANS spiegelt sich in hämodynamischen Ereignissen wider, die über die HRV-Analyse in seine beiden Bestandteile Sympathikus und Parasympathikus zugeordnet werden können. Weiterhin liefert ein Betrachten der HRV Informationen über das gesamte kardiovaskuläre System [52, 53].

Es lassen sich zwei verschiedene Auswertungsmethoden der HRV unterscheiden, die aufgrund ihrer Eigenschaften in unterschiedlichen Anwendungsbereichen eingesetzt werden: Die Auswertung im Zeitraum („time domain“) wird vorallem zur Interpretation von Langzeitmessungen eingesetzt. Kurzzeitmessungen hingegen liefern nach der Fourier-Transformation in den Frequenzraum („frequency domain“) leichter zu interpretierende Daten zur kurzfristigen autonomen Regulation. Sie ermöglicht es, die beiden Anteile des ANS darzustellen [45]. Allerdings erfordern frequenzbezogene Daten technisch anspruchsvollere Auswertungsverfahren, und sind u.a. aufgrund der geringeren Stabilität der Herzfrequenzmodulation artefaktanfällig. Für unsere Studie wurde die HRV-Analyse im Frequenzraum gewählt, da wir die kurzfristigen kardiovaskulären Veränderungen nach Beta-Blocker-Therapie bei unseren Patienten untersuchen wollten. Für die präzise Auswertung haben wir eine eigens für diesen Zweck an unserer Universität entwickelte Software verwendet.

Bereits 1999 konnten Burger et al. zeigen, dass Patienten, die an einer stabilen Angina Pectoris litten, verminderte HRV-Parameter aufwiesen und sich diese mit Hilfe eines Beta-Blockers verbesserten [38]. Es kam zu einem Anstieg der TP und der Parameter der Time Domain, welche sie im Gegensatz zu unserer Studie untersuchten. Die Werte blieben jedoch im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe niedriger. Die Untersuchung von Lampert et al. konnte zeigen, dass eine sechswöchige Beta-Blocker-Therapie nach akutem Myokardinfarkt zu einem signifikanten Anstieg der HF der HRV führt [39].

Wir konnten mit unserer Studie bei kardiovaskulären Patienten, die vor Einleitung der Vollnarkose an einer Hypertonie und/oder Tachykardie litten, eine eingeschränkte autonome Regulation nachweisen. Dieses äußerte sich in der Baseline-Messung durch eine niedrigere TP im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne gestörte Hämodynamik. Bereits die Kieler Studie von Hanss et al. konnte zeigen, dass instabile Patienten mit kardialen Risikofaktoren eine signifikant niedrigere ANS-Gesamtaktivität als stabile Patienten hatten [31]. In der retrospektiven Untersuchung wurden 50 Hochrisikopatienten, die einen RCRI von 3 aufwiesen untersucht. Nach Einleitung der Anästhesie wurden sie anhand hämodynamisch relevanter Ereignisse (Hypotonie, Bradykardie) in zwei Gruppen eingeteilt; in eine Gruppe mit „stabilem“ (n = 39) und eine mit „instabilem“ (n = 11) Verlauf. Patienten der instabilen Gruppe wiesen eine signifikant geringere Baseline-TP auf. Es ergab sich ein Schwellenwert, der eine stabile

von einer instabilen Entwicklung der Kreislaufparameter vorhersagen konnte: eine Baseline-TP von $500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$. Diese eignete sich mit hoher Sensitivität und Spezifität als Prädiktor von hämodynamischen Ereignissen.

Mit unserer Studie konnten wir außerdem zeigen, dass kardiale Patienten, die zusätzlich vor der Narkose eine Hypertonie/Tachykardie aufwiesen, ebenfalls eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität haben. Die TP fiel nach Induktion der Allgemeinanästhesie tendenziell ab. Bei dieser speziellen hämodynamisch instabilen Patientengruppe besteht daher großer Bedarf, die bereits stärker erniedrigte TP schon vor Einleitung anzuheben, und die Patienten damit in eine bessere Ausgangslage zu bringen. Diesen positiven Effekt konnten wir mithilfe der kurzfristigen intravenösen Beta-Blocker-Therapie erzielen. Die TP, die bei der Beta-Blocker-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Baseline-Messung signifikant niedriger war, konnte nach Verabreichung des Beta-Blockers signifikant angehoben werden. Die Gesamtaktivität des ANS wurde somit positiv beeinflusst. Diese Studienergebnisse stimmen mit der Untersuchung von Wennerblom et al. überein [40]. Wennerblom et al. erforschte die Wirkung der Beta-Blocker-Therapie, in Abweichung zu unserer Studie, im Verabreichen des Medikaments über einen Zeitraum von einer Woche. Die Metoprolol-Gabe verlangsamte signifikant den schnellen Anstieg der morgendlichen sympathischen Dominanz, welche im Zusammenhang mit dem plötzlichen Herztod steht. Ebenfalls konnte die TP signifikant angehoben werden.

Weiterhin konnten wir mit unserer Untersuchung durch Aufteilen der Beta-Blocker-Gruppe in zwei Subgruppen noch genauer die Patienten charakterisieren, die besonders von einer kurzfristigen intravenösen Beta-Blocker-Therapie profitieren. Bei der Einteilung berücksichtigten wir die Erkenntnisse der Kieler Arbeitsgruppe um Hanss et al. [31], deren Studie vorher bereits näher erläutert wurde. Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass eine Baseline-TP von $500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$ sich eignet, gestörte Kreislaufveränderungen vorherzusagen. Eine weitere Kieler Arbeit untersuchte den prädikativen Wert im Bezug zu postoperativen kardialen Ischämien, und auch hierbei erwies sich die Einteilung der Baseline-TP von $500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$ als sinnvoll [30].

Mit der Einteilung in die beiden Subgruppen, TP_{low} mit $TP < 500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$ und TP_{high} mit $TP \geq 500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$ ergaben sich erwartungsgemäß signifikante Unterschiede in der Baseline-TP. Nach Verabreichung des Beta-Blockers zeigte die TP in beiden Subgruppen die Ten-

denz zum Ansteigen. Diese Erkenntnisse stimmen mit Studien überein, die längerfristige Beta-Blocker-Gaben untersuchten. Unter dauerhafter Medikamenteneinnahme konnte es mehrfach gezeigt werden, dass es zu einem Anstieg der TP kam [38-40]. Wir konnten feststellen, dass dies auch kurzfristig möglich ist. Eine erhöhte TP ist mit einer besseren kardialen Prognose verbunden. Wir nehmen an, dass dies auch bei einem kurzfristigen Anstieg der Fall ist.

Weitere Schlussfolgerungen lassen das Betrachten der Veränderungen der Hämodynamik zusätzlich zu den HRV-Parametern zu. Wie von uns erwartet, reagierten die Patienten nach Beta-Blocker-Infusion mit einem Abfall des (primär hypertonen) Blutdruckes. Signifikante Unterschiede beim MAD bei der Baseline-Messung ergaben sich aufgrund der Gruppen-Definition. Nach der Induktion wiesen beide Gruppen ähnliche Werte auf. Wichtig ist die Beobachtung, dass sich durch das Aufteilen der Beta-Blocker-Gruppe anhand der Baseline-TP in die beiden Subgruppen, nach der Induktion signifikante Unterschiede beim MAD-Wert ergaben: In der Baseline-Messung traten keine Differenzen zwischen den Subgruppen TP_{low} und TP_{high} in Bezug auf den MAD auf. Nach Verabreichen des Beta-Blockers und nach der Anästhesieeinleitung wiesen Patienten der TP_{high} -Gruppe allerdings deutlich niedrigere Werte des MADs als Patienten der TP_{low} -Gruppe auf. Nur 82 mmHg betrug der maximale MAD im Gegensatz zu 91 mmHg der TP_{low} -Gruppe. Ebenfalls die minimalen MADs unterschieden sich mit $TP_{low}MAD_{min}=58$ mmHg zu $TP_{high}MAD_{min}=49$ mmHg signifikant. Dies bedeutet, dass mehr Patienten mit einer primär normalen autonomen Regulation durch die Beta-Blocker-Therapie eine Hypotonie erlitten. 26 von 30 Patienten bekamen eine Hypotonie, im Gegensatz zu nur 19 der 30 Patienten in der Gruppe TP_{low} . Wir schlossen daraus, dass Patienten mit einer normalen autonomen Regulation, die perioperativ mit einem Beta-Blocker behandelt werden, ein hohes Risiko für Blutdruckabfälle haben. Diese Patienten sollten möglicherweise mit anderen Medikamenten, zum Beispiel Sedativa behandelt werden. Eine Sedierung des Patienten führt zu einer allgemeinen Dämpfung des Zentralen Nervensystems, womit eventuell die perioperativen Hypertonien gezielt behandelt werden können, aber ein ausgeprägtes Absinken des Blutdruckes vermieden werden kann.

Hypotonien während der Allgemeinanästhesie können das Outcome der Patienten verschlechtern [54-56]. Bereits 1958 demonstrierten Kleinerman et al., dass ein Abfall des ze-

rebralen Blutflusses mit dem Grad der Hypotonie korreliert [55]. Reich et al. konnten mit einer großen Studie die intraoperative Hypotonie sogar als Prädiktor für Mortalität herausarbeiten [56]. Diese negativen Auswirkungen müssen für die kardiovaskulären Patienten auf jeden Fall vermieden werden. Es ist also besonders bei dieser Risikogruppe entscheidend, dass die Homöostase während der Anästhesie nicht gestört wird.

Wir konnten zwischen den beiden Patienten-Kohorten signifikante Veränderungen des Blutdruckes feststellen. Jedoch bei der Herzfrequenz konnten weder bei der Baseline-Messung noch nach der Induktion Unterschiede zwischen der Beta-Blocker- und Kontrollgruppe ausgemacht werden. Die Kontrollgruppe wies zur Baseline-Messung eine mittlere Herzfrequenz von 71 Schlägen/Minute, die Beta-Blocker-Gruppe eine Herzfrequenz von 72 Schlägen/Minute auf. Auch bei genauerer Betrachtung der zwei Beta-Blocker-Subgruppen ergaben sich keine Differenzen. Dies lässt vermuten, dass die Auswahl der Patienten eher anhand von Hypertonien anstatt der Tachykardien stattfand. Dies ist ein Ansatzpunkt für Folgestudien. Es stellt sich die Frage, ob die kardiovaskulären Patienten mit primär eingeschränkter HRV ($TP < 500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$), die vor der Narkoseeinleitung lediglich tachykard sind, ebenfalls von einer kurzfristigen intravenösen Beta-Blocker-Therapie profitieren und es nicht etwa zu einer Destabilisierung der hämodynamischen Regulation kommt.

4.2.1 HF der HRV

Bereits viele internationale Studien haben sich mit den einzelnen Parametern der HRV beschäftigt. Zur Interpretation der HF besteht Übereinstimmung. Einige Studien konnten zeigen, dass die HF die parasympathische Aktivität des ANS widerspiegelt [57, 58]. Bei den Patienten der Kontrollgruppe zeigte der parasympathische Anteil der TP nach Narkoseeinleitung die Tendenz zum Anstieg. Zur Baseline-Messung war die relative HF der TP in der Beta-Blocker-Gruppe geringer, stieg nach Verabreichen des Medikaments allerdings signifikant an. Hierfür war vermutlich der durch die Beta-Blocker-Gabe verstärkte Einfluss des Parasympathikus verantwortlich. Wir stimmen mit unseren Ergebnissen zur HF mit der Studie von Burger et al. überein [38]. Anhand 23 Patienten, die an einer chronischen stabilen Angina Pectoris litten, und einer Vergleichsgruppe von 12 Patienten konnten sie tagsüber eine Verbesserung aller HRV-Parameter feststellen, allerdings erreichten sie nicht das gleiche Niveau, wie die gesunde Kontroll-Kohorte. Der parasympathische Anteil zeigte eine deutliche Ver-

besserung tags- und nachtsüber durch die Beta-Blocker-Gabe. Eine weitere Studie konnte eine Verbesserung der HF nach Beta-Blocker-Gabe feststellen [39]. 88 Patienten erhielten nach einem akuten Myokardinfarkt 6 Wochen lang den Beta-Blocker Propranolol. Die HF zeigte im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine signifikante Verbesserung. Die Autoren benutzten die HF als starken Prädiktor für das Outcome nach einem Myokardinfarkt. In unserer Arbeit konnten wir trotz der kürzeren Behandlungsdauer ähnliche Verbesserungen der HF ausmachen.

4.2.2 LF der HRV

Die Bedeutung der LF wird kontrovers diskutiert und mehrere Untersuchungen wiesen unterschiedliche Ergebnisse auf. So wird vermutet, dass die LF von beiden Ästen des ANS beeinflusst wird. Einige Autoren gehen von einem dominierenden Einfluss des Sympathikus, andere vom Parasympathikus aus. Hopf et al. stellten in ihrer Studie dar, dass die LF kein spezifischer Marker der sympathischen Modulation ist, da sie keine signifikanten Änderungen bei der Epiduralanästhesie feststellen konnten [59]. Allerdings ist bei diesen Ergebnissen zu beachten, dass sie Folgen aus dem Kipptischversuch, bei dem es zum Herzfrequenzanstieg, entsprechend einer inkompletten Blockade des Sympathikus kam, nicht berücksichtigten. Dadurch konnte nicht mit einem Abfall der LF gerechnet werden. Auch die aktuellere Studie von Kawase et al. aus Japan konnte keinen Zusammenhang zwischen LF und Sympathikus herstellen [60]. Sie untersuchten die LF der HRV anhand von neun Hunden in Narkose durch Herbeiführen eines hämorrhagischen Schocks. Der große Blutverlust führte zu keiner Veränderung des Parameters. Die darauf folgende Inhalation mit Isofluran, ein volatiles Anästhetikum führte jedoch zu einem signifikanten Abfall der LF. Im weiteren Verlauf der Studie stieg die LF wieder signifikant an, nachdem die Zufuhr von Isofluran unterbrochen und das vorher entnommene Blut retransfundiert wurde. Im Gegensatz zu diesen Resultaten konnten einige Studien eine Beziehung zwischen dem Niedrigfrequenzbereich und dem Sympathikus herstellen. Pagani et al. erlangten mit ihrer Untersuchung sehr direkte Informationen [61]. Sie untersuchten die Rolle der kardialen sympathischen Nerven bei wachen Hunden vor und nach bilateraler Entfernung der Ganglia stellata. Der zuvor experimentell herbeigeführte sympathovagale-reflektorische Anstieg führte auch zu einer Zunahme der LF. Dieses war nach der Sympathektomie nicht mehr auslösbar. Die Autoren schlussfolgerten also, dass die LF die periphere sympathische Aktivität widerspiegelt. Ebenfalls führte durch

eine Spinal- oder Epiduralanästhesie ausgelöste Sympathikolyse in verschiedenen Studien zu einer Depression der LF [62, 63]. Auch Untersuchungen der Kieler Arbeitsgruppe konnten den Zusammenhang zwischen der LF und sympathischer Aktivität bestätigen [64-66].

In unserer Untersuchung verhielt sich der relative Anteil der LF an der TP spiegelverkehrt zum Verlauf des relativen Anteils der HF an der TP. Die relative LF der TP zeigte bei Patienten der Kontrollgruppe die Tendenz, nach Induktion der Allgemeinanästhesie zu sinken. Zur Baseline-Messung war der Parameter bei der Beta-Blocker-Gruppe größer, fiel allerdings nach Beta-Blocker-Gabe signifikant ab. Damit erreichten die Patienten eine bessere Ausgangslage vor Anästhesieeinleitung. Die LF kann zwar nicht eindeutig einem autonomen System zugeordnet werden, allerdings zeigte die Studie von Hayano et al. [29], dass eine Erhöhung der LF zu einem gesteigerten Risiko für Herzinfarkte führt. Sie untersuchten die HRV-Parameter an 250 Patienten mit koronarer Gefäßerkrankung, die sich einer elektiven Koronarangiographie unterziehen mussten. Während sich die HF nicht als Prädiktor für Myokardinfarkte eignete, konnten sie feststellen, dass Patienten mit erhöhter LF ein hohes Risiko haben, einen kardialen Tod zu erleiden.

4.2.3 VLF der HRV

Übereinstimmende Ergebnisse finden sich in Studien zum sehr niedrigen Power Frequenzbereich (VLF) [67, 68]. Die VLF gilt als Indikator für die Temperaturregulation, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System sowie die autonome sympathische Aktivität. Sie spiegelt daher vor allem die langfristigen Regulationsmechanismen wider. Dementsprechend ließen sich in unserer Untersuchung für diesen Parameter keine signifikanten Unterschiede in den Kurzzeitanalysen der HRV ausmachen.

4.3 Limitationen

Es gilt zu bedenken, dass für diese Studie mit 120 Patienten eine relativ kleine Kohorte untersucht wurde. Allerdings ist es gelungen, zwei sehr homogene Gruppen zusammenzustellen. Die Patienten mussten alle eine kardiale Operation erhalten, und es gab zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Demographik. Die große Spannweite in der Hämodynamik könnte allerdings zu ungenauen Ergebnissen geführt haben. Eine

Einschränkung dieser Untersuchung ist, dass die HRV-Spektralanalyse artefaktanfällig ist. Von entscheidendem Einfluss für die Auswertung der Rohdaten sind daher ein genaues Erkennen der Artefakte und deren Eliminierung. Sehr hilfreich war es, dass mit der uns zur Verfügung stehenden Software die Artefakte sowohl computergestützt als auch manuell herausgefiltert werden konnten. Zusätzlich kann die HRV-Messung durch Ableitungsprobleme des EKG-Signals erschwert werden. Adipositas, elektrostatische Störfelder und Bewegungen des Patienten können die Anwendung beeinträchtigen.

Zu der ausgewählten Patientenkohorte gibt es zu berücksichtigen, dass eine HRV-Auswertung nur bei Patienten mit einem Sinusrhythmus im EKG möglich ist. Das bedeutet, dass sämtliche Patienten mit Herzrhythmusstörungen ausgeschlossen werden mussten. Mit zunehmendem Alter nehmen Rhythmusstörungen zu. Bei über 60jährigen betrifft Vorhofflimmern bis zu 5 % der Patienten [69]. Da dieses Vorhofflimmern allerdings häufig nur intermittierend ist, kann es aus mehr minütigen Messungen herausgerechnet werden und schränkt somit die breite Verwendbarkeit der HRV-Analyse kaum ein. Auch Patienten mit Kontraindikationen gegen Beta-Blocker wurden ausgeschlossen. Dazu zählen Patienten mit Asthma bronchiale, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung und akuter Herzinsuffizienz.

5 Zusammenfassung

Es ist Standard, kardiovaskuläre Risikopatienten dauerhaft mit einem oralen, langwirksamen Beta-Blocker zu behandeln. Durch die chronische Therapie konnte die Lebenserwartung dieser schwer kranken Patienten signifikant verlängert und die Zahl der kardialen Ereignisse reduziert werden. In der perioperativen Phase kam es zudem bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen, die einen Beta-Blocker regelmäßig einnahmen, zu einer niedrigeren Rate von Herzinfarkten und kardialbedingtem Tod. Eine kurzfristige Therapie mit einem Beta-Blocker, das heißt ein Neubeginn vor einer großen Operation, führte jedoch zu einer Verschlechterung des Gesamt-Outcomes der Patienten. Dieses wurde auf eine erhöhte Rate von perioperativen Hypotonien und Bradykardien zurückgeführt. Nun haben kardiale Risikopatienten ein hohes Risiko, eine Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen zu erleiden. Sie sind häufig vor Beginn der Anästhesie hyperten und tachykard und zeigen nach Narkoseeinleitung nicht selten eine Hypotonie oder Bradykardie. Es ist wichtig, diese Schwankungen zu kontrollieren, um mögliche Folgen wie einen Myokardinfarkt zu vermeiden.

Das autonome Nervensystem reguliert maßgeblich die verschiedenen Organfunktionen, hauptsächlich die Hämodynamik und trägt entscheidend zur Homöostase bei. Insbesondere kardiovaskuläre Risikopatienten haben eine eingeschränkte autonome Regulation, die sich durch eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität, kurz HRV, widerspiegelt. Diese eingeschränkte Regulation kann durch chronische Beta-Blocker-Therapie positiv beeinflusst werden.

In dieser Untersuchung wurden kardiochirurgische Patienten eingeschlossen, die häufig vor Narkoseeinleitung durch einen Hypertonus oder eine Tachykardie auffallen. Zur Behandlung dieser Kreislaufstörung wurden kurzwirksame Beta-Blocker intravenös verabreicht. Ziel unserer Studie war es, die Veränderungen der Hämodynamik und der autonomen Regulation unter dieser kurzfristigen Beta-Blocker-Therapie zu ermitteln und solche Patienten zu identifizieren, die auch von einer kurzfristigen Therapie profitieren.

In einer klinischen, prospektiven Beobachtungsstudie wurden 120 Patienten eingeschlossen, die sich einer geplanten Herz-Operation unterziehen mußten. Das Patientenkollektiv wurde in eine Beta-Blocker- (n=60) und eine Kontrollgruppe (n=60) unterteilt. Patienten mit Hypertonien und/oder Tachykardien unmittelbar vor der Narkoseeinleitung wurden mit einem Beta-Blocker therapiert. Die Veränderungen der autonomen Regulation wurden mittels Ana-

lyse der Herzfrequenzvariabilität vor Narkoseeinleitung und nach Intervention ermittelt. Eine weitere Messung erfolgte bei allen Patienten nach Einleitung der Vollnarkose. Im Anschluss an die standardisierte Narkoseeinleitung wurde die Inzidenz einer Hypotonie oder Bradykardie erfasst.

Wir kamen zu folgenden eindeutigen Ergebnissen:

1. Patienten mit Hypertonus haben eine signifikant niedrigere Total Power der HRV im Vergleich zu normotonen Patienten. Dies wird durch eine deprimierte autonome Regulation widerspiegelt. So betrug zum Zeitpunkt der Baseline-Messung bei den hypertonen Patienten die mediane Total Power nur $1067 \cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$ (max/min: 3526/148) im Unterschied zu einer signifikant höheren Total Power von $1359 \cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$ der Vergleichsgruppe (max/min: 5466/430).
2. Eine kurzfristige intravenöse Beta-Blocker-Therapie zur Behandlung des Hypertonus normalisiert nicht nur die Hämodynamik sondern führt auch zu einem signifikanten Anstieg der TP der HRV im Sinne einer Normalisierung der autonomen Regulation. Der mittlere MAD der Beta-Blocker-Gruppe konnte von 112 mmHg während der Baseline-Messung auf 91 mmHg (MAD_{max}), beziehungsweise 56 mmHg (MAD_{min}) erfolgreich abgesenkt werden. Ebenfalls konnte die TP der Patienten der Interventionsgruppe folgendermaßen mit Hilfe der Medikamentengabe signifikant von $1067 \cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$ auf $1504 \cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$ (max/min: 10212/17) erhöht werden. Die vorher hypertonen Patienten erlangten also eine höhere TP als die normotonen Patienten ($\text{TP} = 1359 \cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$) vor Einleitung der Anästhesie.
3. Werden hypertone Patienten nach ihrer Ausgangs-TP der HRV in zwei Gruppen unterteilt, wobei ein Grenzwert von $500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$ basierend auf Voruntersuchungen festgelegt wurde, so profitieren die Patienten mit niedriger TP der HRV am meisten von der Beta-Blocker-Therapie. Ihre sehr niedrige Baseline-TP, $33 \cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$ (max/min: 455/3) konnte zwar nicht signifikant, aber immerhin auf $345 \cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$ (max:min: 5569/18) verbessert werden. Zusätzlich zeigten sie eine geringere Inzidenz von Hypotonien nach standardisierter Narkoseeinleitung. Dementsprechend erlitten nur 19 der 30 Patienten in der Gruppe mit einer niedrigeren Baseline-TP eine Hypotonie, im Gegensatz zu 26 von 30 Patienten der Gruppe TP_{high} .

4. Bei hypertonen Patienten mit primär normaler autonomer Regulation (Baseline-TP $\geq 500 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$) führte die Beta-Blocker-Behandlung zu keiner weiteren signifikanten Verbesserung der autonomen Regulation. Die mediane Baseline-TP stieg leicht von $749 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$ (max/min: 1857/501) auf $1240 \cdot 10^3 \text{ ms}^2\text{Hz}^{-1}$ (max/min: 5432/38) nach der Medikamentengabe an. Die Blockade der sympathischen Aktivität erhöhte bei diesen Patienten allerdings die Inzidenz einer Hypotonie. 26 von den 30 Patienten wurden durch eine Hypotonie beeinträchtigt.

Mit unserer Arbeit konnten wir Patienten, die eine Verbesserung der autonomen Regulation durch eine kurzfristige Beta-Blocker-Therapie zeigen, identifizieren. Damit konnten wir zeigen, dass die Veränderungen der autonomen Regulation, wie sie unter chronischer Einnahme beschrieben sind, auch bei kurzfristiger Gabe existieren. Diese Patienten profitierten dreifach von der intravenösen Therapie vor Narkoseeinleitung: erstens konnte die Aktivität des autonomen Nervensystems positiv beeinflusst werden, zweitens verbesserte sich die hämodynamische Ausgangssituation vor Einleitung der Anästhesie und drittens konnte eine Hypotonie als Nebenwirkung der antihypertensiven Therapie verhindert werden.

Für die klinische Anwendung bedeutet dies, dass eine einfache HRV-Analyse eine wertvolle Entscheidungshilfe für den Beginn einer perioperativen Beta-Blocker-Therapie sein kann und damit Patienten gezielt vor hämodynamischen Ereignissen bewahrt werden können.

6 Literaturverzeichnis

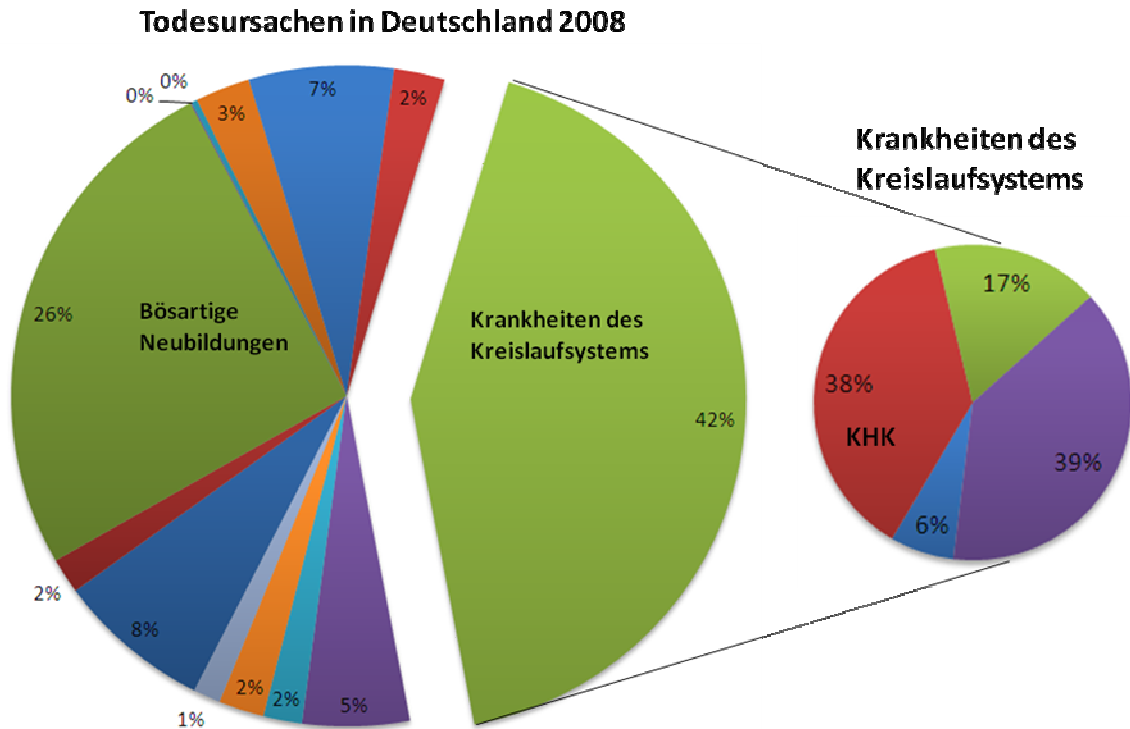
1. *Todesursachen in Deutschland 2008*, ed. S. Bundesamt. Vol. 12. 2010, Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.
2. Bottiger, B.W. and E. Martin, [Prevention of perioperative myocardial ischemia--an update]. *Anaesthesist*, 2000. **49**(3): p. 174-86.
3. Priebe, H.J., *Perioperative myocardial infarction--aetiology and prevention*. *Br J Anaesth*, 2005. **95**(1): p. 3-19.
4. Adesanya, A.O., et al., *Management of perioperative myocardial infarction in noncardiac surgical patients*. *Chest*, 2006. **130**(2): p. 584-96.
5. Hughes, G.C., et al., *Perioperative morbidity and mortality after transmyocardial laser revascularization: incidence and risk factors for adverse events*. *J Am Coll Cardiol*, 1999. **33**(4): p. 1021-6.
6. Posner, K.L., G.A. Van Norman, and V. Chan, *Adverse cardiac outcomes after noncardiac surgery in patients with prior percutaneous transluminal coronary angioplasty*. *Anesth Analg*, 1999. **89**(3): p. 553-60.
7. Nalysnyk, L., et al., *Adverse events in coronary artery bypass graft (CABG) trials: a systematic review and analysis*. *Heart*, 2003. **89**(7): p. 767-72.
8. Herdegen, T., *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*, ed. 1. Vol. 1. 2008, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 576.
9. Devereaux, P.J., et al., *Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2008. **371**(9627): p. 1839-47.
10. London, M.J., et al., *Perioperative beta-adrenergic receptor blockade: physiologic foundations and clinical controversies*. *Anesthesiology*, 2004. **100**(1): p. 170-5.
11. Mangano, D.T., et al., *Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group*. *N Engl J Med*, 1996. **335**(23): p. 1713-20.
12. Fleisher, L.A., et al., *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) Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **50**(17): p. 1707-32.
13. Wikstrand, J., et al., *Antiatherosclerotic effects of beta-blockers*. *Am J Cardiol*, 2003. **91**(12A): p. 25H-29H.
14. Belardinelli, R., *Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy*. *Rev Port Cardiol*, 2000. **19 Suppl 5**: p. V35-9.
15. Danton, N., et al., [Perioperative heart rate in patients taking beta-blockers: reality and efficiency of the treatment]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2007. **26**(9): p. 769-73.
16. Biccard, B.M., J.W. Sear, and P. Foex, *Acute peri-operative beta blockade in intermediate-risk patients*. *Anaesthesia*, 2006. **61**(10): p. 924-31.
17. *Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery*. *American College of Physicians*. *Ann Intern Med*, 1997. **127**(4): p. 309-12.

18. Bygrave, C. and C.M. Harper, *Acute peri-operative beta blockade in intermediate-risk patients*. *Anaesthesia*, 2007. **62**(2): p. 195.
19. Poldermans, D., et al., *The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery*. *Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group*. *N Engl J Med*, 1999. **341**(24): p. 1789-94.
20. ten Broecke, P.W., et al., *Effect of preoperative beta-blockade on perioperative mortality in coronary surgery*. *Br J Anaesth*, 2003. **90**(1): p. 27-31.
21. Bangalore, S., et al., *Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis*. *Lancet*, 2008. **372**(9654): p. 1962-76.
22. Sear, J.W., et al., *Perioperative beta-blockade, 2008: what does POISE tell us, and was our earlier caution justified?* *Br J Anaesth*, 2008. **101**(2): p. 135-8.
23. Fleisher, L.A. and D. Poldermans, *Perioperative beta blockade: where do we go from here?* *Lancet*, 2008. **371**(9627): p. 1813-4.
24. Graber, M.A., R.J. Dachs, and A. Darby-Stewart, *Beta blockers and noncardiac surgery: why the POISE study alone should not change your practice*. *Am Fam Physician*. **81**(6): p. 717.
25. Adibi, P., *POISE trial quality control*. *Lancet*, 2008. **372**(9644): p. 1147.
26. Reich, D.L., et al., *Intraoperative tachycardia and hypertension are independently associated with adverse outcome in noncardiac surgery of long duration*. *Anesth Analg*, 2002. **95**(2): p. 273-7, table of contents.
27. Cullen, D.J., et al., *Effect of pulse oximetry, age, and ASA physical status on the frequency of patients admitted unexpectedly to a postoperative intensive care unit and the severity of their anaesthesia-related complications*. *Anesth Analg*, 1992. **74**(2): p. 181-8.
28. Huikuri, H.V., et al., *Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction*. *Circulation*, 2000. **101**(1): p. 47-53.
29. Hayano, J., et al., *Postural response of low-frequency component of heart rate variability is an increased risk for mortality in patients with coronary artery disease*. *Chest*, 2001. **120**(6): p. 1942-52.
30. Hanss, R., et al., *Use of heart rate variability analysis to determine the risk of cardiac ischaemia in high-risk patients undergoing general anaesthesia*. *Anaesthesia*, 2008. **63**(11): p. 1167-73.
31. Hanss, R., et al., *Does heart rate variability predict hypotension and bradycardia after induction of general anaesthesia in high risk cardiovascular patients?* *Anaesthesia*, 2008. **63**(2): p. 129-35.
32. Huikuri, H.V., *Heart rate variability in coronary artery disease*. *J Intern Med*, 1995. **237**(4): p. 349-57.
33. Malpas, S.C. and T.J. Maling, *Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes*. *Diabetes*, 1990. **39**(10): p. 1177-81.
34. Goeschen, K., *Fetal monitoring by combined CTG and FBA*. *J Perinat Med*, 1996. **24**(1): p. 37-41.
35. Fan, S.Z., Y.J. Cheng, and C.C. Liu, *Heart rate variability--a useful non-invasive tool in anaesthesia*. *Acta Anaesthesiol Sin*, 1994. **32**(1): p. 51-6.
36. Maranets, I. and Z.N. Kain, *Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements*. *Anesth Analg*, 1999. **89**(6): p. 1346-51.
37. Poldermans, D. and E. Boersma, *Beta-blocker therapy in noncardiac surgery*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(4): p. 412-4.
38. Burger, A.J. and M. Kamalesh, *Effect of beta-adrenergic blocker therapy on the circadian rhythm of heart rate variability in patients with chronic stable angina pectoris*. *Am J Cardiol*, 1999. **83**(4): p. 596-8, A8.

39. Lampert, R., et al., *Effects of propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction and relation to outcome in the Beta-Blocker Heart Attack Trial*. Am J Cardiol, 2003. **91**(2): p. 137-42.
40. Wennerblom, B., et al., *Circadian variation of heart rate variability and the rate of autonomic change in the morning hours in healthy subjects and angina patients*. Int J Cardiol, 2001. **79**(1): p. 61-9.
41. Whitworth, J.A., *2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension*. J Hypertens, 2003. **21**(11): p. 1983-92.
42. Lee, T.H., et al., *Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery*. Circulation, 1999. **100**(10): p. 1043-9.
43. Ibanez, B., et al., *The cardioprotection granted by metoprolol is restricted to its administration prior to coronary reperfusion*. Int J Cardiol, 2009.
44. de Figueiredo Neto, J.A., C. Mady, and C. Grupi, *Effects of metoprolol tartrate therapy in patients with heart failure*. Arq Bras Cardiol, 2006. **87**(3): p. 329-35.
45. *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 1043-65.
46. Löllgen, H., *Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik – Herzfrequenzvariabilität*. Dtsch Arztebl, 1999. **96**(31-32): p. 2029-.
47. Paris, A., et al., *[Heart rate variability in anaesthesia]*. Anaesthesiol Reanim, 2001. **26**(3): p. 60-9.
48. Russ, M., et al., *Different treatment options in chronic coronary artery disease: when is it the time for medical treatment, percutaneous coronary intervention or aortocoronary bypass surgery?* Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(15): p. 253-61.
49. Zaugg, M., et al., *Adrenergic receptor genotype but not perioperative bisoprolol therapy may determine cardiovascular outcome in at-risk patients undergoing surgery with spinal block: the Swiss Beta Blocker in Spinal Anesthesia (BBSA) study: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial with 1-year follow-up*. Anesthesiology, 2007. **107**(1): p. 33-44.
50. Dunkelgrun, M., et al., *Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV)*. Ann Surg, 2009. **249**(6): p. 921-6.
51. Poldermans, D., et al., *A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(17): p. 1763-9.
52. Malik, M., *Heart rate variability*. Curr Opin Cardiol, 1998. **13**(1): p. 36-44.
53. Malliani, A., M. Pagani, and F. Lombardi, *Physiology and clinical implications of variability of cardiovascular parameters with focus on heart rate and blood pressure*. Am J Cardiol, 1994. **73**(10): p. 3C-9C.
54. Monk, T.G., et al., *Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery*. Anesth Analg, 2005. **100**(1): p. 4-10.
55. Kleinerman, J., S.M. Sancetta, and D.B. Hackel, *Effects of high spinal anesthesia on cerebral circulation and metabolism in man*. J Clin Invest, 1958. **37**(2): p. 285-93.
56. Reich, D.L., et al., *Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery*. Anesth Analg, 1999. **89**(4): p. 814-22.
57. Hagerman, I., et al., *Chaos-related deterministic regulation of heart rate variability in time- and frequency domains: effects of autonomic blockade and exercise*. Cardiovasc Res, 1996. **31**(3): p. 410-8.
58. Randall, D.C., et al., *SA nodal parasympathectomy delineates autonomic control of heart rate power spectrum*. Am J Physiol, 1991. **260**(3 Pt 2): p. H985-8.
59. Hopf, H.B., et al., *Low-frequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation*. Anesthesiology, 1995. **82**(3): p. 609-19.

60. Kawase, M., et al., *Heart rate variability and arterial blood pressure variability show different characteristic changes during hemorrhage in isoflurane-anesthetized, mechanically ventilated dogs*. *Anesth Analg*, 2002. **94**(1): p. 16-21, table of contents.
61. Pagani, M., et al., *Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog*. *Circ Res*, 1986. **59**(2): p. 178-93.
62. Hopf, H.B., R. Schlaghecke, and J. Peters, *Sympathetic neural blockade by thoracic epidural anesthesia suppresses renin release in response to arterial hypotension*. *Anesthesiology*, 1994. **80**(5): p. 992-9; discussion 27A-28A.
63. Kimura, T., et al., *Autonomic imbalance of the heart during total spinal anesthesia evaluated by spectral analysis of heart rate variability*. *Anesthesiology*, 1994. **80**(3): p. 694-8.
64. Hanss, R., et al., *Heart rate variability-guided prophylactic treatment of severe hypotension after subarachnoid block for elective cesarean delivery*. *Anesthesiology*, 2006. **104**(4): p. 635-43.
65. Hanss, R., et al., *Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia for elective cesarean delivery*. *Anesthesiology*, 2005. **102**(6): p. 1086-93.
66. Hanss, R., et al., *Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia*. *Anesthesiology*, 2006. **104**(3): p. 537-45.
67. Taylor, J.A., et al., *Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans*. *Circulation*, 1998. **98**(6): p. 547-55.
68. Bonaduce, D., et al., *Effects of converting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction*. *Circulation*, 1994. **90**(1): p. 108-13.
69. Herold, *Innere Medizin*. 2009, Köln. 860.:p.270

7 Anhang



Todesursachen in Deutschland 2008

- Zerebrovaskuläre Krankheiten
- Bösartige Neubildungen (BN)
- KH d. Blutes, blutbild. Org., best. Störungen
- Krankheiten des Atmungssystems
- Krankheiten des Kreislaufsystems
- Krankheiten der Leber
- andere
- Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten
- Gutartige Neubildungen
- Diabetes mellitus
- Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillare
- Krankheiten des Verdauungssystems
- Krankheiten des Urogenitalsystems

Krankheiten des Kreislaufsystems

- Hypertonie (Hochdruckkrankheit)
- Ischämische Herzkrankheiten
- Akuter oder rezidivierender Myokardinfarkt
- Sonstige Formen der Herzkrankheit

Abbildung A.1: Todesursachen in Deutschland 2008, Daten vom Statistischen Bundesamt [1]

	MAD [mmHg]	HR [BPM]
Kontrolle Baseline	94 ± 6,86 #	71,46 ± 10,88
Kontrolle InduktionMax	90,87 ± 9,95	67,6 ± 15,3
Kontrolle InduktionMin	58,08 ± 9,45	49,37 ± 12,17
Beta-Blocker Baseline	112,35 ± 11,39 #	72,29 ± 12,01
Beta-Blocker InduktionMax	90,92 ± 12,11	67,65 ± 10,75
Beta-Blocker InduktionMin	55,85 ± 10,11	45,48 ± 10,05

Tabelle A1: Hämodynamische Parameter der Kontroll- und Beta-Blocker-Gruppe. MAD: Mittlerer arterieller Blutdruck, HR: Herzfrequenz. Angegeben sind Median ± Standardabweichungen. #: signifikanter Unterschied mit $p < 0,05$.

	MAD [mmHg]
TP_{low} Baseline	113 ± 9,34
TP_{low} InduktionMax	91,53 ± 11,36 #
TP_{low} InduktionMin	58,56 ± 11,88 #
TP_{high} Baseline	114,08 ± 13,51
TP_{high} InduktionMax	82,21 ± 12,97 #
TP_{high} InduktionMin	49,41 ± 8,58 #

Tabelle A2: Mittlerer arterieller Blutdruck der Beta-Blocker-Gruppe. Die Daten sind als Median ± Standardabweichungen dargestellt. TP_{low}: Baseline-TP < 500·10³ ms²Hz⁻¹, TP_{high}: Baseline-TP ≥ 500·10³ ms²Hz⁻¹. #: p < 0,05.

	TP [$\cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$]	LF [%]	HF [%]
Kontrolle Baseline	1359 (5466/430) +	42,2 (73,6/10,3)	19,85 (71,2/3,5)
Kontrolle Induktion	1160 (45787/22)	38,3 (72,1/10)	27,45 (70,5/21,3)
Beta-Blocker Baseline	1066 (3526/148) + #	64,2 (94,3/12,5) #	19,1 (95,8/2,7) #
Beta-Blocker nach BB	1503 (10212/172) #	39,5 (90,5/8,9) #	24,6 (75/2,7) #

Tabelle A3: HRV-Parameter der Kontroll- und Beta-Blocker-Gruppe. Die Werte sind als Median (Range) angegeben. #: p < 0,05, +: p < 0,05.

	TP [$\cdot 10^3 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$]
TP_{low} Baseline	33 (455/3) #
TP_{low} nach BB	345 (5569/18)
TP_{high} Baseline	749 (1857/501) #
TP_{high} nach BB	1240 (5432/38)

Tabelle A4: Total Power der Beta-Blocker-Gruppe. Dargestellt sind Median (Range). #: signifikanter Unterschied ($p < 0,05$)

8 Danksagung

Die Dissertation wurde an der Klinik für Anästhesie der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel durchgeführt.

Hiermit möchte ich allen danken, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Als erstes möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Hanß für die raschen Rückmeldungen und die fachliche Bewertung meiner Arbeit danken.

Ebenfalls bedanke ich mich für die hilfreiche Unterstützung der ärztlichen Abteilungen der Anästhesie und Kardiologie.

Allen Studienteilnehmern bin ich zu großem Dank verpflichtet, ohne die es nie möglich gewesen wäre, diese Studie überhaupt durchzuführen. Jeder einzelne stand gerne zur Verfügung und hat dazu beigetragen, dass wir eine doch beachtliche Menge an Daten zusammentragen konnten.

Für die biometrische Betreuung bedanke ich mich ganz herzlich bei der Abteilung für Statistik und Ökonometrie.

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an meinen Ehemann richten, der mich stets bestärkt hat weiter zu machen. Danke für die vielen kleinen und großen hilfreichen Anmerkungen, Anregungen, Korrekturlesungen, Tipps und Ideen. Er hat mich die ganze Zeit tatkräftig unterstützt und daher widme ich ihm diese Arbeit.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen Eltern, ohne die ein Studium und eine Doktorarbeit niemals möglich geworden wären.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Wiebke Poser, geb. Albrecht

Geburtsdatum: 19.05.1982

Geburtsort: Dormagen

Familienstand: verheiratet / 1 Kind

Schulbildung

1994 - 2002 Heinrich-Heine-Gymnasium Heikendorf

Berufsausbildung

10/1999 Ausbildung zur Schwesternhelferin

04/2003 - 06/2003 Ausbildung zum Rettungssanitäter

04/2004 – 10/2006 Ausbildung zur Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerin

Hochschulausbildung

10/2006 – 10/2008 Studium der Humanmedizin: Vorklinik an der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

seit 10/2008 Klinischer Studienabschnitt an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel