

Prävention perioperativer Myokardischämien – ein Update

Zusammenfassung

Die perioperative kardiale Morbidität und Mortalität bei Patienten mit koronarer Herzkrankung stellt ein individuell und volkswirtschaftlich bedeutsames Gesundheitsproblem dar. Bis zu 30% aller perioperativen Komplikationen und bis zu 50% aller postoperativen Todesfälle sind auf kardiale Ursachen zurückzuführen. Perioperative Myokardischämien, die bei mehr als 40% aller koronaren Risikopatienten im Zusammenhang mit einem nichtchirurgischen Eingriff zu beobachten sind, gelten als dynamische Prädiktoren postoperativer kardialer Komplikationen. Dabei sind insbesondere längerdauernde bzw. mit einer myokardialen Zellschädigung einhergehende Ischämien prognostisch relevant. Treten solche Ischämien auf, so ist die Rate kardialer Komplikationen um bis zu 20fach erhöht. Eine suffiziente Prävention von perioperativen Myokardischämien reduziert die kardiale Komplikationsrate. Entscheidende perioperative Regelgrößen in diesem Zusammenhang sind der Hämatokrit, die Körpertemperatur und die Hämodynamik. Die Wahl des Anästhesieverfahrens scheint insgesamt weniger von Bedeutung zu sein. Dagegen kann der Einsatz antiischämischer Medikamente zu einer weiteren Reduktion der Ischämierate und zu einer Verbesserung des Outcomes bei koronaren Risikopatienten beitragen. Aktuelle Studien zeigen, dass Alpha₂-Agonisten und v.a. Beta-Rezeptorenblocker in diesem Zusammenhang effektiv sind. Eine perioperative Applikation von Beta-Rezeptorenblockern reduziert die postoperative kardiale Komplikationsrate und verbessert das langfristige Outcome nichtchirurgischer koronarer Risikopatienten. Dies gilt in besonderem Maße für Hochrisikopatienten mit präoperativer Belastungsischämie. Als Leitlinie

für die klinische Praxis lässt sich feststellen, dass eine chronisch applizierte antiischämische Medikation auch am Tag der Operation und postoperativ so früh als möglich weitergeführt werden sollte. Bei unbehandelten koronaren Risikopatienten, die dringlich operiert werden müssen, sollte – neben einem erweiterten perioperativen Monitoring – die prophylaktische Applikation eines Beta-Rezeptorenblockers angestrebt werden.

Schlüsselwörter

Koronare Herzkrankung · Perioperative Myokardischämie · Operationsrisiko · Medikamentöse Therapie

In den zivilisierten westlichen Industrienationen leiden zwischen 5 und 7% der Bevölkerung an einer koronaren Herzkrankung. Der Anteil von Patienten mit koronarer Herzkrankung am nichtchirurgischen Krankengut nimmt dabei, nicht zuletzt wegen der zunehmenden Lebenserwartung und der sich ändernden Altersstruktur in der Bevölkerung, ständig zu [8, 43, 44]. Nach Schätzungen, die auf der Extrapolation amerikanischer Daten beruhen, werden beispielsweise in Deutschland von jährlich etwa 8 Millionen nichtchirurgischen Operationen etwa 1 Million bei Patienten mit koronarer Herzkrankung durchgeführt [8]. Die wichtigsten perioperativen kardialen Komplikationen bei diesen Patienten sind die überwiegend klinisch „stumm“ verlaufenden perioperativen Myokard-

ischämien, eine akute Linksherzinsuffizienz, höhergradige Herzrhythmusstörungen, der perioperative Myokardinfarkt sowie der akute postoperative Herztod [3, 17, 20, 27, 29, 43–46, 49, 71, 72, 74, 75]. Mindestens 15.000 Patienten erleiden postoperativ einen Myokardinfarkt und die Letalität liegt hier bei 20–50% [43]. Zudem werden allein in Deutschland jährlich etwa 70.000 koronar revaskularisierende Eingriffe mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt [33, 44]. Die Letalität liegt hier bei bis zu 5%. Zu den Haupttodesursachen zählen ischämische Komplikationen wie Myokardischämien und Myokardinfarkte, aber auch zerebrale Komplikationen und die Sepsis.

Als Determinanten perioperativer kardialer Komplikationen sind seit langem statische Faktoren wie ein vorausgegangener Myokardinfarkt, eine nachgewiesene koronare Herzkrankung, eine Linksherzhypertrophie, ein arterieller Hypertonus, eine bestehende Herzinsuffizienz sowie ein Diabetes mellitus identifiziert [27, 43, 44]. Das perioperative kardiale Risiko eines Patienten wird durch das Vorliegen solcher statischer Determinanten, die in der Regel perioperativ nicht akut modifiziert werden können, signifikant erhöht. Neben diesen klassischen statischen Determinanten wurde in den letzten Jahren in einer ganzen Reihe von klinischen Untersuchungen unterschiedlicher Arbeitsgruppen die pro-

Priv.-Doz. Dr. B.W. Böttiger, D.E.A.A.
Klinik für Anaesthesiologie,
Universitätsklinikum Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg
e-mail: bernd_boettiger@med.uni-heidelberg.de

Prevention of perioperative myocardial ischemia – an update

Abstract

Perioperative cardiac morbidity and mortality are a major health care challenge with important individual as well as economic aspects. Up to 30% of all perioperative complications and up to 50% of all postoperative deaths are related to cardiac causes. Perioperative myocardial ischemia, which occurs in more than 40% of patients with or at risk for coronary artery disease and undergoing noncardiac surgery, represents a dynamic predictor of postoperative cardiac complications. Long-duration myocardial ischemia and ischemic episodes associated with myocardial cell damage are particularly of prognostic relevance. In patients suffering from this type of ischemia, the incidence of adverse cardiac outcome is increased up to 20-fold. Reducing the incidence of perioperative myocardial ischemia is associated with a decrease in adverse cardiac outcome. Important issues related to perioperative myocardial ischemia are hematocrit level, body temperature, and hemodynamic variables. In contrast, the choice of anesthetic agents and techniques appears to be less important. Perioperative administration of anti-ischemic drugs in patients at risk, however, leads to a further decrease in the incidence of myocardial ischemia and to an improvement in patient outcome. Recent studies suggest that α_2 -agonists and particularly beta-adrenoreceptor blocking agents are effective anti-ischemic drugs in the perioperative setting. Perioperative administration of beta-adrenoreceptor blocking agents in coronary risk patients undergoing noncardiac surgery is associated with a reduced rate of postoperative cardiac complications and an improvement in long-term outcome. This is particularly relevant in high risk patients with preoperative stress-induced ischemic episodes. In clinical practice, therefore, chronically administered anti-ischemic drugs should also be administered on the day of surgery and during the postoperative period. In untreated patients with or at risk for coronary artery disease and who have to undergo urgent surgical procedures without the opportunity of preoperative anti-ischemic intervention, perioperative administration of beta-adrenoreceptor blocking agents is mandatory.

Key words

Coronary artery disease · Perioperative myocardial ischemia · Surgery · Patient safety · Drug therapy

gnostische Relevanz perioperativ auftretender Myokardischämien dokumentiert [20, 37, 45, 46, 49, 57, 60, 77]. Diese dynamische Determinante postoperativer kardialer Komplikationen ist insbesondere im Hinblick auf outcome-relevante perioperative Interventionen von Bedeutung. Perioperative Myokardischämien können sowohl durch prophylaktische als auch durch therapeutische Maßnahmen suffizient beeinflusst werden [13, 26, 48, 56, 59, 62, 80, 87].

Perioperative Myokardischämien

Während einer akuten Myokardischämie kommt es in einem bestimmten Bereich des Herzmuskels zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf [8, 43]. Wesentliche Determinanten des myokardialen Sauerstoffangebots sind der Sauerstoffgehalt des Blutes, der koronare Perfusionsdruck, das Ausmaß einer Koronarstenose bzw. der Kollateralenfluss sowie das lokale intrakoronare Verhältnis zwischen Blutgerinnung und endogener Fibrinolyse. Auf der Bedarfsseite sind v.a. die Herzfrequenz, die myokardiale Wandspannung (mit der Vorlast und der Nachlast als wesentlichen Determinanten) und die myokardiale Kontraktilität relevant [8, 43]. Kommt es perioperativ zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf des Herzmuskels distal einer koronaren Stenose oder zu einem Abfall der Durchflußrate durch eine solche Stenose, aus welchen Gründen auch immer, so kann es sein, dass der Herzmuskel distal der Stenose nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird. Hieraus kann ein vorübergehender (Myokardischämie ohne myokardiale Zellschädigung, Funktionsstörung, „stunning“) oder auch ein bleibender Schaden (Myokardischämie mit myokardialer Zellschädigung, Myokardinfarkt) am Herzmuskel entstehen

[8, 43]. Dabei geht man davon aus, dass „stabile“ ischämische Syndrome in der Regel aufgrund eines erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarfs bei einer gleichzeitig vorliegenden fixen Koronarstenose bzw. koronaren Plaques auftreten. Sog. „instabile“ Syndrome entstehen wahrscheinlich eher durch eine Ruptur koronarer Plaques mit lokaler Thrombose und Vasokonstriktion, wobei lokale entzündliche Prozesse als mögliche Kofaktoren angesehen werden.

Myokardischämien treten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung natürlich auch im normalen Alltag auf. Dennoch kommt es in der perioperativen Situation weitaus häufiger zu schweren Ischämien [10, 20, 37, 49, 51, 87]. Als wesentliche Ursache hierfür wird der sog. „Postaggressionsstoffwechsel“ mit aufgrund von Schmerz, psychischem Stress und Auskühlung der Patienten deutlich erhöhten Kortisol- und Katecholaminspiegeln diskutiert. Erhöhte Katecholaminspiegel können sowohl eine Tachykardie und eine hypertone Reaktion auslösen als auch direkt eine Koronarkonstriktion verursachen und die Thrombozytenaggregation verstärken. Darüber hinaus sind perioperativ Blutverluste und Anämie sowie eine bisweilen inadäquate Hämodynamik ursächlich relevant [8, 43, 44]. Hier setzen Prävention und Therapie perioperativer Myokardischämien an (s. Abb. 1 und Tabelle 1).

Perioperative Myokardischämien als Determinanten postoperativer kardialer Komplikationen

Zur prognostischen Relevanz perioperativer Myokardischämien liegen eine ganze Reihe von klinischen Untersuchungen vor [20, 37, 45, 46, 48, 49, 60, 61, 68, 70, 87]. In einer grundlegenden Studie untersuchten Mangano et al. 474 Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung bzw. mit Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung [46]. Neben anamnestischen, klinischen, laborchemischen und physiologischen Parametern wurden die Inzidenz perioperativer Myokardischämien (mittels kontinuierlichem Holter-Monitoring) und die Inzidenz postoperativer kardialer Komplikationen analysiert. Insgesamt fanden sich bei 18% aller Patienten postoperative kardiale Komplikationen wie Herzinsuffizienz,

Verbesserung der myokardialen Sauerstoffbalance

Sauerstoffangebot

- koronarer Blutfluss ↑
- O₂-Gehalt des Blutes ↑

Sauerstoffbedarf

- Herzfrequenz ↓
- Kontraktilität ↓
- Wandspannung ↓
(Preload / Afterload)

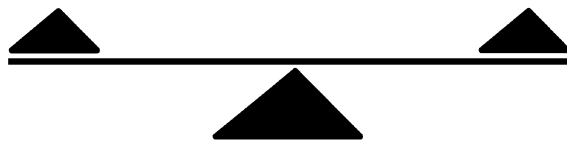


Abb. 1 ▲ Die Verbesserung der myokardialen Sauerstoffbalance ist durch eine Erhöhung des Sauerstoffangebots oder durch eine Verminderung des Sauerstoffbedarfs möglich. Auf der Angebotsseite können der koronare Blutfluss und der Sauerstoffgehalt des Blutes erhöht werden. Eine Stressreduktion durch Verminderung von Herzfrequenz, Kontraktilität und myokardialer Wandspannung senkt den Sauerstoffbedarf

instabile Angina pectoris, ventrikuläre Tachykardie, Myokardinfarkt oder akuter Herztod. Gleichzeitig wurde unmittelbar postoperativ eine erhöhte Rate von Myokardischämien detektiert. Myokardischämien waren präoperativ bei 20%, intraoperativ bei 25% und postoperativ bei 41% aller untersuchten Patienten zu detektieren [46]. In der Multivarianzanalyse konnten präoperative Herzrhythmusstörungen, eine digitalispflichtige Herzinsuffizienz, ein gefäßchirurgischer Eingriff sowie postoperativ auftretende Myokardischämien als Determinanten postoperativer Komplikationen identifiziert werden. Die alleinige Determinante postoperativer ischämischer kardialer Komplikationen war das Auftreten von Myokardischämien. Traten unmittelbar postoperativ Myokardischämien auf, so war die Wahrscheinlichkeit kurzfristig nachfolgender ischämischer Komplikationen wie instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt oder akuter Herztod um mehr als das 9fache erhöht [46]. Auch im Hinblick auf die Langzeitprognose über 2 Jahre zeigte sich, dass kardiale Komplikationen mehr als doppelt so häufig auftraten, wenn perioperative Myokardischämien detektiert werden konnten. Kam es postoperativ zu einer instabilen Angina pectoris oder zu einem Myokardinfarkt, so stieg die Wahrscheinlichkeit kardialer Komplikationen sogar auf das 20fache an [45, 47, 49].

Dabei sind insbesondere längerdauernde postoperative Myokardischämien

mit kardialen Komplikationen assoziiert [20, 37]. Landesberg et al. beschrieben bei gefäßchirurgischen Patienten eine kumulative postoperative Ischämiedauer von mehr als 2 h als unabhängigen Prädiktor konsekutiver kardialer Komplikationen. Nach dem Auftreten längerdauernder Myokardischämien war die kardiale Komplikationsrate mehr als 20fach erhöht [37]. Auch andere Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass längerdauernde Myokardischämien postoperativen koronaren Komplikationen nahezu immer vorausgingen [20].

Perioperative Myokardischämien und myokardiale Zellschädigung

Bis vor kurzem war nicht bekannt, ob perioperative Myokardischämien auch mit einer myokardialen Zellschädigung einhergehen. Erst die klinische Etablierung sensitiver Testsysteme zur Bestimmung der Blutspiegel kardialer Troponine machte solche Untersuchungen möglich [1, 2, 34]. Troponine sind myokardiale Strukturproteine, die nur nach einer Schädigung der myokardialen Zellmembran freigesetzt werden [1, 2, 34, 35, 40, 41]. In eigenen Untersuchungen an gefäßchirurgischen Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung bzw. prädisponierenden Risikofaktoren sind wir der Frage nachgegangen, ob die im 12-Kanal EKG bzw. im Holter-Monitoring detektierbaren perioperativen Myokardischämien mit einer konsekutiven Freisetzung von kardialem Troponin T und I einhergehen [9, 10]. In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen zeigte sich, dass bei mehr als 40% aller untersuchten Patienten elektrokardiographisch nachweisbare Myokardischämien auftraten. Die schwersten Ischämien waren dabei am Ende des chirurgischen Eingriffs bzw. im Zusammenhang mit der Ausleitung der Narkose zu beobachten und bei einem hohen Prozentsatz der betroffenen Patienten allein durch ein unmittelbar postoperativ durchge-

Tabelle 1

Mögliche Regelgrößen im Zusammenhang mit der Prävention von perioperativen Myokardischämien

- Hämatokrit
- Körpertemperatur
- Wahl des Anästhetikums und des Anästhesieverfahrens
 - Allgemeinanästhesie
 - Regionalanästhesie
 - Kombinationsverfahren
- Hämodynamik
 - Herzfrequenz
 - systemarterieller Blutdruck
- medikamentöse antiischämische Intervention
 - NO-Donatoren
 - Kalziumantagonisten
 - Alpha₂-Agonisten
 - Beta-Rezeptorenblocker
 - Adenosin-regulierende Substanzen
 - gerinnungs- bzw. aggregationshemmende Substanzen
 - antiinflammatorisch wirksame Substanzen

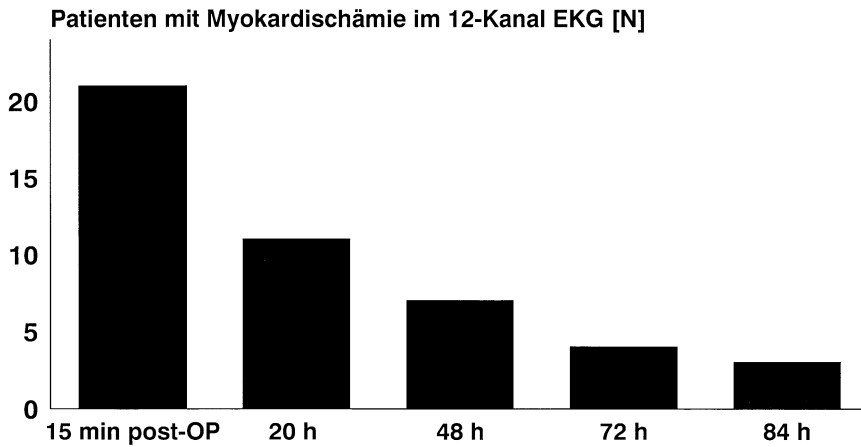


Abb. 2 ▲ Im Rahmen eigener Untersuchungen an gefäßchirurgischen Patienten mit koronarer Herzkrankung bzw. prädisponierenden Risikofaktoren konnte gezeigt werden, dass die im 12-Kanal EKG dokumentierbaren Myokardischämien in einem hohen Prozentsatz unmittelbar postoperativ auftreten [9]. Diese Abbildung gibt die Anzahl der Patienten mit im 12-Kanal EKG erfasster Myokardischämie zu verschiedenen Zeitpunkten postoperativ wieder. Insgesamt konnten bei 24 von 55 Patienten (44%) Myokardischämien im 12-Kanal-EKG diagnostiziert werden. Bei 88% dieser Patienten (21 von 24 Patienten) wurden Myokardischämien in der unmittelbar postoperativen Phase [15 min post-OP) detektiert

führtes 12-Kanal EKG zu detektieren (Abb. 2). Darüber hinaus konnte erstmals gezeigt werden, dass bei mehr als 70% aller Patienten mit elektrokardiographisch dokumentierter Myokardischämie eine konsekutive myokardiale Zellschädigung auftritt. Es fand sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den elektrokardiographisch diagnostizierten Myokardischämien und der Freisetzung kardialer Troponine (Abb. 3). Die Konkordanz zwischen 12-Kanal EKG und kardialem Troponin T bzw. I betrug 85% bzw. 87%, für das kontinuierliche Holter Monitoring lagen diese Werte bei 72% und 66% [9,10]. Ein nichtchirurgischer operativer Eingriff bei koronaren Risikopatienten ist somit mehr als nur ein Belastungstest für das Myokard. Untersuchungen zur prognostischen Relevanz einer perioperativen Freisetzung kardialer Troponine an insgesamt mehr als 1200 nichtchirurgischen Patienten zeigen darüber hinaus, dass ein postoperativ erhöhter Spiegel von kardialem Troponin T mit einem deutlich erhöhten Risiko kardialer Komplikationen assoziiert ist [38, 39, 51]. Dabei muss beachtet werden, dass erhöhte Blutspiegel kardialer Troponine erst 4 bis 8 h nach einer myokardialen Zellschädigung zu detektieren sind [10]. Troponine stehen somit nicht als zusätzliche Parameter im Rahmen einer Früh- bzw. Akutdiagnostik zur Verfügung.

Prävention und Therapie von perioperativen Myokardischämien

Prävention und Therapie von perioperativen Myokardischämien sind wichtige und lohnende Aufgaben des Anästhesisten bzw. perioperativen Mediziners [8, 43, 44]. Neben einer sorgfältigen Anamnese und einer angemessenen Vorbereitung [82] können die Risiken für den Koronarpatienten durch ein adäquates perioperatives Monitoring, durch die Sicherung stabiler

Kreislaufverhältnisse und durch die Gewährleistung eines ausreichenden myokardialen Sauerstoffangebots bzw. durch die Verminderung des Sauerstoffbedarfs reduziert werden (Abb. 1) [8, 44]. Die entscheidenden perioperativen Regelgrößen in diesem Zusammenhang sind der Hämatokrit, die Körpertemperatur, die Hämodynamik, das Anästhesieverfahren und der Einsatz antiischämisch wirksamer Medikamente (Tabelle 1).

Perioperativer Hämatokrit

Im Hinblick auf die Sicherung des myokardialen Sauerstoffangebots ist der Hämatokrit eine entscheidende Größe [55]. Dennoch gibt es nur wenige klinische Daten zum Zusammenhang zwischen Hämatokrit und perioperativen Myokardischämien. Im Rahmen einer Untersuchung an 27 gefäßchirurgischen Patienten, die im Hinblick auf die Inzidenz von perioperativen Myokardischämien und postoperativen kardialen Komplikationen untersucht wurden, war ein durchschnittlicher postoperativer Hämatokrit von weniger als 28 g dl^{-1} innerhalb der ersten 24 h nach einem chirurgischen Eingriff mit einer deutlich erhöhten Rate an kardialen Komplikationen assoziiert [55]. So fanden sich bei 10 von 13 Patienten mit einem durchschnittlichen Hämatokritwert von weniger als 28 g dl^{-1} perioperative Myokardischämien. Im Gegensatz hierzu traten

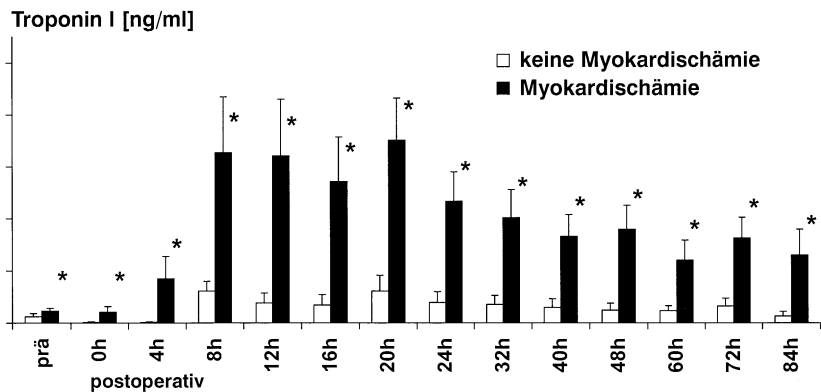


Abb. 3 ▲ Im Rahmen eigener Untersuchungen an gefäßchirurgischen Patienten mit koronarer Herzkrankung bzw. prädisponierenden Risikofaktoren konnte gezeigt werden, dass perioperative Myokardischämien in einem hohen Prozentsatz mit einer konsekutiven Freisetzung kardialer Troponine und damit mit einer myokardialen Zellschädigung assoziiert sind [10]. Dargestellt sind hier die mittleren perioperativen Spiegel des kardialen Troponin I getrennt für Patienten mit ($n=29$) und für Patienten ohne ($n=24$) im kontinuierlichen Holter-Monitoring diagnostizierter Myokardischämie. Die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen waren über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant (* $p < 0,05$ versus Patienten ohne Myokardischämie; prä=12–24 h präoperativ)

Myokardischämien bei höheren Hämatokritwerten nur bei 2 von 14 Patienten auf. Postoperative kardiale Komplikationen wie linksventrikuläre Insuffizienz mit Lungenödem, instabile Angina pectoris und akuter Myokardinfarkt waren nur in der Gruppe mit durchschnittlichen Hämatokritwerten von weniger als 28 g dl^{-1} zu beobachten [55]. Diese Untersuchung unterstreicht somit die gängige Transfusionspraxis bei koronaren Risikopatienten. Ein möglicher zukünftiger klinische Einsatz von künstlichen Sauerstoffträgern als „Blutersatzlösungen“ könnte dabei das hiermit assoziierte Transfusionsrisiko reduzieren.

Körpertemperatur

Bei koronaren Risikopatienten konnte klar gezeigt werden, dass eine erniedrigte postoperative Körpertemperatur mit einer erhöhten Rate an ischämischen kardialen Komplikationen assoziiert ist [21, 22]. Frank et al. fanden unter 100 gefäßchirurgischen Patienten eine deutlich erhöhte Rate von postoperativen Myokardischämien bei den Patienten, bei denen die sublingual gemessene Temperatur unmittelbar postoperativ kleiner als 35°C war [21]. Auch die Inzidenz subjektiver Herzbeschwerden und der Anteil an Patienten mit einer postoperativ erniedrigten arteriellen Sauerstoffsättigung waren in der Gruppe mit erniedrigter postoperativer Temperatur deutlich erhöht. Eine unmittelbar postoperativ sublingual gemessene Temperatur von 35°C besaß dabei die beste Trennschärfe zwischen Patienten mit und Patienten ohne ischämisches kardiales Ereignis [21]. In einer Folgestudie an 300 nichtherzchirurgischen koronaren Risikopatienten konnte gezeigt werden, dass ein aggressives perioperatives Erwärmungsregime zu einer verminderten kardialen Komplikationsrate führt [22]. In der Kontrollgruppe war hier die mittlere postoperative Körperkerntemperatur mit $35,4 \pm 0,1^\circ\text{C}$ signifikant niedriger als in der Therapiegruppe ($36,7 \pm 0,1^\circ\text{C}$). In der Kontrollgruppe waren gleichzeitig sowohl die postoperative kardiale Morbidität (6,3%; versus 1,4% in der Therapiegruppe) als auch die Inzidenz einer ventrikulären Tachykardie (7,9%; versus 2,4% in der Therapiegruppe) signifikant erhöht [22]. Für

die klinische Praxis bedeutet dies, dass bei koronaren Risikopatienten eine aggressive Wärmetherapie und suffiziente Wärmekonservierungsmaßnahmen zur Sicherung der Normothermie besonders indiziert sind.

Einfluß des Anästhesieverfahrens

Bei koronarchirurgischen Patienten konnte gezeigt werden, dass eine prolongierte kontinuierliche postoperative Sufentanilinfusion in Kombination mit künstlicher Beatmung bis zum ersten postoperativen Tag im Vergleich mit einem nur intermittierend durchgeführten Standardanalgesie-Regime bestehend aus Morphin und Midazolam mit einer verminderten Ausprägung postoperativer Myokardischämien assoziiert ist. Ob bei nichtherzchirurgischen Patienten ähnliche Effekte zu beobachten sind, wurde bisher nicht untersucht. Zudem ist ein solches Regime wahrscheinlich nicht effektiv im Hinblick auf einen optimalen Einsatz der verfügbaren Ressourcen.

Untersuchungen zur Relevanz unterschiedlicher Anästhetika im Hinblick auf das perioperative koronare Risiko nichtherzchirurgischer Patienten gibt es praktisch nicht [44, 66]. Einzig im Rahmen einer kleineren Untersuchung an Patienten, die sich einer Endarterektomie der A. carotis unterziehen mußten, fand sich bei einer Anästhesie mit Propofol eine geringere Myokardischämieinzidenz als bei der Verwendung von Isofluran [53]. In jüngster Zeit wieder intensiv diskutiert wird die Frage, ob eine Periduralanästhesie klinisch Vorteile besitzt. Eine Periduralanästhesie reduziert die Vorlast und die Nachlast des Herzens sowie die perioperative adrenerge Stimulation [7]. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass im Vergleich mit einer Allgemeinanästhesie die perioperative Gerinnungsaktivierung abgeschwächt bzw. die endogene Fibrinolyse weniger inhibiert ist [73, 84]. Eine thorakal applizierte Periduralanästhesie kann zudem eine koronare Vasodilatation induzieren. Diese Effekte lassen es als möglich erscheinen, dass eine Periduralanästhesie die Rate perioperativer Myokardischämien reduzieren und das postoperative Outcome von koronaren Risikopatienten verbessern könnte. Ein solcher positiver Effekt konnte jedoch bis-

her in keiner der größeren klinischen Untersuchungen nachgewiesen werden [12]. Es gibt bisher keine klinische Untersuchung an koronaren Risikopatienten die zeigt, dass ein Anästhesieverfahren (Regionalanästhesie versus Allgemeinanästhesie) dem jeweils anderen überlegen ist [12]. Dabei mehren sich die experimentellen Hinweise darauf, dass durch den Einsatz volatiler Anästhetika direkt protektive Effekte bezüglich postischämischer Funktion und Ausmaß des Infarktareals bei myokardialer Ischämie und Reperfusion erzielt werden können. Neben der Beeinflussung des Kalziumstoffwechsels, der Thrombozytenadhäsion und der Leukozyten-Endothelzellinteraktion im Rahmen der myokardialen Reperfusion [30, 31, 36, 65] induzieren volatile Anästhetika darüber hinaus möglicherweise sogar eine Art medikamentöses „Preconditioning“ [6]. Auch eine kombinierte Peridural- und Allgemeinanästhesie zeigt keine positiven Effekte im Hinblick auf eine Reduktion perioperativer Myokardischämien und postoperativer kardialer Komplikationen bei nichtherzchirurgischen koronaren Risikopatienten [4, 14, 24, 84]. Entscheidend im Zusammenhang mit der individuellen Wahl des Anästhesieverfahrens scheint v.a. auch die Sicherung einer adäquaten Hämodynamik und damit einer adäquaten koronaren Perfusion zu sein.

Perioperative Hämodynamik

In Bezug auf das hämodynamische Management von koronaren Risikopatienten ist bekannt, dass eine Tachykardie, die sehr häufig insbesondere im Zusammenhang mit der Ausleitung der Narkose und in der frühen postoperativen Phase zu beobachten ist [9, 50], durch die schnelle Schlagfolge bei gleichzeitig abnehmender Diastolendauer die myokardiale Sauerstoffbalance ungünstig beeinflusst [28, 76]. Zudem kann es in Folge einer Tachykardie zu einer paradoxen Verengung der Koronararterien kommen [54]. Raby et al. konnten zeigen, dass eine perioperative Kontrolle der Herzfrequenz bei koronarkranken Patienten mit präoperativen Myokardischämien die Inzidenz postoperativer Myokardischämien signifikant reduziert [69]. In der Therapiegruppe wurde bis 48 h postoperativ

der Beta-Rezeptorenblocker Esmolol verabreicht, um eine Herzfrequenz 20% unterhalb einer individuell festgelegten ischämischen Schwelle zu gewährleisten. Die Inzidenz postoperativer Myokardischämien lag mit 73% in der Placebogruppe ($n=11$) signifikant höher als in der Therapiegruppe (33%; $n=15$). Eine Tachykardie ist daher immer ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten von Myokardischämien. Auch hypertensive und hypotensive Phasen können bei koronaren Risikopatienten ungünstige Auswirkungen haben [78]. Eine Hypertension erhöht die Nachlast bei gleichzeitig abnehmender subendokardialer Durchblutung, und eine Hypotension ist mit einem verminderten koronaren Perfusionsdruck assoziiert. Aus klinischen Studien gibt es Hinweise darauf, dass bei Patienten, die postoperativ einem Myokardinfarkt entwickelten, intraoperativ neben tachykarden Phasen insbesondere auch hypotensive Phasen auftraten [78]. Die allgemeinen Empfehlungen stimmen heute daher weitgehend darin überein, dass bei diesem Patientengut perioperativ sowohl die Herzfrequenz als auch der Blutdruck in einem Bereich von $\pm 20\%$ der präoperativen Ausgangswerte gehalten werden sollten.

Von besonderer Bedeutung ist, dass mindestens 50 bis 80% aller perioperativen Myokardischämien nicht mit akuten Änderungen von Herzfrequenz oder Blutdruck einhergehen [76, 78, 86]. Die Mehrzahl der Myokardischämien kann daher selbst durch ein perfektes perioperatives hämodynamisches Management nicht verhindert werden. Hier kann der perioperative Einsatz antiischämisch wirksamer Medikamente zu einer weiteren Reduktion der Ischämierate beitragen [8].

Medikamentöse antiischämische Intervention

Durch eine medikamentöse Intervention können v.a. der koronare Blutfluss, die Herzfrequenz, die Kontraktilität und die myokardiale Wandspannung beeinflusst werden. Hierfür stehen NO-Donatoren, Kalziumantagonisten, zentrale Sympathikolytika und Beta-Rezeptorenblocker zur Verfügung [8]. Auch Adenosin-regulierende Substanzen wie Acadesin und Draflazin zeigen gewisse antiischämische Effekte bei ko-

ronarchirurgischen Patienten [42]. Beide Substanzen stehen jedoch für die klinische Anwendung bisher nicht zur Verfügung, und die verfügbaren Daten sind nicht immer einheitlich. Eine medikamentöse Beeinflussung der perioperativen Gerinnungs- bzw. Thrombozytenaktivierung und der Einsatz antiinflammatorisch wirksamer Substanzen im Hinblick auf eine Verminderung der koronaren Komplikationsrate muß zur Zeit als weitgehend ungesicherter Ansatz betrachtet werden [5].

NO-Donatoren

NO-Donatoren wie Nitrate und Molsidomin bewirken eine koronare Vasodilatation, koronare Vasospasmen werden gelöst. Synergistisch wirkt dabei eine verbesserte subendokardiale Perfusion durch Reduktion der ventrikulären Füllungsdrücke aufgrund des venösen Poolings. Dabei senken NO-Donatoren, durch Verminderung der Vor- und in höherer Dosierung auch der Nachlast, den myokardialen Sauerstoffverbrauch um bis zu 30%. Eigentliche Wirksubstanz ist das Stickstoffmonoxid (NO). NO führt an der glatten Gefäßmuskulatur zu einer Aktivierung der cGMP-Synthese und damit indirekt zu einer Relaxation mit Vasodilatation [8].

In einer randomisierten Untersuchung an 45 allgemeinchirurgischen Patienten mit stabiler Angina pectoris führte eine prophylaktische perioperative intravenöse Applikation von $1,0 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ Nitroglycerin im Vergleich mit einer Dosis von nur $0,5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ zu einer signifikanten Verminderung der Anzahl von Patienten mit Myokardischämien [13]. In der Hochdosisgruppe fanden sich bei 17% der Patienten Myokardischämien, im Gegensatz zu 64% in der Gruppe mit der niedrigeren Infusionsrate. Die in der Niedrigdosisgruppe detektierten Ischämien konnten dabei regelmäßig durch Erhöhung der Dosis auf $1,0 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ terminiert werden. Die Erkenntnisse aus klinischen Studien zur perioperativen Ischämieprophylaxe mittels NO-Donatoren sind jedoch nicht einheitlich [15, 83]. So fanden Dodds et al. bei 45 nichttherapeutischen Patienten mit koronarer Herzerkrankung bzw. entsprechenden Risikofaktoren keinen positiven Effekt einer kontinuierlichen

Applikation von $0,9 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ Nitroglycerin [15]. Diese unterschiedlichen Ergebnisse können damit zusammenhängen, dass eine Nitratapplikation bei normalen ventrikulären Füllungsdrücken ein venöses Pooling mit konsekutiver Reflextachykardie induzieren kann. Bei erhöhten ventrikulären Füllungsdrücken induzieren NO-Donatoren dagegen eher eine akute Verbesserung der subendokardialen Perfusion.

NO-Donatoren gelten v.a. aufgrund der unmittelbaren Reduktion der Füllungsdrücke mit sofortiger Verbesserung der subendokardialen Durchblutung auch perioperativ als das Mittel der Wahl bei akuten Myokardischämien, die nicht mit einer Tachykardie assoziiert sind [8]. Darüber hinaus gibt es zumindest indirekte Hinweise dafür, dass eine bis zum Tag der Operation weitergeführte chronische Nitrattherapie zur Reduktion perioperativer Myokardischämien beitragen kann [76]. Eine routinemäßige perioperative intravenöse Applikation von NO-Donatoren erscheint dagegen nicht indiziert.

Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten blockieren die langsamen Kalziumkanäle in der Zellmembran und vermindern so den Kalziumeinstrom. Durch die konsekutive Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur mit peripherer Vasodilatation wird die Nachlast vermindert. Darüber hinaus werden die Koronararterien dilatiert und der myokardiale Kollateralfuß verbessert. Kalziumantagonisten, die nicht der Gruppe der Dihydropyridine angehören (wie z.B. Isoptin und Diltiazem), vermindern zudem Herzfrequenz und myokardiale Kontraktilität. Auf zellulärer Ebene haben Kalziumantagonisten darüber hinaus einen direkt protektiven Effekt bei Ischämie und Reperfusion [8]. Die Gruppe der Dihydropyridine (Nifedipin und verwandte Substanzen) nimmt unter den Kalziumantagonisten eine wichtige Sonderstellung ein. Durch die ausgeprägte Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur kommt es zu einer besonders starken peripheren Vasodilatation. Gleichzeitig wird die myokardiale Kontraktilität nur unwesentlich beeinflusst. Häufig ist eine Applikation von Dihydropyridinen daher von einer Reflexta-

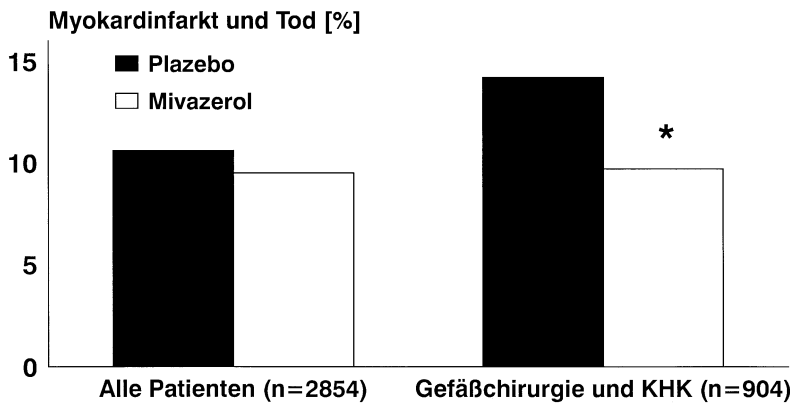


Abb. 4 ▲ Eine multizentrische Outcomestudie zum Effekt einer perioperativen Applikation des neueren Alpha₂-Agonisten Mivazerol bei nichtherzchirurgischen Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung bzw. hierfür prädisponierenden Risikofaktoren [56] fokussierte auf die Inzidenz von Myokardinfarkt und Tod innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ. Bei der Analyse der Daten aller Patienten fand sich ein Trend zur Reduktion dieses negativen Outcomes. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. In der Untergruppe der 904 gefäßchirurgischen Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung (KHK) fand sich dagegen eine signifikante 32%ige Reduktion des negativen Outcomes durch Mivazerol (* $p < 0,05$)

chykardie begleitet, wodurch eine Myokardischämie induziert oder verstärkt werden kann [8, 23].

In einer kleineren randomisierten Untersuchung an 30 gefäßchirurgischen Patienten mit koronarer Herzerkrankung konnte eine 50–70%ige Reduktion intraoperativer Myokardischämien durch die intravenöse Applikation von Diltiazem erzielt werden [26]. Nach einem Bolus von $0,15 \text{ mg kg}^{-1}$ wurde Diltiazem hier mit einer Dosis von $3,0 \text{ µg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ kontinuierlich verabreicht. Im Rahmen einer nicht randomisierten offenen Studie an 803 koronarchirurgischen Patienten konnten Tuman et al. beobachten, dass Patienten, die präoperativ bis einschließlich zum Morgen der Operation mit Kalziumantagonisten behandelt wurden, eine im Vergleich mit unbehandelten Patienten reduzierte Rate perioperativer Myokardischämien aufwiesen (25,8%; versus 33,3% bei unbehandelten Patienten) [85]. Gleichzeitig fand sich bei den mit Kalziumantagonisten behandelten Patienten eine geringere Rate perioperativer Myokardinfarkte (4,7%; versus 9,2% bei unbehandelten Patienten). Patienten, die neben Kalziumantagonisten präoperativ zusätzlich Beta-Rezeptorenblocker erhielten, zeigten die geringste Inzidenz postoperativer kardialer Komplikationen. Die Rate perioperativer Myokardischämien war hier im Vergleich zur Kontrollgruppe auf etwa die Hälfte reduziert, die peri-

operative Myokardinfarktrate lag bei 2,6% [85].

Obwohl die verfügbaren Daten nicht einheitlich sind, unterstützen sie das Konzept, dass chronisch applizierte Kalziumantagonisten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung bis zum Morgen der Operation weitergegeben werden sollten [8, 18]. Dagegen rechtfertigen die bisherigen Erkenntnisse keine kontinuierliche perioperative intravenöse Applikation. Wahrscheinlich ist es sinnvoll, eine chronische Therapie mit Kalziumantagonisten auch postoperativ so früh als möglich weiterzuführen. Dabei sollte aber beachtet werden, dass die Applikation von Kalziumantagonisten nach einem akuten Myokardinfarkt mit einer erhöhten Letalität assoziiert ist [23].

Alpha₂-Agonisten

Alpha₂-Agonisten wie Clonidin, Dexmedetomidin und Mivazerol vermindern, maßgeblich vermittelt über präsynaptische Alpha₂-Rezeptoren, den zentralen und den peripheren Sympathikotonus. Gleichzeitig sind die systemischen Katecholaminspiegel reduziert und Herzfrequenz, Blutdruck und myokardialer Sauerstoffbedarf sind vermindert. Darüber hinaus wurde zumindest tierversperimentell auch eine direkte antiischämische Wirkung am Myokard nachgewiesen [8, 19, 25]. Die perioperative Ischämieforschung fo-

kussiert daher seit einigen Jahren auch auf den prophylaktischen Einsatz von Alpha₂-Agonisten [16, 50, 56, 67, 80, 81].

Bei koronarchirurgischen Patienten, die unmittelbar präoperativ oral 5 µg kg^{-1} Clonidin erhielten, fanden Dorman et al. im Vergleich mit einer Plazebogruppe einen Abfall von Herzfrequenz und Herzzeitvolumen sowie einen Anstieg des peripheren Widerstandes bei gleichzeitig verminderten Katecholaminspiegeln [16]. Nach der extrakorporalen Zirkulation fand sich in der Clonidin-Gruppe zudem eine deutlich geringere Senkung der ST-Strecke in den Ableitungen II und V₅, was unmittelbar eine geringere Ausprägung von postoperativen Myokardischämien reflektiert. Eine weitere interessante Untersuchung an 297 gefäßchirurgischen Patienten wurde von der Gruppe um Stühmeier vorgestellt [80]. Als orale Prämedikation erhielten die Patienten hier randomisiert 2 µg kg^{-1} Clonidin oder Plazebo. Die Autoren fanden eine deutliche Reduktion intraoperativer Myokardischämien nach Prämedikation mit Clonidin. Dabei waren sowohl die Anzahl der betroffenen Patienten (24%; versus 39% in der Plazebogruppe) als auch die Gesamtzahl der ischämischen Episoden (51; versus 96 in der Plazebogruppe) deutlich reduziert. Postoperativ erlitten vier Patienten in der Plazebogruppe einen Myokardinfarkt, in der Clonidindgruppe trat kein Myokardinfarkt auf. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Vor kurzem wurden die Ergebnisse einer europäischen Multicenterstudie an 300 gefäßchirurgischen Patienten vorgestellt, im Rahmen derer perioperativ der kommerziell noch nicht verfügbare Alpha₂-Agonist Mivazerol eingesetzt wurde [50]. Im Vergleich mit Clonidin verfügt Mivazerol über eine weitaus stärkere Affinität zum Alpha₂-Rezeptor. Nach einer initialen Bolusgabe erhielten die Patienten intra- und bis 72 h postoperativ randomisiert hoch dosiert Mivazerol ($1,5 \text{ µg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$), niedrig dosiert Mivazerol ($0,75 \text{ µg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) oder Plazebo. In der Hochdosisgruppe fand sich im Vergleich mit Plazebo eine geringere Inzidenz von tachykarden Phasen sowie eine geringere Inzidenz von medikamentösen therapeutischen Interventionen aufgrund einer Tachykardie. In beiden Mivazerolgruppen war darüber hinaus die Inzidenz einer

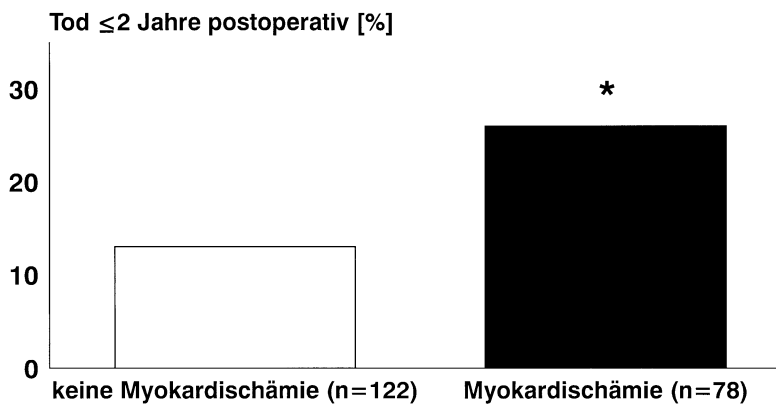


Abb. 5 ▲ In Übereinstimmung mit früheren Studien zeigte eine aktuelle Untersuchung der Arbeitsgruppe um Mangano an 200 nichtherzchirurgischen koronaren Risikopatienten [87], dass die Langzeitprognose deutlich ungünstiger war, wenn Myokardischämien auftraten. Innerhalb von 2 Jahren postoperativ verstarben 13% der Patienten aus der Gruppe ohne perioperative Myokardischämie im Gegensatz zu 26% der Patienten mit Ischämie (* $p < 0,05$)

Hypertension reduziert, Bradykardien wurden allerdings häufiger als in der Placebogruppe beobachtet. Interessanterweise war die Rate intraoperativer Myokardischämien in der Hochdosisgruppe signifikant reduziert (20%; versus 34% in der Placebogruppe). Die Applikation von Mivazerol war dabei sicher und wurde gut vertragen. Es fand sich keine erhöhte medikamentöse Interventionsrate aufgrund einer Bradykardie oder Hypotonie [50].

Eine unmittelbar im Anschluß an die positiven Ergebnisse dieser Untersuchung durchgeführte multizentrische Outcomestudie an 2854 nichtherzchirurgischen Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung bzw. hierfür prädisponierenden Risikofaktoren, deren Ergebnisse zum Teil gerade publiziert wurden [56], fokussierte auf die Inzidenz von Myokardinfarkt und Tod innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ, wobei Mivazerol in der hohen Dosierung versus Placebo getestet wurde. Bei der Analyse der Daten aller Patienten fand sich ein Trend zur Reduktion dieses negativen Outcomes (Abb. 4). Im Rahmen einer Untergruppenanalyse der 1897 Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung zeigte sich eine signifikant geringere Inzidenz kardialer Todesfälle bei den mit Mivazerol behandelten Patienten (13 von 956 Patienten) im Vergleich mit Placebo (25 von 941 Patienten). Auch in der Untergruppe der 904 gefäßchirurgischen Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung fanden sich signifikante Unterschiede. Die Gesamtinzidenz von

Myokardinfarkt und Tod lag hier in der Mivazerolgruppe bei 9,7% und in der Placebogruppe bei 14,2% (Abb. 4). Dabei waren in der Mivazerolgruppe insbesondere die kardial bedingten Todesfälle (6 von 454; versus 18 von 450 Patienten in der Placebogruppe) und die Todesfälle insgesamt (8 von 454; versus 20 von 450 Patienten in der Placebogruppe) signifikant reduziert, die 21%ige Reduktion der Myokardinfarktrate war dagegen nicht signifikant. Bei der Analyse der Gesamtfreisetzung von kardialem Troponin T fanden sich bei Einschluß aller Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung deutliche Unterschiede zugunsten des Alpha₂-Agonisten (10,6 µg/l; versus 18,4 µg/l in der Placebogruppe). Die Autoren schlussfolgerten aus dieser Untersuchung, dass eine weitere spezifisch designte klinische Untersuchung erforderlich ist, um die beobachteten positiven Effekte die-

ses Alpha₂-Agonisten bei gefäßchirurgischen Patienten abzusichern [56].

Zusammenfassend sollte eine chronische Therapie mit einem Alpha₂-Agonisten bei koronaren Risikopatienten auch perioperativ unbedingt weitergeführt werden. Ein abruptes Absetzen eines Alpha₂-Agonisten kann mit relevanten hämodynamischen Reaktionen assoziiert sein [11]. Bei unbehandelten koronaren Risikopatienten, die dringlich operiert werden müssen, kann eine unmittelbar präoperative orale Gabe von Clonidin zur Prophylaxe perioperativer Myokardischämien beitragen [80].

Beta-Rezeptorenblocker

Beta-Rezeptorenblocker repräsentieren den Goldstandard einer myokardialen antiischämischen Prophylaxe und Therapie. Beta-Rezeptorenblocker vermindern die Herzarbeit und somit den myokardialen Sauerstoffbedarf durch eine Verminderung von Herzfrequenz und Kontraktilität. Adrenerge Reize werden in ihrem Einfluß auf das Herz gehemmt. Darüber hinaus werden der arterielle Blutdruck und das Afterload des linken Ventrikels gesenkt. Beta-Rezeptorenblocker wirken aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit Adrenalin am beta-adrenergen Rezeptor kompetitiv antagonistisch [8]. Bei internistischen Patienten mit instabiler Angina pectoris und bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt verbessert eine Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern die Überlebensrate.

Auch perioperativ wurde in zahlreichen Untersuchungen ein günstiger Effekt von Beta-Rezeptorenblockern

Tabelle 2
Überlebensrate nach perioperativer Verabreichung eines Beta-Rezeptorenblockers bei nichtherzchirurgischen Patienten

Überlebenszeit	Placebo	Atenolol
6 Monate	92%	100%*
1 Jahr	86%	97%*
2 Jahre	79%	90%*

Bei der Nachbeobachtung koronarer Risikopatienten (n=192), die sich einem nichtherzchirurgischen Eingriff unterziehen mussten, zeigte sich [48], dass eine perioperative Beta-Rezeptorenblockade mit Atenolol einen wesentlichen positiven Effekt im Hinblick auf die Langzeit-Überlebensrate der entlassenen Patienten ausübte (* $p < 0,05$ versus Placebo)

Tabelle 3

Inzidenz eines postoperativen kardialen Ereignisses nach perioperativer Verabreichung eines Beta-Rezeptorenblockers bei nichtherzchirurgischen Patienten

Zeitintervall ohne kardiales Ereignis	Plazebo	Atenolol
6 Monate	88%	100%*
1 Jahr	78%	92%*
2 Jahre	68%	83%*

Mangano et al. konnten im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie an 192 Patienten zum Effekt einer perioperativen Beta-Rezeptorenblockade zeigen, dass ein Überleben ohne ein kardiales Ereignis (wie instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, die Notwendigkeit einer koronaren Bypassoperation bzw. die Entwicklung einer Herzinsuffizienz) innerhalb von 2 Jahren nach einem nichtherzchirurgischen Eingriff in der mit Atenolol prophylaktisch behandelten Gruppe über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum signifikant häufiger war [48] (* $p < 0,05$ versus Plazebo)

auf die Inzidenz von Hypertension, Tachykardie und Myokardischämie während Intubation, chirurgischer Stimulation und Narkoseausleitung klar dokumentiert [8, 43, 59, 62, 79, 87]. Mehrere Studien, die den antiischämischen Einfluss der Beta-Rezeptorenblocker untersuchen sollten, mussten wegen des deutlich positiven Effekts dieser Substanzgruppe aus ethischen Gründen frühzeitig abgebrochen werden [8, 32, 63]. Bereits in den 80er Jahren konnte an 128 nichtherzchirurgischen Patienten mit unbehandelter milder Hypertonie gezeigt werden, dass eine nur einmalige präoperative orale Gabe eines Beta-Rezeptorenblockers mit einer deutlichen Reduktion der Myokardischämierate nach der Intubation assoziiert war (2%; versus 28% in der Gruppe ohne Beta-Rezeptorenblockade) [79]. Bei gefäßchirurgischen Patienten, die im Rahmen der Prämedikation unmittelbar vor der Operation ebenfalls nur einmalig 50 mg Metoprolol oral erhielten, fand sich im Vergleich mit der unbehandelten Gruppe sowohl eine deutlich reduzierte Anzahl als auch eine kürzere Dauer intraoperativer Myokardischämien [59].

Eine umfangreiche randomisierte Untersuchung zur perioperativen Applikation von Beta-Rezeptorenblockern bei koronaren Risikopatienten wurde vor kurzem von Wallace aus der Arbeitsgruppe um Mangano vorgelegt [87]. Im Rahmen dieser Studie erhielten 200 nichtherzchirurgische Patienten mit koronarer Herzkrankung bzw. entsprechenden Risikofaktoren perioperativ Atenolol (präoperativ 5–10 mg

i.v., und zusätzlich postoperativ 12stündlich 5–10 mg i.v. bzw. tgl. 50–100 mg p.o.) oder Plazebo. Diese Medikation wurde nicht verabreicht, wenn die Herzfrequenz unter 50 min^{-1} lag, wenn der systolische Blutdruck weniger als 100 mmHg betrug oder wenn ein Bronchospasmus bzw. ein AV-Block vorlagen. Die Ergebnisse zeigen, dass durch die perioperative Applikation von Atenolol insbesondere der Anteil von Patienten mit postoperativen Myokardischämien deutlich reduziert werden kann (24% in der Atenololgruppe; versus 39% in der Plazebogruppe). Der perioperative Einsatz von Atenolol war dabei sicher und ohne wesentliche Nebenwirkungen. Es fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen im Hinblick auf die intraope-

orative Hämodynamik und eine hämodynamisch orientierte medikamentöse Intervention. In der Atenololgruppe war allerdings eine höhere Anzahl von Patienten mit einer Herzfrequenz zwischen 40 und 50 min^{-1} zu beobachten. In Übereinstimmung mit früheren Studien zeigte sich, dass die Langzeitprognose deutlich ungünstiger war, wenn Myokardischämien auftraten [87] (Abb. 5).

Die im Hinblick auf die perioperative antiischämische Prophylaxe entscheidende Frage war natürlich, ob allein die Applikation des Beta-Rezeptorenblockers das postoperative Outcome dieser Patienten verändert. Die Nachbeobachtung der entlassenen Patienten zeigte, dass sechs Monate postoperativ noch alle Patienten aus der Atenololgruppe lebten, dagegen überlebten nur 92% der Patienten aus der Plazebogruppe [48]. Auch ein und zwei Jahre postoperativ waren diese signifikanten Unterschiede weiterhin zu beobachten (Tabelle 2). Darüber hinaus war auch die Rate ischämischer kardialer Komplikationen über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen (Tabelle 3) [48].

Die Bedeutung einer perioperativen Beta-Rezeptorenblockade wurde vor wenigen Wochen durch die Publikation der Ergebnisse einer europäischen Multicenterstudie weiter bekräftigt [62]. Von 846 nichtherzchirurgischen koronaren Risikopatienten zeigten hier 173 Patienten präoperativ einen

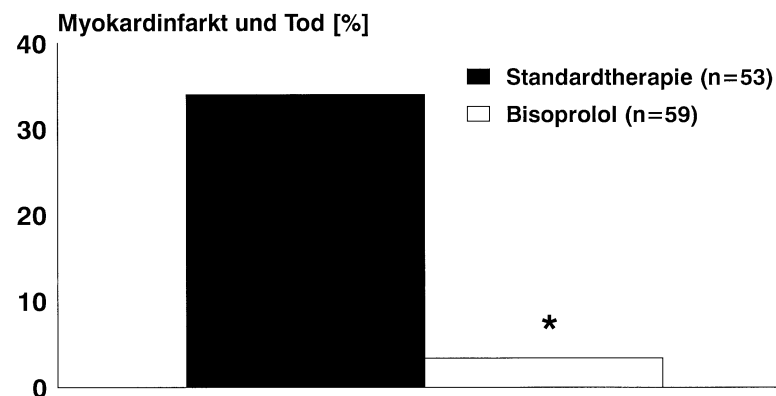


Abb. 6 ▲ Die besondere Bedeutung einer perioperativen Beta-Rezeptorenblockade bei nichtherzchirurgischen koronaren Hochrisikopatienten wurde vor wenigen Wochen durch die Publikation der Ergebnisse einer europäischen Multicenterstudie weiter bekräftigt [62]. In der perioperativ mit dem Beta-Rezeptorenblocker Bisoprolol behandelten Gruppe fand sich in 3,4% ein negatives Outcome (nichtletaler Myokardinfarkt und kardial bedingter Tod), gegenüber 34% (18 Patienten) in der Standardtherapiegruppe (* $p < 0,001$)

positiven Befund in der Dobutamin-Stressechokardiographie. Von den im Stresstest positiven Patienten wurden 59 Patienten randomisiert einer perioperativen Beta-Rezeptorenblockade mit dem länger wirksamen Bisoprolol zugewiesen und 53 Patienten erhielten eine Standardtherapie ohne Beta-Rezeptorenblockade. Ausgeschlossen wurden 61 Patienten, 53 Patienten die bereits chronisch mit einem Beta-Rezeptorenblocker versorgt waren und 8 Patienten mit sehr ausgeprägten myokardialen Wandbewegungsstörungen. Die Beta-Rezeptorenblockade erfolgte 7–89 Tage (im Mittel 37 Tage) vor bis 30 Tage nach dem Eingriff. Die Patienten erhielten täglich 5 mg Bisoprolol oral, wobei die Dosis präoperativ auf 10 mg gesteigert wurde, wenn die Herzfrequenz über 60 min^{-1} lag. Wenn möglich wurde diese Therapie auch postoperativ oral bzw. über eine Magensonde weitergeführt. War dies nicht möglich, so erfolgte eine Therapie mit Metoprolol, so dass die Herzfrequenz unter 80 min^{-1} lag. Bisoprolol wurde nicht verabreicht, wenn die Herzfrequenz unter 50 min^{-1} oder der systolische Blutdruck unter 100 mmHg lagen. In der Bisoprololgruppe verstarben postoperativ 2 Patienten (3,4%) aufgrund einer kardialen Ursache, gegenüber 9 Patienten (17%; $p=0,02$) in der Standardtherapiegruppe. Weitere 9 Patienten (17%) der Standardtherapiegruppe erlitten einen nichtletalen Myokardinfarkt, gegenüber keinem Patienten in der Bisoprololgruppe ($p<0,001$) [62] (Abb. 6).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Beta-Rezeptorenblocker bei chronischer Applikation unbedingt bis zum Morgen der Operation und postoperativ so früh als möglich weitergegeben werden sollten [8]. Das abrupte Absetzen von Beta-Rezeptorenblockern kann aufgrund der unter der Therapie hochregulierten Anzahl der Beta-Rezeptoren äußerst problematisch sein und geht in bis zu 5% mit schweren ischämischen Komplikationen einher [52, 64]. Perioperativ profitieren nichtherzchirurgische koronare Risikopatienten von einer Beta-Rezeptorenblockade, die möglichst ein bis zwei Wochen vor der Operation etabliert wer-

den sollte. Dies gilt in besonderem Maße für Hochrisikopatienten mit präoperativem Ischämienachweis [62].

Bei unbehandelten koronaren Risikopatienten, die dringlich operiert werden müssen, ist perioperativ die prophylaktische Gabe eines Beta-Rezeptorenblockers anzustreben [8, 48, 59, 62, 79, 87]. Das American College of Physicians empfiehlt in seinen aktuellen Richtlinien ebenfalls ein solches Vorgehen [58, 82]. In Akutsituationen kann die Applikation eines Beta-Rezeptorenblockers mit sehr kurzer Halbwertszeit (wie Esmolol) Vorteile besitzen. Dabei muss vor dem perioperativen Einsatz eines Beta-Rezeptorenblockers zur Behandlung einer Tachykardie gewarnt werden, solange eine Hypoxie, eine Hyperkapnie und eine Hypovolämie als Ursachen dieser Tachykardie nicht ausgeschlossen sind [8].

Fazit für die klinische Praxis

Perioperative Myokardischämien stellen ein bedeutendes Gesundheitsproblem dar. Sie gelten als dynamische Prädiktoren postoperativer kardialer Komplikationen. Eine suffiziente Prävention von perioperativen Myokardischämien mittels perioperativer Applikation von Beta-Rezeptorenblockern reduziert die postoperative kardiale Komplikationsrate und verbessert das langfristige Outcome nichtherzchirurgischer koronarer Risikopatienten. Dies gilt in besonderem Maße für Hochrisikopatienten mit präoperativer Belastungsischämie. Als Leitlinie für die klinische Praxis lässt sich feststellen, dass eine chronisch applizierte antiischämische Medikation auch am Tag der Operation und postoperativ so früh als möglich weitergeführt werden sollte. Bei unbehandelten koronaren Risikopatienten, die dringlich und ohne vorhergehende kardiologische Konsultation bzw. Intervention operiert werden müssen, sollte – neben einem erweiterten perioperativen Monitoring – die prophylaktische Applikation eines Beta-Rezeptorenblockers angestrebt werden. Wenn perioperativ Myokardischämien auftreten, dann ist eine aggressive antiischämische Therapie indiziert. Vor dem Hintergrund der hohen prognostischen Relevanz der früh postoperativ auftretenden Myokardischämien kann darüber hinaus eine postoperative Überwachung von koronaren Risikopatienten indiziert sein.

Literatur¹

- Adams J, Bodor GS, Davila Roman V, Delmez J, Apple F, Ladenson J, Jaffe A (1993) **Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury.** *Circulation* 88: 101–106
- Adams J, Sicard G, Allen B, Bridwell K, Lenke L, Davila Roman V, Bodor G, Ladenson J, Jaffe A (1994) **Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I.** *N Engl J Med* 330: 670–674
Im Rahmen dieser Arbeit konnte erstmals perioperativ bei nichtherzchirurgischen Patienten die besondere Sensitivität und Spezifität kardialer Troponine im Hinblick auf die Diagnose eines Myokardinfarkts dokumentiert werden. Im Gegensatz zur Kreatinkinase werden kardiale Troponine weitgehend spezifisch nur bei myokardialer Zellschädigung und nicht bei Verletzung der quergestreiften Muskulatur freigesetzt.
- Badner N, Knill R, Brown J, Novick T, Gelb A (1998) **Myocardial infarction after non-cardiac surgery.** *Anesthesiology* 88: 572–578
Von 323 nichtherzchirurgischen koronaren Risikopatienten entwickelten 18 (5,6%) postoperativ einen Myokardinfarkt, davon 14 Patienten innerhalb von 48 h nach dem Eingriff. Nur 3 der 18 Patienten mit Infarkt gaben Herzbeschwerden an, bei 10 Patienten wurde ein „non q wave“ Infarkt diagnostiziert.
- Baron J, Bertrand M, Barre E, Godet G, Mundler O, Coriat P, Viars P (1991) **Combined epidural and general anesthesia versus general anesthesia for abdominal aortic surgery.** *Anesthesiology* 75: 611–618
Bei 173 Patienten zur Operation eines Bauchaortenaneurysmas fand sich kein Unterschied bezüglich der Inzidenz postoperativer kardiovaskulärer Komplikationen zwischen Patienten mit Allgemeinanästhesie und Patienten mit einer Kombination aus thorakaler Peridural- und Allgemeinanästhesie.
- Beattie W, Warriner C, Etches R, Badner N, Parsons D, Buckley N, Chan V, Girard M (1997) **The addition of continuous intravenous infusion of ketorolac to a patient-controlled analgetic morphine regime reduced postoperative myocardial ischemia in patients undergoing elective total hip or knee arthroplasty.** *Anesth Analg* 84: 715–722
- Bellhomme D, Peynet J, Louzy M, Kitakaze M, Menasche P (1998) **Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary bypass surgery.** *Circulation [Suppl 1]* 98: 685
- Blomberg S, Emanuelsson H, Ricksten S (1989) **Thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris.** *Anesth Analg* 69: 558–562

¹ Die nachfolgend zitierten Arbeiten sind wie folgt bewertet:

- interessant,
- von besonderem Interesse

8. • Böttiger BW, Fleischer F (1994) **Medikamentöse Therapie der koronaren Herzkrankheit – Perioperative Relevanz.** *Anaesthesist* 43: 699–717
9. Böttiger BW, Motsch J, Schweizer M, Teschendorf P, Rehmer G, Gust R, Martin E (1995) **Importance of the immediate postoperative 12-lead ECG for the diagnosis of perioperative myocardial ischemia associated with myocardial cell damage.** *Anesthesiology* 83: A115
10. Böttiger BW, Schweizer M, Teschendorf P, Rehmer G, Gust R, Motsch J, Martin E (1995) **Cardiac troponin T as marker for perioperative myocardial ischemia in noncardiac surgical patients.** *J Am Coll Cardiol* 25: 25A
11. Bruce D, Croley T, Lee J (1979) **Preoperative clonidine withdrawal syndrome.** *Anesthesiology* 51: 90–92
12. • Christopherson R, Beattie C, Frank S, Norris E, Meinert C, Gottlieb S, Yates H, Rock P, Parker S, Perler B (1993) **Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery.** *Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group.* *Anesthesiology* 79: 422–434
Bei 100 gefäßchirurgischen Patienten, die randomisiert einer Peridural- bzw. einer Allgemeinanästhesie zugewiesen wurden, fand sich kein Unterschied zwischen beiden Verfahren im Hinblick auf die postoperative kardiale Komplikationsrate und im Hinblick auf das Outcome nach 6 Monaten. Die operative Re-Interventionsrate aufgrund eines peripheren Bypassverschlusses war in der Gruppe mit Periduralanästhesie geringer (2 Patienten, versus 10 Patienten bei Allgemeinanästhesie).
13. Coriat P, Daloz M, Bousseau D, Fuscuardi J, Echter E, Viars P (1984) **Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous nitroglycerin.** *Anesthesiology* 61: 193–196
14. Dodds T, Burns A, DeRoo D, Plehn J, Haney M, Griffin B, Weiss J, Stukel T, Yeager M (1997) **Effects of anesthetic technique on myocardial wall motion abnormalities during abdominal aortic surgery.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11: 129–136
Bei Patienten zur Operation eines infrarenalen Bauchaaortenaneurysmas fand sich kein Unterschied zwischen einer Allgemeinanästhesie (n=37) und einer Kombination aus Allgemein- und Periduralanästhesie (n=36) im Hinblick auf die Inzidenz von Myokardischämien und regionalen myokardialen Wandbewegungsstörungen.
15. Dodds T, Stone J, Coromilas J, Weinberger M, Levy D (1993) **Prophylactic nitroglycerin infusion during noncardiac surgery does not reduce perioperative ischemia.** *Anesth Analg* 76: 705–713
16. Dorman B, Zucker J, Verrier E, Gartman D, Slachman F (1993) **Clonidine improves perioperative myocardial ischemia, reduces anesthetic requirement, and alters hemodynamic parameters in patients undergoing coronary artery bypass surgery.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 7: 386–395
17. Eagle K, Rihal C, Mickel M, Holmes D, Foster E, Gersh B (1997) **Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. Coronary Artery Surgery Study.** *Circulation* 96: 1882–1887
Umfassende epidemiologische Untersuchung die zeigt, dass durch eine vorausgegangene koronare Bypassoperation die postoperative Letalität koronarer Risikopatienten, die sich einem größeren nichtchirurgischen Eingriff unterziehen müssen, signifikant reduziert wird (1,7%; versus 3,3% bei Patienten ohne Bypassoperation).
18. Engelmann R, Hadji-Rousou I, Breyer R, Whittredge P, Harbison W, Chircop R (1983) **Rebound vasospasm after coronary revascularization in association with calcium antagonist withdrawal.** *Ann Thorac Surg* 37: 469–472
19. Flacke J, Bloor B, Flacke W, Song D, Dazza S, Stead S, Laks H (1987) **Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery.** *Anesthesiology* 67: 11–19
20. • Fleisher L, Nelson A, Rosenbaum S (1995) **Postoperative myocardial ischemia: etiology of cardiac morbidity or manifestation of underlying disease?** *J Clin Anesth* 7: 97–102
In dieser Untersuchung an 145 nichtchirurgischen koronaren Risikopatienten gingen länger-dauernde Myokardischämien postoperativen kardialen Komplikationen nahezu immer voraus.
21. • Frank S, Beattie C, Christopherson R, Norris E, Perler B, Williams G, Gottlieb S (1993) **Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group.** *Anesthesiology* 78: 468–476
Erste klinische Studie die zeigt, dass eine erniedrigte postoperative Temperatur mit einer erhöhten Inzidenz von Myokardischämien und kardialen Komplikationen assoziiert ist.
22. •• Frank S, Fleisher L, Breslow M, Higgins M, Olson K, Kelly S, Beattie C (1997) **Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial.** *JAMA* 277: 1127–1134
Klinische Interventionsstudie, die an 300 gefäßchirurgischen koronaren Risikopatienten erstmals klar dokumentiert, dass ein aktives Erwärmungsregime mit Sicherung der perioperativen Normothermie das postoperative kardiale Outcome verbessert.
23. Furberg C, Psaty B, Meyer J (1995) **Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease.** *Circulation* 92: 1326–1331
24. Garnett R, MacIntyre A, Lindsay P, Barber G, Cole C, Hajjar G, McPhail N, Ruddy T, Stark R, Boisvert D (1996) **Perioperative ischaemia in aortic surgery: combined epidural/general anaesthesia and epidural analgesia vs general anaesthesia and i.v. analgesia.** *Can J Anaesth* 43: 769–777
25. Ghignone M, Calvillo O, Quintin L (1987) **Anesthesia and hypertension: the effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements.** *Anesthesiology* 67: 3–10
26. Godet G, Coriat P, Baron J, Bertrand M, Diquet B, Sebag C, Viars P (1987) **Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous diltiazem: a randomized trial versus placebo.** *Anesthesiology* 66: 241–245
27. Goldman L, Caldera D, Nussbaum S, Southwick F, Krogstad D, Murray B, Burke D, O'Malley TA, Goroll A, Caplan C, Nolan J, Carabello B, Slater E (1977) **Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures.** *N Engl J Med* 297: 845–850
Klassische Untersuchung an 1001 über 40jährigen nichtchirurgischen Patienten, auf deren Grundlage ein multifaktorieller Index zur präoperativen Abschätzung des kardialen Risikos entwickelt wurde.
28. Guth B, Indolfi C, Heusch G, Seitelberger R, Ross JJ (1990) **Mechanisms of benefit in the ischemic myocardium due to heart rate reduction.** *Basic Res Cardiol* 85: 157–166
29. Haagensen R, Steen P (1988) **Perioperative myocardial infarction.** *Br J Anaesth* 61: 24–37
30. Heindl B, Becker B, Zahler S, Conzen P (1998) **Volatile anaesthetics reduce adhesion of blood platelets under low-flow conditions in the coronary system of isolated guinea pig hearts.** *Acta Anaesthesiol Scand* 42: 995–1003
31. Heindl B, Conzen P, Becker B (1999) **The volatile anesthetic sevoflurane mitigates cardio-depressive effects of platelets in reperfused hearts.** *Basic Res Cardiol* 94: 102–111
32. Jakobsen C, Lenier-Petersen P, Blom L (1993) **Preoperativ beta-adrenoceptor blockade og anaestesi II. Virkning pa operaoperativ angst og kardiovaskuloert respons ved epidural anaestesi.** *Ugeskr Laeger* 155: 2269–2273
33. Kalmar P, Irrgang E (1997) **Cardiac surgery in Germany during 1996. A report by the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery.** *Thorac Cardiovasc Surg* 45: 134–137

34. Katus H, Remppis A, Neumann F, Scheffold T, Diederich K, Vinar G, Noe A, Matern G, Kübler W (1991) **Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction.** *Circulation* 83: 902–912
35. Katus H, Remppis A, Scheffold T, Diederich K, Kübler W (1991) **Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction.** *Am J Cardiol* 67: 1360–1367
36. Kowalski C, Zahler S, Becker B, Flaucher A, Conzen P, Gerlach EKP (1997) **Halothane, isoflurane, and sevoflurane reduce post-ischemic adhesion of neutrophils in the coronary system.** *Anesthesiology* 86: 188–195
37. • Landesberg G, Luria M, Cotev S, Eidelman L, Anner H, Mosseri M, Schechter D, Assaf J, Erel J, Berlatzky Y (1993) **Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery.** *Lancet* 341: 715–719
Von 151 gefäßchirurgischen Patienten entwickelten 13 (8,6%) postoperative kardiale Komplikationen wie Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris und Herzinsuffizienz. In der Multivariationsanalyse waren längerdauernde postoperative Myokardischämien (>2 h), wie sie in 85% den kardialen Komplikationen vorausgingen, der einzige Faktor, der mit der kardialen Morbidität signifikant assoziiert war.
38. Lee T, Thomas E, Ludwig L, Sacks D, Johnson P, Donaldson M, Cook E, Pedan A, Kuntz K, Goldman L (1996) **Troponin T as a marker for myocardial ischemia in patients undergoing major noncardiac surgery.** *Am J Cardiol* 77: 1031–1036
39. • Lopez-Jimenez F, Goldman L, Sacks D, Thomas E, Johnson P, Cook E, Lee T (1997) **Prognostic value of cardiac troponin T after noncardiac surgery: 6-month follow-up data.** *J Am Coll Cardiol* 29: 1241–1245
Bei 92 (12%) von 772 nichtchirurgischen Patienten fanden sich postoperativ erhöhte Spiegel von kardialem Troponin T ($\geq 0,1$ ng/ml). Im Vergleich mit Patienten ohne eine solche Erhöhung der Serumkonzentration des kardialen Troponin T lag das relative Risiko für die Entwicklung eines postoperativen kardialen Ereignisses bei diesen Patienten bei 5,4.
40. Mair J, Larue C, Mair P, Balogh D, Calzolari C, Puschendorf B (1994) **Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting.** *Clin Chem* 40: 2066–2070
41. Mair J, Thome-Kromer B, Wagner I, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B, Michel G (1994) **Concentration time courses of troponin and myosin subunits after acute myocardial infarction.** *Coron Artery Dis* 5: 865–872
42. Mangano DT (1997) **Effects of acadesine on myocardial infarction, stroke, and death following surgery.** A meta-analysis of the 5 international randomized trials. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *JAMA* 277: 325–332
Metaanalyse aller fünf klinischen Studien zum Einsatz der Adenosin-regulierenden Substanz Acadesin bei herzchirurgischen Patienten.
43. • Mangano DT (1990) **Perioperative cardiac morbidity.** *Anesthesiology* 72: 153–184
Klassische und umfangreiche Übersichtsarbeit zu nahezu allen Aspekten des Problems der perioperativen kardialen Morbidität und Mortalität.
44. Mangano DT, Böttiger BW (1995) **Kardiovaskuläre Morbidität und Anästhesie.** *Anästhesiologisches Notfallmed Schmerzther* 30: 136–140
45. • Mangano DT, Browner W, Hollenberg M, Li J, Tateo I, for The Study of Perioperative Ischemia Research Group (1992) **Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery.** *JAMA* 268: 233–239
46. • Mangano DT, Browner W, Hollenberg M, London M, Tubau J, Tateo I, for The Study of Perioperative Ischemia Research Group (1990) **Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery.** *N Engl J Med* 323: 1781–1788
Eine der grundlegenden klassischen Untersuchungen zur prognostischen Relevanz perioperativer Myokardischämien bei nichtchirurgischen Patienten.
47. Mangano DT, Hollenberg M, Fegert G, Meyer M, London M, Tubau J, Krupski W, for The Study of Perioperative Ischemia Research Group (1991) **Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery-I: Incidence and severity during the 4 day perioperative period.** *J Am Coll Cardiol* 17: 843–850
48. • Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I, for The Study of Perioperative Ischemia Research Group (1996) **Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery.** *N Engl J Med* 335: 1713–1720
Erste größere randomisierte klinische Studie an nichtchirurgischen koronaren Risikopatienten, die einen positiven Effekt einer perioperativen antiischämischen medikamentösen Intervention dokumentiert. In der mit dem Beta-Rezeptorenblocker behandelten Gruppe zeigten sich im Vergleich mit der Placebogruppe eine geringere Inzidenz postoperativer kardialer Komplikationen und eine höhere 2-Jahres-Überlebensrate.
49. Mangano DT, Wong M, London M, Tubau J, Rapp J, for The Study of Perioperative Ischemia Research Group (1991) **Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery-II: Incidence and severity during the 1st week after surgery.** *J Am Coll Cardiol* 17: 851–857
50. • McSPI Europe Research Group (1997) **Perioperative sympathectomy. Beneficial effects of the alpha 2-adrenoceptor agonist mivazerol on hemodynamic stability and myocardial ischemia.** *Anesthesiology* 86: 346–363
51. • Metzler H, Gries M, Rehak P, Lang T, Frühwald S, Toller W (1997) **Perioperative myocardial cell injury: the role of troponins.** *Br J Anaesth* 78: 386–390
52. Miller R, Olson H, Amsterdam E, Mason D (1975) **Propranolol-withdrawal rebound phenomenon. Exacerbation of coronary events after abrupt cessation of antianginal therapy.** *N Engl J Med* 293: 416–418
53. Mutch W, White I, Donen N, Thomson I, Rosenbloom M, Cheang M, West M (1995) **Haemodynamic instability and myocardial ischaemia during carotid endarterectomy: a comparison of propofol and isoflurane.** *Can J Anaesth* 42: 577–587
54. Nabel E, Selwyn A, Ganz P (1990) **Paradoxical narrowing of atherosclerotic coronary arteries induced by increases in heart rate.** *Circulation* 81: 850–859
55. • Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH (1993) **Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit.** *Crit Care Med* 21: 860–866
Im Rahmen dieser eher kleineren Untersuchung an 27 Patienten wurde erstmals die Bedeutung des postoperativen Hämatokrits im Zusammenhang mit der Entwicklung von Myokardischämien und kardialen Komplikationen bei gefäßchirurgischen Patienten dokumentiert.
56. • Oliver MF, Goldman L, Julian DG, Holme I, for the Mivazerol Trial Investigators Research Group (1999) **Effect of Mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease.** *Anesthesiology* 91: 951–961
57. Ouyang P, Gerstenblith G, Furman WR, Golueke PJ, Gottlieb SO (1989) **Frequency and significance of early postoperative silent myocardial ischemia in patients having peripheral vascular surgery.** *Am J Cardiol* 64: 1113–1116
58. Palda VA, Detsky AS (1997) **Perioperative assessment and management of risk from coronary artery disease.** *Ann Intern Med* 127: 313–328
59. • Pasternack PF, Grossi EA, Baumann FG, Riles TS, Lamparello PJ, Giangola G, Primis LK, Mintzer R, Imperato AM (1989) **Beta blockade to decrease silent myocardial ischemia during peripheral vascular surgery.** *Am J Surg* 158: 113–116

60. Pasternack PF, Grossi EA, Baumann FG, Riles TS, Lamparello PJ, Giangola G, Primis LK, Mintzer R, Imparato AM (1989) **The value of silent myocardial ischemia monitoring in the prediction of perioperative myocardial infarction in patients undergoing peripheral vascular surgery.** *J Vasc Surg* 10: 617–625
61. Pasternack PF, Grossi EA, Baumann FG, Riles TS, Lamparello PJ, Giangola G, Yu AY, Mintzer R, Imparato AM (1992) **Silent myocardial ischemia monitoring predicts late as well as perioperative cardiac events in patients undergoing vascular surgery.** *J Vasc Surg* 16: 171–179
62. •• Poldermans D, Boersma E, Bax J, Thomson I, van de Ven L, Blankensteijn J, Baars H, Yo T, Trocino G, Vigna C, Roelandt J, van Urk H, for the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group (1999) **The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery.** *N Engl J Med* 341: 1789–1794
Randomisierte europäische Multicenterstudie, welche die von Mangano bereits nachgewiesenen positiven Effekte einer perioperativen medikamentösen Blockade der Beta-Rezeptoren an nichttherapeutischen koronaren Hochrisikopatienten weiter bestätigt.
63. Pontén J, Biber B, Bjuro T, Henriksson B, Hjalmarson A, Lundberg D (1982) **β-receptor blockade and spinal anesthesia. Withdrawal versus continuation of long-term therapy.** *Acta Anaesthesiol Scand* 76: 62–69
64. Pontén J, Haggendal J, Milocco I, Waldenström A (1983) **Long-term metoprolol therapy and neuroleptanesthesia in coronary artery surgery: withdrawal versus maintenance of beta 1-adrenoreceptor blockade.** *Anesth Analg* 62: 380–390
65. Preckel B, Schlack W, Thämer V (1988) **Enflurane and isoflurane, but not halothane, protect against myocardial reperfusion injury after cardioplegic arrest with HTK solution in the isolated rat heart.** *Anesth Analg* 87: 1221–1227
66. Prys-Roberts C (1988) **Anaesthetic considerations for the patient with coronary artery disease.** *Br J Anaesth* 61: 85–96
67. Quintin L, Cicala R, Kent M, Thomsen B (1993) **Effect of clonidine on myocardial ischemia: a double-blind pilot trial.** *Can J Anaesth* 40: 85–86
68. • Raby K, Barry J, Creager M, Cook E, Weisberg M, Goldman L (1992) **Detection and significance of intraoperative and postoperative myocardial ischemia in peripheral vascular surgery.** *JAMA* 268: 222–227
69. •• Raby K, Brull S, Timimi F, Akhtar S, Rosenbaum S, Naimi C, Whittemore A (1999) **The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery.** *Anesth Analg* 88: 477–482
Die Arbeit unterstreicht die ursächliche Relevanz einer Tachykardie im Zusammenhang mit der Entwicklung perioperativer Myokardischämien bei koronaren Risikopatienten. Sie zeigt dabei mit der perioperativen Applikation eines Beta-Rezeptorenblockers auch eine suffiziente Strategie zur Verminderung der Inzidenz tachykardie-induzierter perioperativer Myokardischämien auf.
70. Raby K, Goldman L, Creager M, Cook E, Weisberg M, Whittemore A, Selwyn A (1989) **Correlation between preoperative ischemia and major cardiac events after peripheral vascular surgery.** *N Engl J Med* 321: 1296–1300
71. Rao T, El-Etr A (1981) **Myocardial reinfarction following anesthesia in patients with recent infarction.** *Anesth Analg* 60: 271–272
72. Rao T, Jacobs K, El-Etr A (1983) **Reinfarction following anesthesia in patients with myocardial infarction.** *Anesthesiology* 59: 499–505
73. Rosenfeld B, Beattie C, Christopherson R, Norris E, Frank S, Breslow M, Rock P, Parker S, Gottlieb S, Perler B (1993) **The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis.** *Anesthesiology* 79: 435–443
74. Shah K, Kleinman B, Rao T, Jacobs H, Mestan K, Schaafsma M (1990) **Angina and other risk factors in patients with cardiac diseases undergoing noncardiac operations.** *Anesth Analg* 70: 240–247
75. • Shah K, Kleinman B, Sami H, Patel J, Rao T (1990) **Reevaluation of perioperative myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction undergoing noncardiac operations.** *Anesth Analg* 71: 231–235
76. Slogoff S, Keats A (1988) **Does chronic treatment with calcium entry blocking drugs reduce perioperative myocardial ischemia?** *Anesthesiology* 68: 676–680
77. Slogoff S, Keats A (1985) **Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction?** *Anesthesiology* 62: 107–114
78. Slogoff S, Keats A (1986) **Further observations on perioperative myocardial ischemia.** *Anesthesiology* 65: 539–542
79. • Stone J, Foex P, Sear J, Johnson L, Khambatta H, Triner L (1988) **Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients: effect of a single small oral dose of a beta-adrenergic blocking agent.** *Anesthesiology* 68: 495–500
Einer der ersten klinischen Hinweise darauf, dass eine perioperative medikamentöse Blockade der Beta-Rezeptoren bei koronaren Risikopatienten einen günstigen Effekt haben kann.
80. •• Stühmeier K, Mainzer B, Cierpka J, Sandmann W, Tarnow J (1996) **Small, oral dose of clonidine reduces the incidence of intraoperative myocardial ischemia in patients having vascular surgery.** *Anesthesiology* 85: 706–712
Interessante klinische Studie zum antiischämischen Effekt eines etablierten Alpha₂-Agonisten.
81. Talke P, Li J, Jain U, Leung J, Drasner K, Hollenberg M, Mangano DT, for the Study of Perioperative Ischemia Research Group (1995) **Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery.** *Anesthesiology* 82: 620–633
82. • The American College of Physicians (1997) **Clinical Guideline, Part I: Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery.** *Ann Intern Med* 127: 309–312
Aktuelle Empfehlungen des American College of Physicians zum perioperativen Management nichttherapeutischer koronarer Risikopatienten.
83. Thomson I, Mutch W, Culligan J (1984) **Failure of intravenous nitroglycerin to prevent intraoperative myocardial ischemia during fentanyl-pancuronium anesthesia.** *Anesthesiology* 61: 385–393
84. Tuman K, McCarthy R, March R, De Laria G, Patel R, Ivankovich A (1991) **Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery.** *Anesth Analg* 73: 696–704
85. Tuman K, McCarthy R, Spiess B, Ivankovich A (1989) **Postoperative myocardial infarction: importance of calcium entry and beta adrenergic blocking drugs.** *Anesth Analg* 68: S294
86. Urban M, Gordon M, Harris S, O'Connor T, Barash P (1993) **Intraoperative hemodynamic changes are not good indicators of myocardial ischemia.** *Anesth Analg* 76: 942–949
87. • Wallace A, Layug E, Tateo I, Li J, Hollenberg M, Browner W, Miller D, Mangano DT, for the McSPI Research Group (1998) **Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia.** *Anesthesiology* 88: 7–17
Diese Untersuchung analysiert die Inzidenz perioperativer Myokardischämien mittels kontinuierlichem Holter-Monitoring bei nichttherapeutischen koronaren Risikopatienten und dokumentiert einen positiven antiischämischen Effekt der perioperativen Applikation eines Beta-Rezeptorenblockers. Die Patienten wurden im Anschluss auch bezüglich des Outcomes innerhalb der ersten 2 Jahre nach dem Eingriff untersucht und diese Ergebnisse wurden dann separat (s. [48]) publiziert.