

Aus der Klinik für Herzchirurgie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. A. Lichtenberg

## Validierung der Cardiogoniometrie in der Herzchirurgie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Spyridon Panagiotopoulos

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Bernhard Korbmacher

Zweitgutachter: PD Dr. med. Tobias Zeus

## **Publikation der Dissertation**

Poster-Präsentation Doktorandenkongress Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2014

Vortrag Hämostaseologie-Kongress Solingen 2014

Poster-Präsentation DGK Rhythmologie-Kongress Düsseldorf 2014

## Zusammenfassung

Die KHK zählt nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (2018) zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Vor diesem Hintergrund kommt der diagnostischen Abklärung zur Indikationsstellung zu den operativen Maßnahmen besondere Bedeutung zu. In vielen Fällen ist schnelles und zuverlässiges Handeln unabdingbar. Die Cardiogoniometrie (CGM) - seit den 1980er Jahren in Entwicklung - will eine Alternative und zugleich Optimierung im Bereich der Diagnostik im Verhältnis zu den etablierten Verfahren ermöglichen. Sie ist als Verfahren – wie das EKG – im Stande elektrische Reize am Herzen differenziert zu erkennen und zu analysieren. Die CGM leistet eine nicht-invasive, vektorielle, digitale Analyse der myokardialen Depolarisation und Repolarisation. In verschiedenen Studien ist die Anwendbarkeit der Methode als vielversprechend dargestellt.

In der vorliegenden Studie wurde der Frage nachgegangen, ob die CGM in der aktuellen Entwicklung auch im kardiochirurgischen Bereich anwendbar und nützlich sein kann. Dafür konnten 50 Patienten perioperativ untersucht werden, bei denen eine Bypass-Operation geplant war. Es wurden prä- und postoperativ Untersuchungsbefunde erhoben. Diese wurden mit den vorhandenen Daten aus den standardisierten Verfahren (Herzkatheter, Echokardiographie, Laborbefunde und EKG) in Vergleich gebracht und statistisch ausgewertet.

Besondere Aufmerksamkeit kam dem Vergleich CGM vs. Herzkatheter-Untersuchung zu, weil der Nutzen eines weiteren nicht-invasiven Verfahrens in diesem Rahmen von großem Vorteil wäre. Die Auswertung der Ergebnisse für die einzelnen Gefäße (LAD, RCA und RCX) konnte die Erwartungen nicht erfüllen. In keinem Zusammenhang konnten signifikante ( $p < 0,05$ ) Ergebnisse ermittelt werden. Auch im Verhältnis zu den anderen Verfahren konnten keine nennenswerten Ergebnisse erzielt werden.

Durch die in der vorliegenden Studie erzielten Ergebnisse soll die Bedeutung der Cardiogoniometrie selbst für die Kardiologie nicht in Frage gestellt werden. Vielmehr sind die Ergebnisse der vorgelegten Studie als Diskussionsbeitrag zu deuten, da die Anwendung des Verfahrens unter dem Einfluss von einschränkenden Bedingungen erfolgte. Subsummierend ist für den Einsatz der CGM im herzchirurgischen Gebiet eine Anpassung des Verfahrens an die dort vorherrschenden Verhältnisse erforderlich. Das gilt v.a. in Hinsicht auf Patienten mit Adipositas, Verbandsmaterial nach der Operation etc.; typische Bedingungen für den Herz-Operierten Patienten.

## Abstract

According to the Federal Statistical Office (2018), the Coronary Heart Disease (CHD) is one of the leading causes of death in Germany. Against this background, the diagnostic clarification of the indication for the operative measures is of particular importance. In many cases, fast and reliable action is essential. Cardiogoniometry (CGM), which has been under development since the 1980s, aims to provide an alternative and at the same time optimization in the field of diagnostics in relation to established procedures. As a method - like the ECG - it is capable of differentiating and analyzing electrical stimuli in the heart. The CGM performs a noninvasive, vectorial, digital analysis of myocardial depolarization and repolarization. Several studies have shown the applicability of the method to be promising.

The present study addresses the question of whether CGM can also be used and is useful in cardiac surgery in current development. For this purpose, 50 patients could be examined perioperatively, in which a bypass operation was planned. Preliminary and postoperative examination results were collected. These were compared with the available data from the standardized procedures (cardiac catheterization, echocardiography, laboratory findings and ECG) and statistically evaluated.

Special attention came to the comparison CGM vs. cardiac catheterization because the benefit of another noninvasive procedure would be of great benefit in this context. The evaluation of the results for the individual vessels (LAD, RCA and RCX) could not meet the expectations. In no context could significant ( $p < 0.05$ ) results be determined. Also in relation to the other methods no significant results could be achieved.

The results obtained in the present study do not call into question the importance of cardiogoniometry even for cardiology. Rather, the results of the study presented are to be interpreted as a contribution to the discussion since the application of the method was carried out under the influence of restrictive conditions. In summary, the use of CGM in cardiac surgery requires adaptation of the procedure to the prevailing conditions there. This is especially true with regard to patients with obesity, dressings after surgery, etc.; typical conditions for the heart-operated patient.

## Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
BMI	Body-Mass-Index
CGM	Cardiogoniometrie
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase-Muscle Brain
EKG	Elektrokardiographie
HKU	Herzkatheteruntersuchung
HLM	Herzlungenmaschine
ICR	Intercostalraum
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCA	Linke Herzkranzarterie
LAD	left anterior descending artery
MCL	Medioclavikularlinie
MIDCAB	Minimal invasiv direkte coronar-arterielle Bypass-Operation
NPW	Negativer Prädiktionswert
n.s.	nicht spezifisch
NSTEMI	non-ST-segment elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt)
PCI	Perkutane Koronarintervention
PPW	Positiver Prädiktionswert
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCA	Rechte Herzkranzarterie
RCX	Ramus circumflexus
RIM	Ramus intermedius
RIVA	Ramus interventricularis anterior
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction (ST-Hebungsinfarkt)

## Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Abstract .....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Inhaltsverzeichnis.....	IV
1. Einleitung und Fragestellung.....	1
2. Theoretischer Hintergrund.....	2
2.1. Koronare Herzerkrankungen .....	2
2.1.1. Definition und Epidemiologie .....	2
2.1.2. Anatomie der KoronargefäÙe.....	2
2.1.3. Pathogenese, Ätiologie und klinische Symptome .....	4
2.1.4. Diagnostik.....	7
2.2. Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit .....	14
2.2.1. Medikamentöse Therapie .....	14
2.2.2. Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) und koronare Intervention (PCI) .....	18
2.2.3. Operative Therapie und Herzlungenmaschine.....	20
2.3. Akutes Koronarsyndrom (ACS) .....	22
2.3.1. Diagnostik.....	23
2.3.2. Therapie .....	24
2.4. Entwicklung der Elektrokardiographie .....	25
2.4.1. Geschichte und Grundlagen der Elektrokardiographie .....	25
2.4.2. Darstellung der Erregungsausbreitung und -rückbildung im EKG .....	28
2.4.3. Das normale EKG .....	32
2.5. Cardiogoniometrie (CGM) .....	35
2.5.1. Entwicklung der CGM .....	35
2.5.2. Vorstellung der Methode .....	35
2.5.3. Praktische Durchführung der CGM .....	48
3. Material und Methoden.....	55
3.1. Datenerhebung .....	55
3.1.1. Daten aus der Patientenakte.....	55

3.1.2 Daten aus der Patientenakte.....	55
3.1.3. Statistische Analyse .....	57
3.1.4. Ethikvotum .....	59
3.2. Darstellung und Analyse der Ergebnisse .....	59
3.2.1. Präoperativen Ergebnisse.....	60
3.2.2. Präoperative Ergebnisse ohne Signalstörungen.....	65
3.2.3. Postoperative Ergebnisse .....	70
3.2.4. Postoperative Ergebnisse ohne Signalstörungen .....	73
4. Diskussion.....	77
4.1. Vergleich der Cardiogoniometrie mit den standardisierten prä- und postoperativen Untersuchungen.....	82
4.1.1. Koronarangiographie.....	82
4.1.2. Echokardiographie.....	84
4.1.3. Laborparameter .....	85
4.1.4. EKG .....	86
4.2. Limitationen der Studie .....	87
4.2.1. Allgemeine Anmerkungen .....	87
4.2.2. BMI .....	88
4.2.3. Verband .....	88
4.2.4. Schrittmacher .....	89
4.2.5. Lageänderung des Herzens postoperativ .....	89
4.2.6. Allgemeine Störanfälligkeit .....	90
4.3. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen .....	90
5. Literaturverzeichnis.....	92

## 1. Einleitung und Fragestellung

Die Kardiologie findet sich trotz der vielfältigen positiven Entwicklungen in ihrem Bereich aufgrund der unentwegt bestehenden Behandlungsanforderungen in der Pflicht, theoretische wie praktische Innovationen auf ihren Nutzen zu prüfen. Vor dem Hintergrund der hohen Zahlen der Verdachtsdiagnose eines Herzinfarktes und der darauffolgenden Einleitung ärztlicher Maßnahmen zur Klärung der bestehenden Verhältnisse kommt dem Einsatz einer effektiven Diagnostik besondere Bedeutung zu.

Nach Entwicklung der Elektrokardiographie (EKG) zu Beginn des 20. Jahrhunderts durch Willem Einthoven hat sich das zweidimensionale EKG als Goldstandard in der Diagnostik ischämischer Phänomene des Herzens bis in unsere Zeit etabliert. Um eine sensitivere Ischämiediagnostik mittels Elektrokardiographie zu erreichen, wurde die computergestützte dreidimensionale Cardiogoniometrie (CGM) durch den Kardiologen Dr. Ernst Sanz (1983) entwickelt [1]. Nach Lösung technischer Schwierigkeiten wurde u.a. in den Studien von Birkemeyer et al. (2012) [2] und Tölg et al. (2012) [3] gezeigt, dass mittels dieser innovativen EKG-Ableitung zusätzliche Information bezüglich der koronaren Perfusion erhalten werden konnten.

In der vorliegenden Studie sollte der theoretische und praktische Rahmen dargestellt werden, innerhalb dessen dieses Verfahren einzuordnen ist. Dafür werden die relevanten diagnostischen und therapeutischen Zusammenhänge erläutert. Nach einem Abriss der koronaren Herzerkrankung und der Entwicklung der Elektrokardiographie in diesem Sinne werden die Technik und Methodik des 3-D-EKGs beschrieben. Als neues Indikationsgebiet sollte die Möglichkeit der Implementierung der Cardiogoniometrie (CGM) im klinischen Alltag der Herzchirurgie überprüft werden.

**Fragestellung.** Ziel der durchgeführten Studie ist die Prüfung der Hypothese, ob sich durch die Cardiogoniometrie (CGM) perioperativ im herzchirurgischen Bereich ein statistisch belegbarer Beitrag zur Verbesserung der Ischämiediagnostik ergeben kann.

Dies soll in verschiedenen Richtungen überprüft werden. Die Frage dabei ist, ob diese Methode gegenüber den gängigen Verfahren – oder in Verbindung zu einzelnen davon – eine Alternative darstellt; entweder zum Ersatz oder zur Optimierung, i.S. eines Beitrages zur Komplettierung der bestehenden Verhältnisse.

## **2. Theoretischer Hintergrund**

### **2.1. Koronare Herzerkrankungen**

#### **2.1.1. Definition und Epidemiologie**

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) beschreibt die Erkrankung der epikardialen Koronargefäße. Dabei kommt es durch eine Verengung der Gefäße zu einer mangelnden Durchblutung der betroffenen Herzareale. In der Folge können verschiedene Erscheinungsformen der KHK entstehen, angefangen von der stummen Ischämie, über das akute Koronarsyndrom (ACS) - welches den ST-Hebungsinfarkt (STEMI), den Nicht ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und die instabile Angina pectoris (AP) beinhaltet - bis hin zum plötzlichen Herztod.

Die KHK zählt nach Angaben des Statistischen Bundesamtes zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland [4]. Die für 2016 dort aufgelisteten Todesfälle (910.899, davon männlich 448.304 und weiblich 462.595) gehen mit 13,42 % (122.274, davon männlich 66.789 und weiblich 55.485) auf ischämische Herzkrankheiten zurück. Im Jahr 2016 wurden bundesweit 50.114 isolierte und kombinierte Bypass-Operationen durchgeführt [5].

#### **2.1.2. Anatomie der Koronargefäße**

Die Koronargefäße stellen die Blutversorgung des Myokards sicher. Die rechte (RCA) und die linke Koronararterie (LCA) entspringen aus den Sinus aortae. Die RCA entspringt in der Regel aus dem rechten Sinus valsalva und die LCA aus dem linken Sinus valsalva. Die LCA teilt sich nach einem variablen langen Hauptstamm in den Ramus (R.) interventricularis anterior (RIVA/LAD) und in den Ramus circumflexus (RCX).

Der RIVA zieht entlang des Sulcus interventricularis zur Herzspitze und gibt im Verlauf die folgenden Äste ab: die R. coni arteriosi, den R. lateralis (R. diagonalis), der die Vorderfläche des linken Ventrikels versorgt und die Rami septales, welche die vorderen zwei Drittel des Ventrikelseptums versorgen und einen Teil des Reizleitungssystems auf der Seite der rechten Kammer [6].

Der RCX verläuft parallel am Sulcus coronarius entlang zur Facies diaphragmatica. In seinem Verlauf entsendet er den R. atrialis anastomicus zum rechten Vorhof, den R. marginalis sinister zur Außenfläche der linken Herzkammer, den Ramus atrialis intermedius auf die Rückseite des

linken Vorhofs. Er endet im R. posterior ventriculi sinister, der die posterolaterale Wand des linken Ventrikels versorgt [6].

Die rechte Koronararterie (RCA) verläuft zunächst vom rechten Herzohr bedeckt im Sulcus coronarius nach hinten. Dort gibt sie auf der Ebene des Zwerchfells den Ramus interventricularis posterior (RIVP) im Sulcus ventricularis posterior ab. Mit dem R. atrioventricularis, der im Sulcus coronarius verläuft und dem Ramus nodi atrioventricularis, der den AV-Knoten versorgt, gibt die RCA zwei weitere Äste im posterioren Bereich ab. Ebenfalls schickt die RCA den Ramus nodi sinuatrialis, der den Sinusknoten versorgt, weitere R. atriales zum rechten Vorhof, den R. marginalis dexter an die Außenseite der rechten Kammer und den R. atrialis intermedius zur Rückseite des rechten Vorhofs [6].

Es lässt sich zusammenfassend festhalten, dass mit erheblicher Variabilität die Versorgungsgebiete der LCA der linke Vorhof, der linke Ventrikel, etwa zwei Drittel des oberen Ventrikelseptums und ein kleiner Teil der Vorderwand des rechten Ventrikels sind. Neben dem rechten Vorhof und Ventrikel und dem hinteren Drittel des Ventrikelseptums versorgt die RCA auch das Reizleitungssystem des Herzens. Das ist von besonderer Bedeutung, wenn man bedenkt, da es bei Koronararterienstenosen in diesem Versorgungsgebiet zu Herzrhythmusstörungen kommen kann [6].

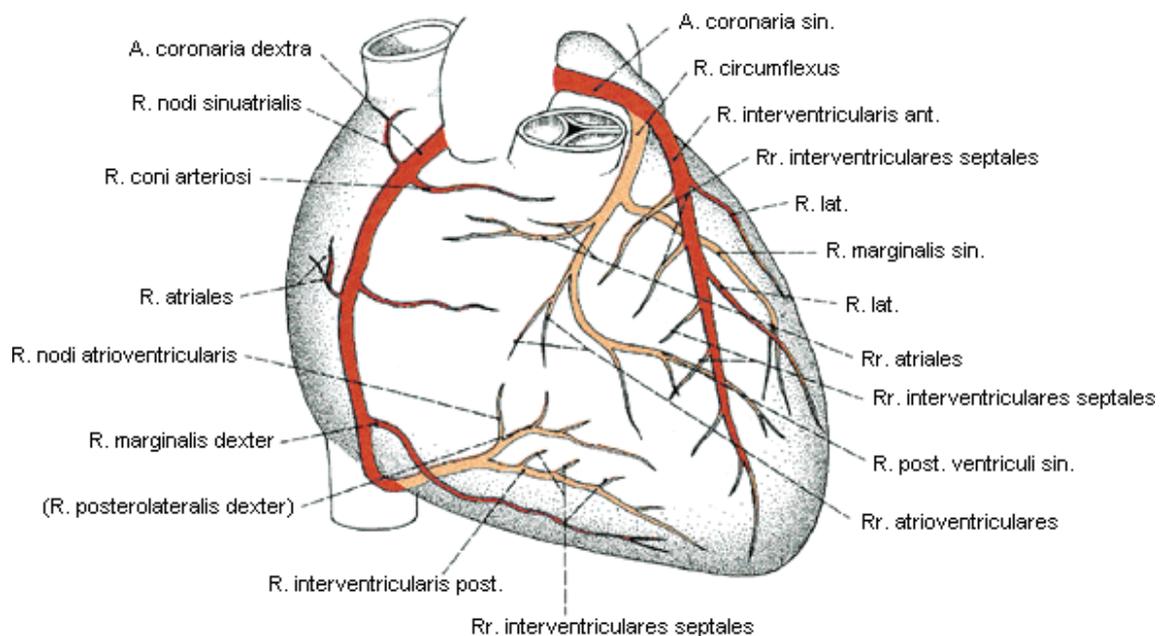


Abb.1: Anatomie der Koronargefäße [7]

Es wird außerdem zwischen verschiedenen Versorgungstypen unterschieden: Normal, Rechts- oder Linksversorgungstyp, wobei der Normalversorgungstyp am häufigsten vorkommt (ca. 75 %). Beim Linksversorgungstyp (ca. 11 %) ist die LCA deutlich kräftiger als die RCA und versorgt den gesamten linken Ventrikel, das gesamte Septum und - durch die Bildung des Ramus interventricularis posterior - auch Teile der rechten Ventrikelhinterwand. Beim Rechtsversorgungstyp (ca. 14 %) ist der RIVP stärker und versorgt einen Großteil des hinteren Ventrikelseptums und die Hinterwand des linken Ventrikels [6].

### **2.1.3. Pathogenese, Ätiologie und klinische Symptome**

Die Ursache der koronaren Herzkrankheit (KHK) ist in mehr als 90 % der Fälle eine Arteriosklerose, die in drei verschiedenen Formen auftreten kann: Atherosklerose, Mönckeberg-Mediaverkalkung und die Arteriosklerose/-hyalinose [8], wovon die erste am häufigsten vorkommt. Die Atherosklerose wird gemäß WHO als „eine variable Kombination von Veränderung der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“ [9] beschrieben. Die Risikofaktoren, die zu einer Atherosklerose führen, werden nach erster und zweiter Ordnung eingeteilt. Zu den Risikofaktoren erster Ordnung zählt die Hypertonie, deren hämodynamische Auswirkung zu Endothelschäden führt, die Hyperlipidämie, der Nikotinabusus, der Diabetes mellitus, das Alter und Geschlecht. „Zur zweiten Ordnung zählen allgemeine Adipositas, Stress, Bewegungsmangel, hormonelle Faktoren und familiäre Belastung“ [9]. Alle diese Risikofaktoren führen zu einem Endothelschaden an der Intima im Gefäß, was dazu führt, dass Lipoproteine in die Intima einwandern können, v.a. vom LDL-Typ (low density lipoprotein-Typ) [8].

Die dadurch entstehende Koronarstenose wird von der AHA (American Heart Association) nach prozentualen Stenosegraden eingeteilt und kann mithilfe der Koronarangiographie ermittelt werden.

Stenosegrad in %	Schweregrad
≤ 25	Wandunregelmäßigkeiten
25-50	Leichtgradig
50-75	Mittelgradig
75-90	Höhergradig
> 90	Hochgradig
100	Kompletter Verschluss

Tabelle 1: Graduelle Einteilung von Koronarstenosen (American Heart Association)

Höhergradige Stenosen haben einen verminderten Koronardurchfluss bis zu einem kompletten Verschluss des Gefäßes zur Folge. Um die Stenosen einschätzen zu können, sollten verschiedene Punkte berücksichtigt werden. Zunächst kann eine Querschnittsverminderung des Koronargefäßes ab einer 50%igen Stenose zu einer regionalen Perfusionsminderung unter Belastung führen, während bei einer über 80%igen Stenose die Ruhedurchblutung eingeschränkt ist. Eine weitere Rolle spielt die Stenosenlänge, bei der proportional mit der Länge auch der Widerstand im Gefäß steigt. Besondere Bedeutung kommt auch der Lokalisation der Stenose zu. Dabei werden Ein-, Zwei- und Dreigefäßerkrankungen unterschieden in Analogie zur Schädigung von RCA, RIVA oder RCX. Bei normalen Koronarverhältnissen kann bei Veränderungen der Hämodynamik die Koronarreserve zu Hilfe kommen, die bis zu einer vierfachen Erhöhung der Perfusion bei Belastungssituationen leisten kann. Diese „Hilfe“ ist bei Stenosen durch o.g. Gründe nicht mehr vorhanden, was sich v.a. als Angina-pectoris-Beschwerden bemerkbar macht [10].

**Stabile vs. Instabile Plaque.** Des Weiteren wird zwischen zwei verschiedenen Gründen für die Entstehung des Verschlusses eines Gefäßes unterschieden. Zum einem kommt es durch progredientes Wachstum der Plaques zu den sogenannten stabilen Plaques. Diese äußern sich ab einem bestimmten Stenosegrad und entsprechender Belastungsintensität als eine stabile Angina pectoris. Zum anderen entsteht durch die Ruptur eines nicht hochgradig verschließenden Plaques, der zur Bildung eines Thrombus führt, ein plötzlicher Verschluss des Gefäßes. Diese werden als instabile Plaques bezeichnet. Diese Art von Plaques meldet sich

vorher nicht anhand von Symptomen einer stabilen Angina pectoris, sondern führt bei einer Ruptur direkt zu einem akuten Koronarsyndrom (ACS) [10]. Libby et al. zeigten, dass die instabile Form von Plaques weitaus häufiger als die stabile vorkommt und Gefäßverschlüsse verursacht [11].

**Klinische Symptome.** Die KHK kann sich auf verschiedene Art und Weise klinisch zeigen, wobei grundsätzlich zwischen stabiler KHK und Akutem Koronarsyndrom (ACS) unterschieden wird. Symptomatisch tritt sicherlich die Angina pectoris - in der stabilen oder instabilen Prägung - am häufigsten vor. Sie zeigt sich in Form von retrosternalen oder linksthorakalen Schmerzen, die in den Unterkiefer, Hals, linken oder rechten Oberarm (links > rechts), den Rücken oder in den Oberbauch ausstrahlen können. Die stabile Angina pectoris ist unter Belastung reproduzierbar und kann in verschiedenen Formen auftreten, wie beispielweise als „*Walk-through*“-Angina, die pathophysiologisch dem Paradigma der ischämischen Präkonditionierung entspricht [12].

Bei der instabilen Angina pectoris, die „jede neu auftretende oder an Häufigkeit und Intensität zunehmende oder in Ruhe auftretende Angina bezeichnet“ [10] verhält es sich entsprechend anders. Diese gehört zusammen mit dem akuten Myokardinfarkt (STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction und NSTEMI = non-ST-segment elevation myocardial infarction) und dem plötzlichen Herztod zum akuten Koronarsyndrom (ACS). Auch die instabile Angina pectoris weist verschiedene Verlaufsformen auf. Besonders sind zu erwähnen die *De-novo*-Angina, bei der zuvor asymptomatische Patienten AP-Beschwerden haben, die Ruheangina, bei der sich die Angina pectoris belastungsunabhängig zeigt und ein hohes Risiko zum Myokardinfarkt hat, sowie die Prinzmetal-Angina, bei der es v.a. morgens in Ruhe durch einen Gefäßspasmus an den Koronararterien zu AP-Beschwerden kommen kann [13]. Die Angina pectoris wird nach der CCS (Canadian Cardiovascular Society) klassifiziert (s. Tabelle 2). Weitere Symptome der KHK sind die begleitende Luftnot sowie Herzrhythmusstörungen, die sowohl tachykarder als auch bradykarder Natur sein können.

## Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris

Grade	Description
Grade I	Ordinary physical activity does not cause angina, such as walking and climbing stairs. Angina with strenuous or rapid or prolonged exertion at work or recreation
Grade II	Slight limitation of ordinary activity. Walking or climbing stairs rapidly, walking uphill, walking or stair climbing after meals, or in cold, or in wind, or under emotional stress, or only during the few hours after awakening. Walking more than two blocks on the level and climbing more than one flight of ordinary stairs at a normal pace and in normal conditions
Grade III	Marked limitation of ordinary physical activity. Walking one or two blocks on the level and climbing one flight of stairs in normal conditions and at normal pace
Grade IV	Inability to carry on any physical activity without discomfort, anginal syndrome may be present at rest

Tabelle 2: Klassifizierung der Angina pectoris [14]

### 2.1.4. Diagnostik

**Nichtinvasive Diagnostik.** An erster Stelle stehen die Anamnese und die körperliche Untersuchung eines Patienten. Durch gezieltes Fragen - im Hinblick auf Familienanamnese, Schmerzcharakter oder das Vorhandensein von Risikofaktoren - kann man relevante Informationen erhalten. Die körperliche Untersuchung - wie beispielsweise mit Hilfe der Inspektion Xanthelasmae identifiziert werden können, die einen Hinweis auf eine vorhandene Hypercholesterinämie geben - kann viele Hinweise zutage fördern. Genauso relevante Informationen können auch andere nichtinvasive Methoden liefern, z.B. eine Blutdruckmessung zur Diagnose einer Hypertonie.

Als nächste dafür hilfreiche Maßnahme ist die Labordiagnostik zu nennen. Die Herzenzyme Troponin T und I, Creatinkinase (CK) und CK-MB (Creatinkinase-Muscle Brain) sind hilfreich, um eine vorhandene Ischämie nachzuweisen. Mit der Bestimmung des Serums und des Urins

können verschiedene Ursachen der Atherosklerose, wie Diabetes mellitus oder eine Fettstoffwechselstörung erfasst werden.

Die Elektrokardiographie (EKG) spielt sowohl in Ruhe als auch unter Belastung in der Anfangsdiagnostik der stabilen KHK eine große Rolle. Bei etwa der Hälfte der Patienten ist das Ruhe-EKG unauffällig, bei den anderen können bestimmte Zeichen auftreten, die einen Hinweis auf eine KHK geben könnten [10]. Auf das Ruhe-EKG wird im Methodik- und Materialteil näher eingegangen.

Bei Patienten, die trotz eines unauffälligen Ruhe-EKG-Befundes einen Verdacht auf eine KHK rechtfertigen oder asymptomatisch sind, aber ein kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen, kann ein Belastungs-EKG indiziert sein. Dabei wird versucht beim Patienten unter Belastung eine Myokardischämie nachzuweisen, die in Ruhe nicht vorhanden oder nachweisbar ist. Die Ausbelastungsfrequenz liegt bei  $220 - \text{Lebensalter} \times 0,85$ . Wird diese nicht erreicht, ist das Belastungs-EKG nicht aussagekräftig. Die Untersuchung gilt es abubrechen, falls es während der Untersuchung zu signifikanten ST-Streckenveränderungen im EKG, AP-Beschwerden, Schenkelblockbildungen, Blutdruckabfall oder zu Bluthochdruck über 220/120 mmHg kommt. Ist der Patient nicht belastbar, ist eine weiterführende Diagnostik anzustreben [10].

Zu den bildgebenden Verfahren gehört zunächst die Echokardiographie, mit der man die Koronararterien zwar nicht beurteilen kann, aber die Folgen einer Myokardischämie. Es können zum einem strukturelle Veränderungen wie A-, Hypo- oder Dyskinesien am Herzmuskel erkannt werden, zum anderen können differentialdiagnostische Symptome wie Atemnot oder Flüssigkeitsansammlung im Perikard abgeklärt werden. Auch bei dieser Methode kann man den Patienten unter Belastung untersuchen, sowohl ergometrisch als auch medikamentös, z.B. durch die Gabe des Katecholamins Dobutamin (Stressechokardiographie). Dabei können Areale entdeckt werden, bei denen es durch eine Myokardischämie zu Kontraktionsstörungen im jeweiligen Herzmuskelareal kommt. Die Stressechokardiographie hat im Vergleich zum Belastungs-EKG eine höhere Sensitivität und Spezifität [10].

Ein weiteres bildgebendes Verfahren ist die Myokardszintigraphie, bei der das Myokard sowohl in Ruhe als auch unter Belastung beurteilt werden kann. Hierbei handelt es sich um eine nuklearmedizinische Untersuchungsmethode, bei der dem Patienten radioaktiv

markierte Stoffe (Radiotracer) verabreicht werden, z.B. Thallium-201, die sich im Herzmuskelgewebe anreichern. Da die Untersuchung sowohl in Ruhe als auch unter Belastung (ergometrisch oder pharmakologisch) durchgeführt wird, kann anhand der Bilder unterschieden werden, ob es sich um eine ältere Myokardnarbe handelt (somit um einen irreversiblen Schaden) oder ob eine Myokardischämie (reversibler Schaden) vorhanden ist [10].

Zur erwähnen sei auch eine Röntgenuntersuchung des Thorax, da man verschiedene strukturelle Unterschiede sehen kann, wie z.B. eine Kardiomegalie. Auch eine pulmonalvenöse Stauung kommt oft begleitend bei einer KHK vor und wird sichtbar im Röntgen-Thorax.

Zu den nichtinvasiven Methoden speziell zur Darstellung der Koronararterien gehören das CT und das MRT. In beiden Fällen erreicht man mittlerweile durch eine hohe Auflösung eine gute Darstellung der Anatomie der Koronargefäße. Die Computertomographie hat heute schon ein hohes Maß an Genauigkeit und ist bereits teilweise etabliert in der Darstellung der Koronarien und im postoperativen Verlauf nach Bypass-OPs. Die Nachteile der CT-Untersuchung sind zum einem, dass sie im Vergleich zur Herzkatheteruntersuchung nicht die Kollateralgefäße der Koronarien darstellen kann und zum anderen die Strahlenbelastung im Vergleich zum MRT nicht zu vermeiden ist [15].

**Invasive diagnostische Herzkatheteruntersuchung (HKU).** Mit der HKU können mit Kontrastmittel die Ventrikel (Lävokardiographie/Ventrikulographie) und die Koronararterien dargestellt sowie die Druckwerte innerhalb der Aorta und des linken Ventrikels gemessen werden. Dabei kann man über verschiedene Zugänge die HKU durchführen: Der meist genutzte Zugang ist der über die A. femoralis communis oder die A. radialis.

Die HKU - auch Koronarangiographie genannt - ist bis heute der Goldstandard der KHK-Diagnostik. Hiermit können die Herzkranzgefäße, deren Kollateralen als auch die Bypassgefäße nach einer Bypass-OP, beurteilt werden. Je nach Schweregrad oder Lokalisation der Stenosen kann man abschätzen, ob die Patienten eine medikamentöse Therapie, eine perkutane Intervention (PCI) oder eine Bypass-Operation brauchen. Die Koronarangiographie ist bei Patienten indiziert, die über kardiale Beschwerden klagen - wie bei einer stabilen KHK oder notfallmäßig bei einem akuten Koronarsyndrom – und im Falle, dass die nichtinvasive Diagnostik keine zuverlässigen Befunde ergeben hat.

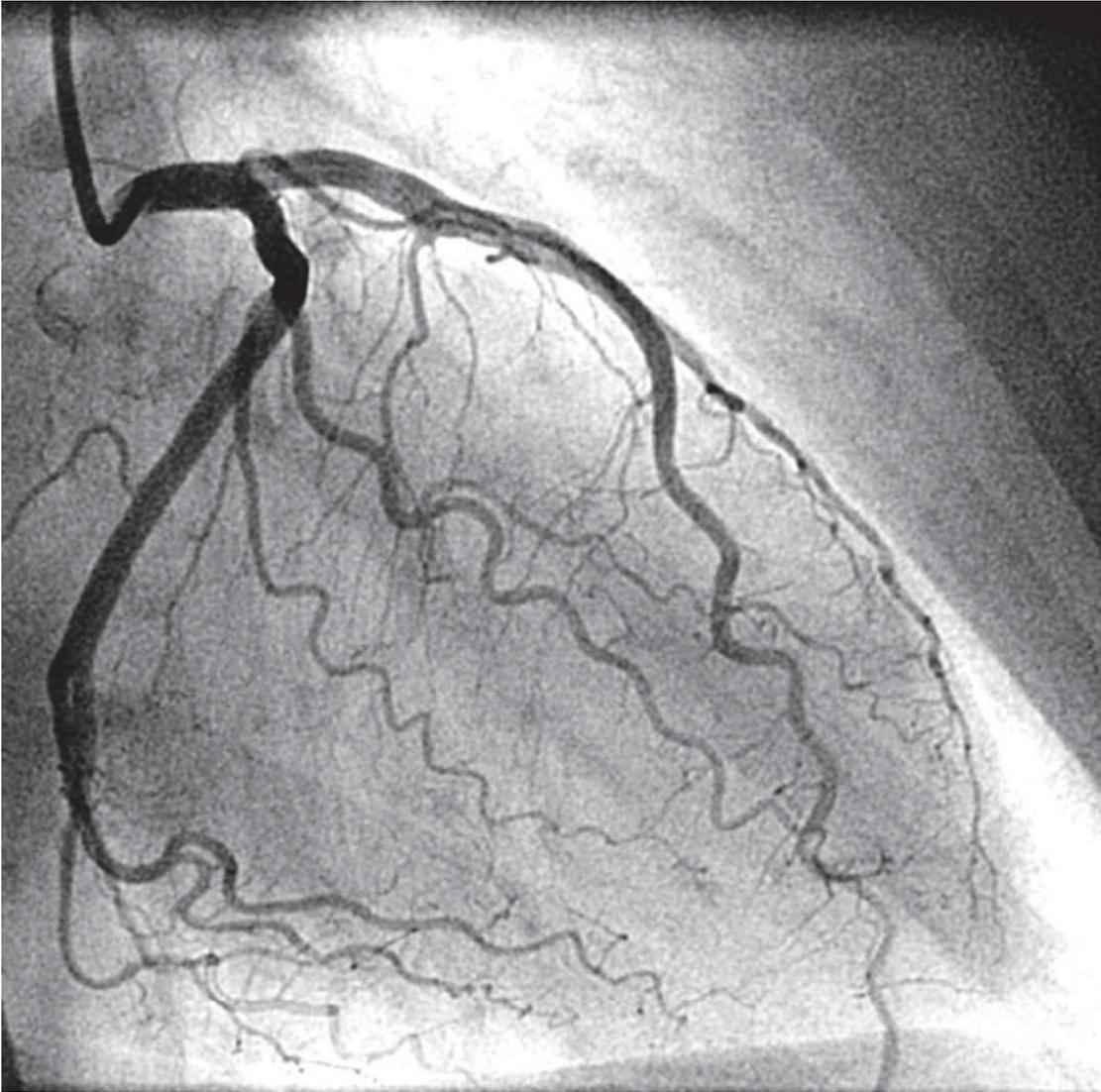


Abb.2: Herzkatheteruntersuchung, Darstellung des linken Herzkranzgefäßes [16]

**Labordiagnostik.** Die Labordiagnostik hat sich in den vergangenen Jahren mithilfe der Marker für Herzenzyme fest in der Diagnostik des ACS etabliert. Zu den gängigsten gehören die Troponine T und I sowie die CK-MB. Sie werden parallel zu anderen Diagnostiken per Blutentnahme durchgeführt, können wichtige Informationen zum Zustand des Patienten liefern und unterscheiden sich in der Zeit des Auftretens bzw. in der Länge des Nachweises im Blut. Hier sollen die wichtigsten Marker genauer beschrieben werden und im Diskussionsteil die CGM-Ergebnisse mit den entnommenen Markern verglichen werden.

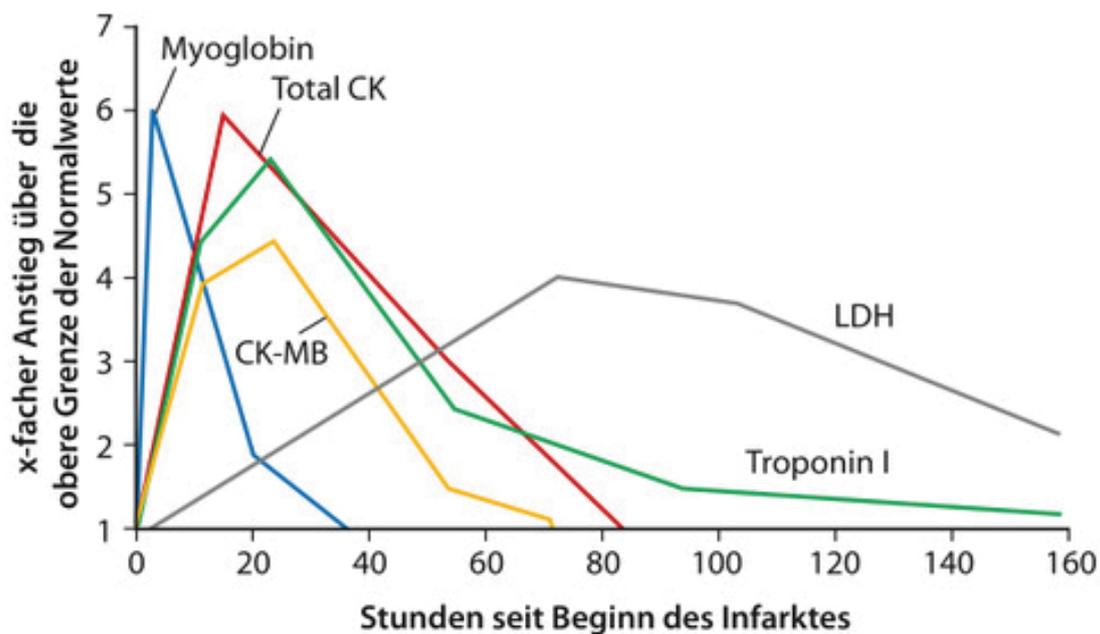


Abb.3: Verlauf der Enzyme bei einem akuten Myokardinfarkt [17]

**Troponin.** Das Troponin wurde 1963 von Dr. Setsuro Ebashi in Japan entdeckt. Er konnte nachweisen, dass es Calcium-Ionen benötigt, damit eine Kontraktion am Muskel stattfinden kann [18]. Das Troponin kommt zusammen mit dem Tropomyosin vor und besteht aus 3 Untereinheiten, dem Troponin I, Troponin T und dem Troponin C [19].

Die Indikationsstellung zur Bestimmung des Troponins sind der Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom (ACS), die Risikostratifizierung bei einer instabilen Angina pectoris und die Abschätzung der Infarktgröße [20].

Zur Bestimmung des Troponin-T wird entweder Serum, Heparin-, EDTA- oder Citrat-Plasma verwendet. Beim Troponin I gilt von vornherein die Regel, dass wenn es zu einer Zeitreihenbestimmung kommt, also mehrmalige Messungen des Troponin I-Wertes, immer das gleiche Probematerial benutzt werden muss, da beim Vergleich der Werte die Heparin- und EDTA-Proben niedrigere Werte ergeben haben als beim Serumwert [20].

Die Referenzwerte zur Diagnostik des akuten Myokardinfarkts liegen für Troponin T bei 0,1 ng/ml und für Troponin I 0,5 ng/ml [20].

Ein Grund für falsche negative Werte kann das Vorhandensein von Autoimmunantikörper gegen das Troponin I sein. Etwa 3,5 % der Allgemeinbevölkerung haben Troponin-

Autoantikörper in einer Konzentration im Blut, die in der Lage ist, 90 % von zugesetzten Troponin I (bis 30 µg/l) zu blockieren und damit der Nachweisbarkeit zu entziehen [21, 22]. Die Gefahr falscher negativer Ergebnisse besteht eher bei niedriger Troponin-I-Konzentration, bei höheren kann dies noch aufgefangen werden [23]. Für Troponin T sind keine Autoimmunreaktionen nachgewiesen worden [24].

Es kann festgestellt werden, dass die Einführung der Troponin-Diagnostik in den 90er Jahren viele Veränderungen mit sich gebracht hat. Es sind die ersten Marker, die - im Gegensatz zu CK oder Myoglobin, auf die später eingegangen wird - als herzspezifisch betrachtet werden können. Die Organspezifität eines Markers gilt aber nicht im gleichem Maße für die Krankheitsspezifität, denn die Troponin-Werte können auch aus nichtischämischen Gründen erhöht sein, wie z.B. bei der Kardiomyopathie, einer Myokarditis oder einer Niereninsuffizienz [25].

Nach den aktuellen Leitlinien sind bei einem Patienten mit Verdacht auf ein ACS ein 12-Kanal-EKG und eine Troponinabnahme zu veranlassen, deren Troponin-Werte innerhalb von 60 Minuten vorhanden sein sollte. Ist das EKG unauffällig, muss man den Troponin-Wert zugrunde legen. Ist dieser Wert positiv wird von einem NSTEMI ausgegangen. Ist der Wert negativ, sollte eine zweite Messung nach 3-6 Stunden wiederholt werden, denn ein erstentnommener negativer Troponin-Wert schließt ein Ischämieereignis nicht aus. Die Problematik um den Zeitfaktor bei der Troponindiagnostik wird seit längerem diskutiert. Vor allem bei solchen Patienten, deren Symptomatik nicht direkt auf ein ACS schließen lässt - es sind vor allem Patienten wie Frauen, Diabetiker und ältere Menschen gemeint - sind Vorsicht, Zurückhaltung bei durchgreifenden Maßnahmen und genaue Beobachtung notwendig. In der Labordiagnostik versucht man dieser Problematik mit schnelleren Tests entgegenzutreten. Das Ziel dabei ist, die Troponine im Blut früher zu erkennen als es bisher der Fall ist, um dadurch adäquater auf die Vorgaben der Neubestimmung des Myokardinfarktes - durch die ESC (European Society of Cardiology), ACC (American College of Cardiology) und die Klassifizierung des Myokardinfarktes der American Heart Association (AHA) veranlasst – reagieren zu können [25, 26].

Es wird versucht, die genannten Vorgaben mit dem hochsensitiven Troponin (hs-Troponin) zu erfüllen. Mit diesem Marker soll eine frühere Entdeckung von Troponinen im Blut möglich sein. Die Sensitivität für die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts ist durch das neue

Messverfahren erhöht worden, vor allem bei Messungen innerhalb der ersten zwei Stunden. Doch die Spezifität ist gesunken (Sensitivität: 95 %, Spezifität: 80 %, negativer prädiktiver Wert: 99 %, positiver prädiktiver Wert: 50 %) [27]. Hiermit ist aber nicht die Organspezifität, sondern der Grund der Myokardschädigung gemeint, der unterschiedlich sein kann, wie zum Beispiel eine Myokarditis oder eine Lungenembolie. Deswegen sollten auch alle anderen genannten Kriterien zur Diagnostik des akuten Myokardinfarkts weiterhin hinzugezogen werden.

**Creatinkinase.** Die Creatinkinase (CK) ist ein Isoenzym, welches in der Diagnostik des Myokardinfarktes eine Rolle spielt. Es handelt sich um ein D-Dimer, das verschiedene wichtige Untereinheiten besitzt. Zu den Untereinheiten gehört die CK-BB, auch als Hirntyp bezeichnet, weil sie in hoher Konzentration und vor allem im Gehirn vorkommt. Dazu zählt die CK-MB, welche in einer höheren Konzentration in der Herzmuskulatur als in der Skelettmuskulatur vorhanden ist und deswegen auch Myokard-Typ genannt wird. Die CK-MM gehört ebenso dazu, welche für den Muskeltyp steht, weil sie vor allem in der Skelettmuskulatur vorkommt. Das Enzym Creatinkinase steht in Verbindung mit dem Creatinphosphat und Adenosindiphosphat (ADP) und sorgt dafür, dass der ATP-Spiegel erhalten bleibt und somit Energie in den Muskelzellen vorhanden ist [28].

Der Referenzwert für Erwachsene liegt bei 5,0 ng/ml [20].

Die Werte können aus verschiedenen Gründen fehlerhaft sein. Isoenzyme wie CK-BB, CK-MM oder Makro-CK treten selten auf, kommen aber bei nichtkardialen Pathologien vor und können fälschlicherweise den CK-Wert erhöhen. Als Beispiel kann der Makro-CK-Typ erwähnt werden, der vor allem bei schweren Erkrankungen wie Tumoren oder Lebererkrankungen auftritt. Weitere Gründe für einen erhöhten Anstieg des B-Anteils der CK sind, wenn ein geschädigtes Organ wie die Leber, Lunge oder Gallenblase durch einen malignen Prozess vermehrt CK-BB freisetzt, welche als hoher CK-MB-Anteil fehlinterpretiert werden kann, oder wenn die Blut-Liquor-Schranke durch ein Schädel-Hirn-Trauma beschädigt wurde. Um dies zu klären, müsste man eine elektrophoretische Trennung durchführen [22].

In der Spezifität ist die Creatinkinase den Troponinen unterlegen. Ihr Vorteil liegt in der Sensitivität bei einem akuten Ereignis, da der Anstieg der CK in den ersten drei Stunden vor dem Troponin liegt [20].

**Myoglobin.** Dieses Protein ist ein Sauerstofftransporter und ermöglicht den aeroben Stoffwechsel in den roten Muskelfasern. In der Herzmuskelzelle dient es zur Überbrückung der Pause der Sauerstoffversorgung, die bei jeder Systole durch die Kompression der Koronararterien eintritt [28].

Die Referenzwerte liegen bei Frauen 7-64 µg/l, bei Männern 16-76 µg/l. Der Wert steigt bei Schädigung der Skelett- oder Herzmuskulatur an [20].

Er ist als Marker derjenige, der als erster im Blut erscheint, aber eine geringere Spezifität als CK oder Troponin besitzt. Deshalb muss bei erhöhten Werten eine eventuelle schwere körperliche Arbeit, sportliche Betätigung, eine intramuskuläre Injektion oder eine degenerative Muskelerkrankung abgeklärt werden [20].

## **2.2. Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit**

**Allgemeine Maßnahmen.** Vor der Einleitung therapeutischer Maßnahmen bei einem Patienten sollte abgeschätzt werden, ob eine Lebensstiländerung Erfolg bringen könnte. Dafür kommen verschiedene Faktoren und Aspekte in Betracht. Hier kann nur eine Auswahl getroffen werden. Ein bedeutender Risikofaktor bei der Entstehung kardiovaskulärer Risikofaktoren ist das Rauchen. Das Einstellen des Rauchens senkt das Risiko, innerhalb der nächsten 3 Jahre eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden, um 50 %. Als besorgniserregender Faktor und weiterhin ein großes Problem in unserer Gesellschaft ist die Adipositas. Sie ist mit einigen anderen Krankheiten vergesellschaftet, wie Diabetes mellitus oder Bluthochdruck, und hat entscheidenden Anteil an der Entstehung atherosklerotischer Veränderungen an den Gefäßen. Das Ziel bei übergewichtigen Patienten sollte deswegen die Gewichtsreduktion sein. Auch der Beitrag von körperlichen Aktivitäten ist nicht gering zu schätzen, denn man kann unter Umständen durch sie das kardiovaskuläre Risiko ebenfalls auf bis zu 50 % senken [10].

### **2.2.1. Medikamentöse Therapie**

Bei der Therapie der stabilen Angina pectoris (AP) kommen verschiedene Medikamentengruppen in Betracht und zum Einsatz.

Die  **$\beta$ -blocker** sind in der Therapie der KHK - vor allem bei der stabilen AP - als 1. Wahl anzusehen. Sie verringern die Häufigkeit der AP-Beschwerden, indem v.a. der Sauerstoffverbrauch des Herzens durch Herabsetzung der Herzfrequenz vermindert wird. Sie erhöhen somit die Belastungstoleranz und sorgen letztendlich nachweislich, sowohl prophylaktisch bei KHK-Patienten als auch nach einem erlittenen Herzinfarkt, für eine Verbesserung der Prognose [29]. Generell wirken Betablocker negativ inotrop (Kontraktilität des Herzmuskels wird verringert), dromotrop (Leitungsgeschwindigkeit an den Nervenfasern des Herzens ist verlangsamt), chronotrop (Herzfrequenz wird verlangsamt) und bathmotrop (verminderte Erregbarkeit der Herzmuskelzelle). Weitere Effekte der Betablocker sind die Hemmung der Lipolyse, des Glykogenabbaus, der Insulinausschüttung, der Dilatation an der glatten Muskulatur sowie eine verminderte Reninfreisetzung in der Niere. Bei der Gabe von Betablockern dürfen die verschiedenen Nebenwirkungen nicht außer Acht gelassen werden. Sie können beispielsweise zur Bradykardie, Hypotonie, AV-Blöcke und Verschlechterung eines vorhandenen Asthma bronchiale führen [10] [30].

Die **Nitrate** wirken in Gegensatz zu den Betablockern antianginös, indem sie zur Dilatation der glatten Muskulatur der Gefäße - durch die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) - befähigt sind. NO kann an einem Endothel, das durch die Arteriosklerose geschädigt ist, sich nicht mehr selbstständig freisetzen. Die Nitrate sollen diesen Mechanismus ersetzen. Somit sind sie fähig, den Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels zu reduzieren, indem die Vor- und Nachlast gesenkt und der Blutfluss allgemein in den Koronarien und dessen Kollateralen verbessert wird. Man kann die Nitrate in kurz- und langwirksame einteilen. Die kurzwirksamen wie Nitroglycerin (Glyceroltrinitrat) und Isosorbiddinitrat (ISDN) können in Form von Spray oder Tabletten verabreicht werden und sind bei akuten Angina pectoris Anfällen zu geben. Zu den langwirksamen Nitraten gehören Isosorbidmononitrat (ISMN) und Pentaerithryltetranitrat (PETN) [30].

Die **Kalziumantagonisten** – als eine weitere Möglichkeit der medikamentösen Therapie - wirken über die Blockade des  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanals am Herzen und an den Gefäßen. Die Hemmung des Calciumeinstroms hat zur Folge, dass es zu einer Dilatation an den Koronarien und an den Arteriolen kommt (Nachlastsenkung). Zudem wird am Myokard der  $\text{O}_2$ -Verbrauch durch negative inotrope Effekte reduziert und im Reizleitungssystem des Herzens wird die Erregung verlangsamt, also negativ chronotrope und dromotrope Effekte. Man teilt die

Calciumantagonisten in zwei Gruppen auf: die Dihydropyridine und die Nicht-Dihydropyridine. Zur ersten gehören die  $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonisten vom Nifedipin-Typ, zur zweiten die vom Diltiazem- und Verapamil-Typ. Bei den Dihydropyridinen sind v.a. Nifedipin und Amlodipin erwähnenswert [30].

Die **ACE-Hemmer** gehören zur Gruppe der Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Blocker (RAAS) und werden hauptsächlich in der Bluthochdrucktherapie angewendet. Sie sind aber auch bei KHK-Patienten von Nutzen, da das Angiotensin II eine günstige Wirkung auf die Arteriosklerose in den Koronararterien hat [31]. Weitere Wirkungen der ACE-Hemmer sind die Hemmung des Remodelings am Herzmuskel bei Patienten nach einem Herzinfarkt. Die typischen Nebenwirkungen, die man bei der Gruppe der ACE-Hemmer beachten muss, sind die Hyperkaliämie, die bei niereninsuffizienten Patienten vorkommt, das selten vorkommende angioneurotische Ödem und die am häufigsten zu beklagende Nebenwirkung, der Reizhusten.

Eine weitere zu erwähnende Gruppe sind die **Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten**, sogenannte Sartane. In ihrer Wirkung, Indikation und Kontraindikation sind sie den ACE-Hemmer sehr ähnlich. Im Gegensatz dazu wirken sie direkt am Angiotensin II und beeinflussen somit nicht den Bradikininweg wie die ACE-Hemmer. Sie sind indiziert, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden können, wie z.B. wegen dem bereits genannten Reizhusten, der bei Sartane nur vereinzelt vorkommt [30].

Die Gabe von **Ionenkanalmodulatoren** sollte bei Unverträglichkeit von Betablockern in Betracht gezogen werden. Dazu gehört Ivabradin, ein Sinusknoteninhibitor, der antianginös wirkt. Er hemmt am If-Kanal (i-funny-channels) den Ioneneinstrom, der für die Depolarisation am Sinusknoten verantwortlich ist und somit die Herzfrequenz senkt. Ivabradin wird bevorzugt bei Patienten eingesetzt, die an einer stabilen Angina pectoris leiden, einen Sinusrhythmus besitzen und eine Betablocker-Kontraindikation vorweisen [30].

Die **Thrombozytenaggregationshemmer** (ASS, ADP: Clopidogrel, Prasugrel, Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten) nehmen sowohl präventiv als auch in der Therapie der stabilen KHK bzw. bei atherosklerotischen Erkrankungen eine wichtige Rolle ein. Das bekannteste und am häufigsten benutzte Medikament dieser Gruppe ist Acetylsalicylsäure (ASS). Es wird zur Sekundärprophylaxe bei KHK-Patienten, bei instabiler Angina pectoris, nach Myokardinfarkt,

vor einer PTCA (perkutane transluminale Koronarangioplastie) oder bei einer Stentimplantation eingesetzt. Ob es auch zur Primärprophylaxe der KHK dient, ist bis heute nicht geklärt. Der Wirkmechanismus von ASS beruht darauf, dass es die Cyclooxygenase irreversibel hemmt und daraus folgend die Thromboxansynthese. Diese ist für die Thrombozytenaggregation verantwortlich. Unerwünschte Wirkungen können die Ulkusbildung oder gastrointestinale Blutungen sein.

**Clopidogrel** ist ein Prodrug, d.h. ein Medikament, das in einer Vorstufe gegeben wird und seine Wirkung erst im Körper umsetzt, nachdem es durch bestimmte Umbauprozesse aktiviert wird. Es gehört zu Gruppe der ADP-Rezeptorantagonisten, die zwar einen anderen Angriffspunkt haben, den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor, der für die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung zuständig ist, aber den gleichen Effekt wie ASS haben. Deswegen wird es bei Patienten, die ASS nicht vertragen, als Ersatz genommen. Nach einer elektiven Stentimplantation ist es standardisiert, den Patienten ASS und Clopidogrel zusammen zu verabreichen. Als Nebenwirkungen können verstärkte Blutungen auftreten, wenn man sie mit anderen Medikamenten kombiniert, die zur oralen Antikoagulation benutzt werden. Eine Schwächung der Wirkung zeigt sich bei Clopidogrel, wenn man sie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI), wie Omeprazol oder Pantoprazol, kombiniert. Hier kommt es zu einer verringerten Umsetzung von Clopidogrel, was zu Thromboembolien führen kann [30].

**Prasugrel** gehört auch zu den ADP-Antagonisten wie Clopidogrel, mit dem Unterschied, dass es schneller und stärker wirkt aber auch mehr Blutungen als Nebenwirkungen aufweist.

**Glykoproteine IIb/IIIa** binden an den gleichnamigen Rezeptor und verhindern die Bindung von Fibrinogen und damit die Thrombozytenaggregation. Da sie direkt an genannter Stelle binden, ist ihre Wirkung sehr effektiv und unabhängig davon, wie aktiv das Thrombozytenaggregationssystem in dem Moment ist [30].

Die **Statine**, auch sogenannte Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer (CSE-Hemmer), sind bei Patienten mit hohen Cholesterinspiegeln indiziert. Sie hemmen direkt an der HMG-CoA-Reduktase, ein Enzym in der Cholesterinbiosynthese, wodurch die Entstehung von Cholesterin verringert wird. Ein zusätzlicher Vorteil in Bezug auf die Wirkung von Statinen sind ihre pleiotropen Effekte: eine verbesserte Endothelfunktion, Entzündungshemmung, ein

vermindertes Thromboserisiko und können auch bei einem akuten Koronarsyndrom gegeben werden [10]. Dennoch sollten Statine bei Patienten mit Muskel- und Lebererkrankungen vermieden werden [30].

### 2.2.2. Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) und koronare Intervention (PCI)

1977 führte Andreas Grüntzig die PTCA in die Welt der Kardiologie ein [32]. Mit dieser Methode war es erstmals möglich, ohne operativ tätig werden zu müssen, ein verengtes Koronargefäß wiederzueröffnen und somit eine Revaskularisation am betroffenen Myokardareal zu ermöglichen. Dafür wird ein Ballon mittels Katheter eingeführt, der durch die Aufweitung der verengten Stelle den Blutfluss zulässt. Über diesen Weg öffnete sich die Tür zu weiteren Eingriffen, wie z.B. die Möglichkeit während einer Koronarintervention Stents in den stenosierten Bereich einzusetzen.

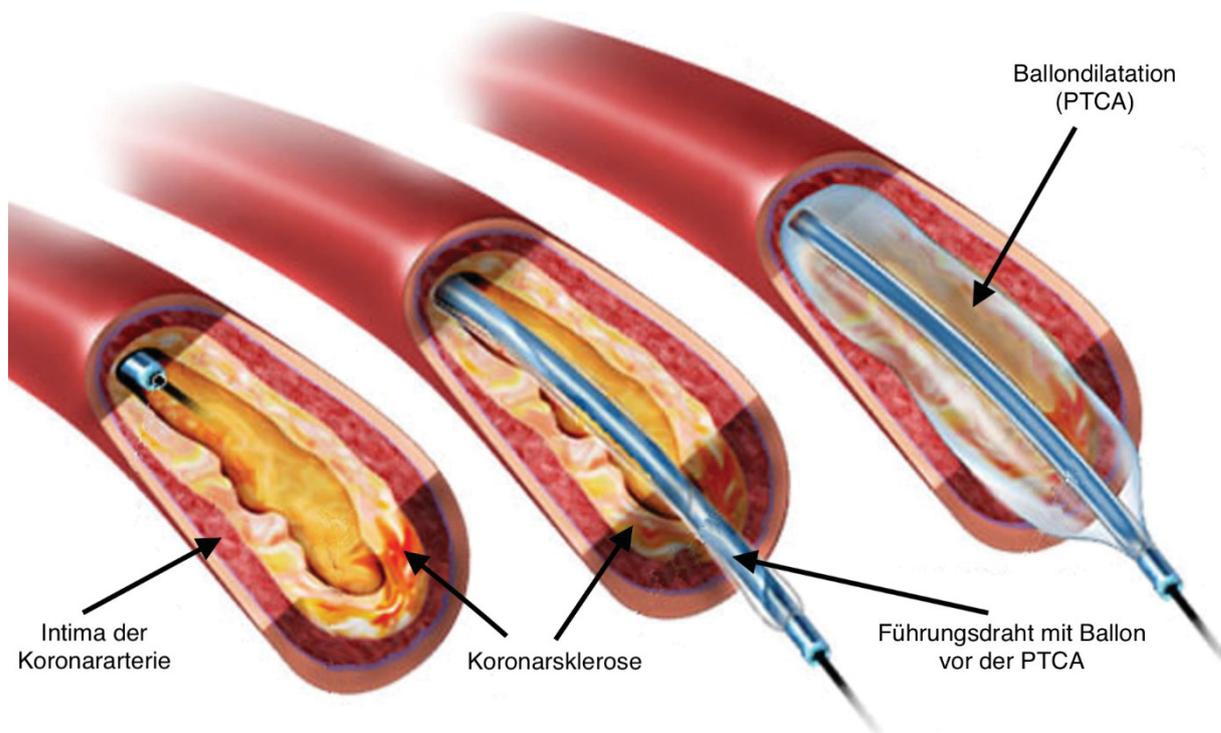


Abb.4: PTCA einer verengten Koronararterie [33]

Die PTCA ist bei Patienten indiziert, bei denen eine Stenose vorliegt, die zu einer Ischämie oder einen Myokardinfarkt führt. Das Ziel dieser Intervention muss es sein, die Angina pectoris-Beschwerden beim Patienten zu lindern und eine sichere Durchblutung des Gefäßes zu gewährleisten. Dies ist mit einer Ballondilatation möglich [10].

Bei einer Koronarintervention besteht die Möglichkeit anschließend einen Stent einzusetzen, der wesentlich bessere Ergebnisse liefert als eine reine PTCA. Ein Stent ist ein gitterartiges Metallgerüst, welches über den Katheterzugang der betroffenen Koronararterie zugeführt werden kann. Die Zugänge über die Arteria femoralis oder die Arteria radialis werden bei der PTCA bevorzugt. Dabei wird der Stent während dem Einführen in einer sehr schmalen zusammengerollten Form gehalten, um den Katheter passieren zu können. Sobald die Stelle, die per Kontrastmittel in der Koronarangiographie, an die der Stent angesetzt werden soll, lokalisiert wurde, wird der Stent entfaltet. Der Vorteil von Stents ist zum einem die Verringerung der Gefahr einer Dissektion an den Koronargefäßen und zum anderen wird das Recoiling von Gefäßen, also die Rückstellkraft des Gefäßes, durch den Stent verhindert. Es können verschiedene Stents benutzt werden. Hier wird zwischen Bare-Metal-Stents (BMS) und Drug-Eluting-Stents (DES) differenziert. Die BMS sind unbeschichtete Stents, die per Ballondilatation an die lokalisierte Stenose angebracht werden und an die Gefäßwand gedrückt werden, um einen regulären Blutfluss wieder zu ermöglichen.

Die Drug-Eluting-Stents (DES) sind medikamenten-beschichtete Stents wie z.B. mit Paclitaxel (Zytostatikum) oder Sirolimus (Immunsuppressivum). Der Grund für die Beschichtung mit solchen Medikamenten ist das Ziel, die Proliferation der Neointima der Gefäßwand zu verhindern und somit eine Restenose noch effektiver als bei einem BMS oder einer PTCA zu verhindern [10].

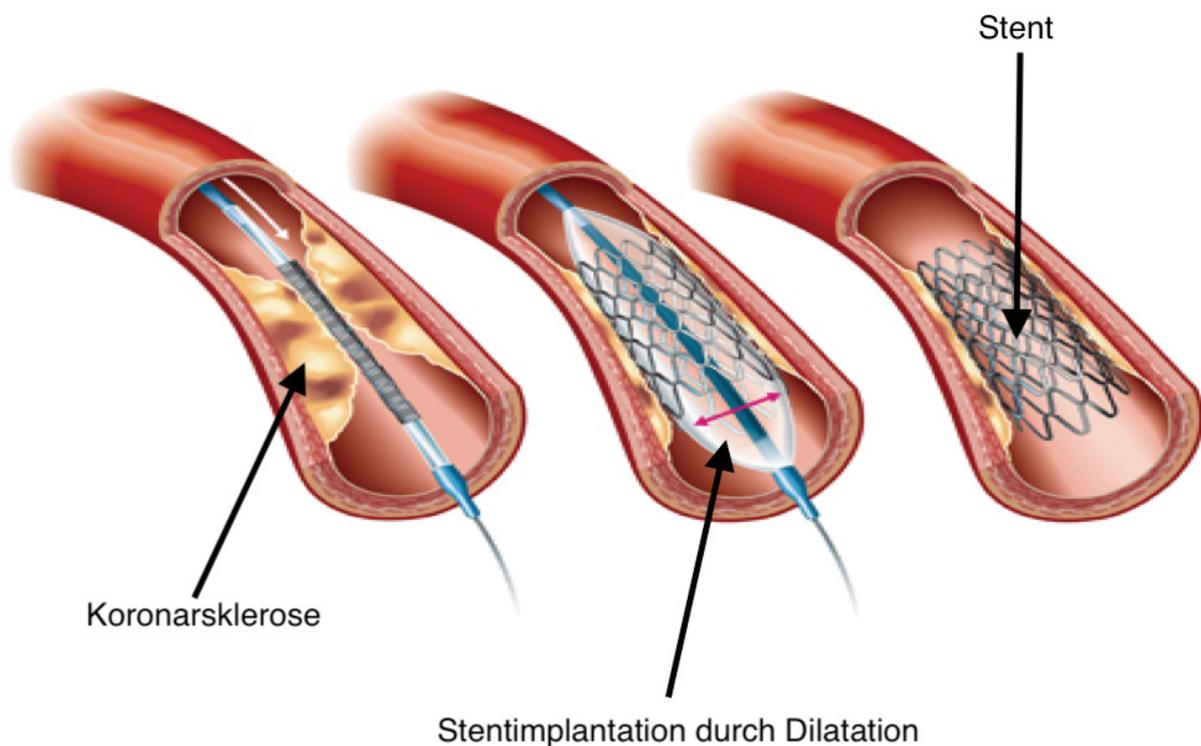


Abb. 5: Stent-Implantation einer verengten Koronararterie [33]

### 2.2.3. Operative Therapie und Herzlungenmaschine

Ist eine KHK weder medikamentös noch interventionell behandelbar, so kommt eine Bypass-Operation für den Patienten in Frage. Es wird zwischen den Operationstechniken On-Pump Coronary-Artery Bypass und Off-Pump Coronary-Artery Bypass (OPCAB) unterschieden. Bei der On-Pump CAB-Bypass-Chirurgie werden die Patienten an die Herzlungenmaschine (HLM) angeschlossen, welche die Pumpfunktion des Herzens übernimmt. Diese wird durch Kardiotechniker gesteuert. Mit der HLM wird das venöse Blut mithilfe einer Pumpe dem Patienten entzogen und einem Membranoxygenator zugeführt. Zur Stilllegung wird dem Herzen eine kardioplegische Lösung zugeführt [34]. Eine vereinfachte Form der Blutkardioplegie ist die mit Calafiore, bei der das Kalium zum Blut in hoher Dosis gegeben wird bis es zum Stillstand des Herzens kommt; daraufhin wird es nur noch in niedriger Dosierung verabreicht. Sobald die Koronar-Anastomosen fertiggestellt sind, werden das Herz und dessen Koronarien wieder reperfundiert [34]. Die HLM wird hauptsächlich bei der konventionellen

Bypass-Operation benutzt. Die konventionelle Koronarchirurgie beinhaltet die Bypass-Anlage von der linken A. mammaria interna (IMA) zum RIVA (Ramus interventricularis anterior) und Venenbypässe zu anderen Koronargefäßen. Hierbei kommt es zur Präparation sowohl der linken A. mammaria interna (LIMA) als auch der Vena saphena magna. Um die venösen Bypässe zu benutzen muss vorher sichergestellt werden, dass die tiefen Beinvenen durchgängig sind, ansonsten liegt eine Kontraindikation zur Venenbypassentnahme der V. saphena magna oder parva vor [34]. Nachdem der Thorax durch eine mediane Sternotomie eröffnet wurde, kann mit der Präparation der linken A. mammaria interna (LIMA) begonnen werden. Das Gefäß hat eine sehr gute Prognose und wird als Anastomose bevorzugt, da die Prognose und die Offenheitsrate der arteriellen Grafts besser sind [34]. Beim Vorliegen einer hämodynamischen relevanten Stenose der proximalen A. subclavia ist die Verwendung eines LIMA-Grafts zur koronaren Revaskularisation kontraindiziert [34]. Zunehmend wird auch die rechte Arteria mammaria interna (RIMA) verwendet oder auch die Arteria radialis aus dem Unterarm [34].

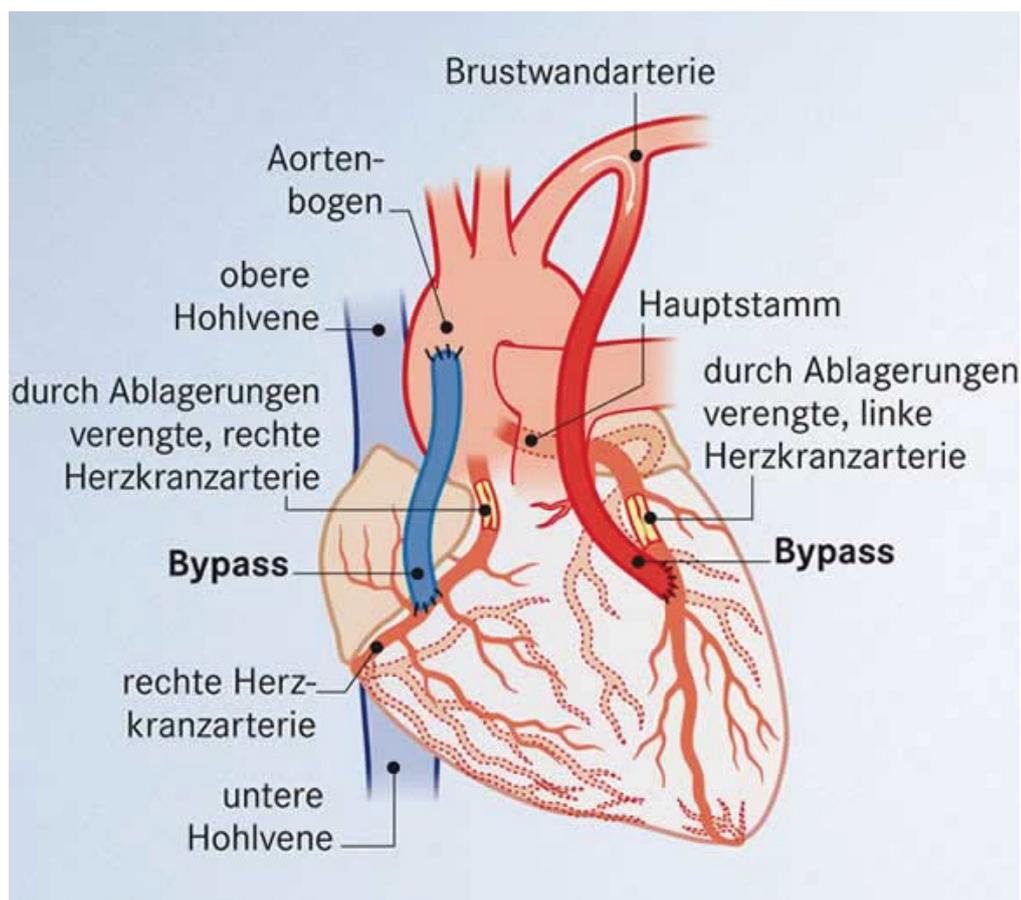


Abb. 6: Arterieller in situ Bypass (rot) und venöser (blau) Bypass [35]

Als letzte Alternative sollten die Arteria gastroepiploica dextra und inferior erwähnt werden. Durch ihre Lage sind sie als Koronaranschluss an die RCA, an Ästen der RCX oder an den tieferen Teil der RIVA geeignet. Sie werden aber nicht häufig benutzt, da es durch ihre Entnahme gezwungenermaßen zu einem Zweihöhleneingriff kommt und sowohl ihre Länge als auch ihre Größe eher gering sind. Daher kann man sie als Reserve-Bypass-Material ansehen.

Eine andere herzchirurgische Operationsmethode ist die am schlagenden Herzen, d.h. es wird keine Herzlungenmaschine (HLM) benutzt. Der chirurgische Zugang kann dabei über die klassische mediane Sternotomie, die partielle Sternotomie, die laterale linksseitige oder rechtsseitige Minithorakotomie oder subxiphoidal erfolgen. Dabei wird für eine Mehrgefäßerkrankung die OPCAB-Methode (Off-Pump-CAB) verwendet; über eine mediane Sternotomie gelangt man an die betroffenen Koronararterien. Mit der OPCAB-Methode kann man für eine komplette Revaskularisierung sorgen. Will man nur die RIVA mit einem LIMA-Bypass versorgen, wird die MIDCAB-Methode (Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass) gewählt, bei der man mit einem kleinen Zugang durch eine anterolaterale Minithorakotomie im 5. Intercostalraum das Operationsgebiet erreicht. Die Offenheitsrate der LIMA ist sehr gut und die MIDCAB-Methode ist bei gegebener Indikation auch zu einer Kombination mit einer PCI mit dem Ziel einer Mehrrevaskularisation anderer Gefäße geeignet [34, 36].

### **2.3. Akutes Koronarsyndrom (ACS)**

Unter dem Begriff Akutes Koronarsyndrom (ACS) wird per definitionem die instabile Angina Pectoris, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod beschrieben. Der akute Myokardinfarkt wird anhand des EKGs in den transmuralen Infarkt (STEMI) und nichttransmuralen Infarkt (NSTEMI) unterteilt.

Die pathophysiologische Erklärung des ACS ist der thrombotische Gefäßverschluss, der die Folge einer Plaque-Ruptur einer arteriosklerotisch veränderten Koronararterie ist.

Das Leitsymptom des ACS ist der retrosternale Thoraxschmerz, der als vernichtend beschrieben wird und auch von anderen Symptomen wie Luftnot, Übelkeit, Erbrechen, Kaltschweißigkeit, Blässe, Schwächegefühl und Angst begleitet werden kann. Bei ca. 25-30 %

der Patienten mit einem Vorderwandinfarkt zeigt sich eine gesteigerte Sympathikusaktivierung mit einer erhöhten Herzfrequenz und Bluthochdruck. Bei ca. 50 % der Patienten mit einem Hinterwandinfarkt zeigen sich vagale Symptome in Form von Bradykardien und Hypotension [13].

### **2.3.1. Diagnostik**

Bei der körperlichen Untersuchung mit Verdacht auf ACS sind die Patienten bis auf die vorher genannten Symptome nicht weiter auffällig. Hier hilft dann die Beurteilung des EKGs weiter. Bei ca. 60 % der Patienten zeigen sich infarkttypische EKG-Zeichen, die eine Beurteilung der Lokalisation, der Größe und des Zeitpunktes erlauben. Bei 25 % weist das EKG keine typischen Infarktzeichen vor und sollte deshalb mit einem Vor-EKG verglichen werden. 15 % zeigen ein normales EKG. Die EKG-Veränderungen bei einem STEMI haben einen charakteristischen Verlauf und werden in 5 Stadien eingeteilt: Im Initialstadium erscheint als Zeichen einer akuten Ischämie das sogenannte „Erstickungs-T“, eine T-Wellen Überhöhung. Im Stadium I (frisches Stadium) sind ST-Hebungen, die vom absteigenden Schenkel der R-Zacke des QRS-Komplexes zu beobachten und in den Ableitungen zu finden sind, die das ischämische Gebiet repräsentieren, in denen der Infarkt stattfindet. Als zusätzliches Zeichen können ST-Senkungen in den Ableitungen vorhanden sein, die dem gegenüberliegenden Gebiet der Ischämie-Lokalisation entsprechen. Im Zwischenstadium kommt zusätzlich zu den ST-Hebungen die pathologisch tiefe Q-Zacke, das sogenannte „*Pardee-Q*“, ein R-Verlust und die Umkehrung der T-Welle in den negativen Bereich vor. Man spricht von einem pathologischen Q, wenn die Dauer mehr als 0,04s beträgt und der Betrag der Amplitude der Q-Zacke mehr als 25 % der Amplitude der betroffenen QRS-Gruppe ausmacht [10]. Im Stadium II (Folgestadium) kommt es zur Rückbildung der ST-Hebungen, die T-Welle wird negativer und das *Pardee-Q* ist weiter vorhanden. Im Stadium III, dem Endstadium, ist die ST-Strecke isoelektrisch, die pathologische Q-Zacke ist verblieben und die R-Zacke nimmt wieder an Größe in die positive Richtung zu und die T-Welle kann leicht negativ bleiben oder sich auch normalisieren. Somit ist die verbliebene Q-Zacke ein Zeichen einer stattgefundenen Nekrose am Herzmuskelgewebe im jeweiligen Areal.

Bei einem nichttransmuralem Infarkt (NSTEMI) sind nicht alle Myokardschichten wie beim STEMI, sondern nur die Innenschicht des Myokards ischämisch betroffen. Dies begründet die nicht vorhandenen Änderungen am QRS-Komplex, da sie vom EKG nicht erfasst werden

können. Es können Veränderungen auftreten im Bereich der T-Welle. Hier kann man einen negativen Ausschlag beobachten, bei dem die Möglichkeit besteht, dass der länger bestehen bleibt und es später zu einer positiven Inversion kommt. Weiterhin können auch passagere als auch persistierende ST-Senkungen in den jeweils betroffenen Ableitungen beobachtet werden. Beim NSTEMI führen die körperlichen Symptome - wie z.B. der thorakale Schmerz - und die biochemischen Marker zur Diagnose [37]. Ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik der ACS, gerade bei NSTEMIs - bei denen wir nicht genug Informationen durch das EKG bekommen können - sind die biochemischen Marker, die unter 2.1.4. dargestellt wurden. Eine weitere diagnostische Möglichkeit sind die Echokardiographie, die schnell und nichtinvasiv ausführbar ist. Sie erlaubt eine Bestimmung der linksventrikulären Pumpfunktion des Herzens, die Beurteilung von Wandbewegungsstörungen und Klappeninsuffizienzen.

### **2.3.2. Therapie**

Die Therapie des ACS richtet sich danach aus, ob der Patient einen STEMI, NSTEMI oder eine instabile Angina pectoris vorweist. Generell ist der Patient unverzüglich in eine Klinik mit invasiver Kardiologie einzuweisen. Prästationär sind folgende Maßnahmen wichtig: eine Oberkörper-Lagerung auf 30°, eine sofortige Herzauskultation, eine Blutdruckmessung, eine periphere Verweilkanüle legen und ein 12-Kanal-EKG ableiten. Ferner sollte ihnen Sauerstoff über eine Nasensonde gegeben werden, Nitrate sublingual per Spray oder intravenös (i.v.) verabreicht werden, Betablocker-Gabe bei einer Tachykardie, um die Sauerstoffverbrauch des Myokards zu verringern, und als letztes die duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS in Kombination mit Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel [13] [10].

Die Patienten, bei denen ein STEMI diagnostisch gesichert ist, wird eine schnellstmögliche Revaskularisation angestrebt. Dies kann in Form einer Bypass-Operation, einer PTCA/PCI oder medikamentös in Form einer Lysetherapie erfolgen.

Wenn keine Kontraindikationen - wie die Gefahr eines kardiogenen Schocks oder das Vorhandensein von AV-Blöcken - vorhanden sind, dann sollte innerhalb der ersten 24 Stunden mit der Gabe von Beta-Blockern begonnen werden. Eine Indikation für eine Fibrinolysetherapie ist gegeben, wenn ab dem Moment des ersten Kontaktes mit dem Patienten nicht innerhalb von 120 min eine invasive Diagnostik durchgeführt werden kann. Die Lysetherapie ist vor allem in den ersten drei Stunden ab dem Schmerzbeginn wirksam,

danach verliert sie mit jeder Stunde, die vergeht, ihre Wirksamkeit. Kontraindikationen für eine Lyse mit Fibrinolytika sind unter anderem bereits erlittene Schlaganfälle in den letzten 6 Monaten, gastrointestinale Blutungen oder ein vorhandenes Trauma. Nach einer Lyse sollte die gewonnene Zeit dazu genutzt werden, eine Klinik mit einem Herzkatheterlabor aufzusuchen, um eine Koronarangiographie durchzuführen als Grundlage für die weitere Therapie. Die Bypass-Operation spielt in der frühen Phase der Therapie des NSTEMIs nur eine untergeordnete Rolle [13].

Zu den Komplikationen, die beim ACS vorkommen können, gehören Rhythmusstörungen, welche therapiebedürftig sind, wenn sie zu einer hämodynamischen Instabilität führen, z.B. Vorhofflimmern oder eine ventrikuläre Tachykardie (VT). Bei der ventrikulären Tachykardie ist als Therapie die Gabe von Amiodaron, eine Kardioversion oder Defibrillation indiziert. Supraventrikuläre Tachykardien kommen seltener als ventrikuläre vor und werden bei Bedarf mit intravenöser Gabe von Adenosin behandelt [10]. Bradykarde Rhythmusstörungen treten gehäuft bei Hinterwandinfarkten auf. Ist bei einem Infarkt das Septum des Herzens mitbetroffen, kann es zu AV-Blöcken kommen.

Weitere Komplikationen sind unter anderem der rechtsventrikuläre Infarkt. Dieser zeigt sich durch Hypotension, fehlende Lungenstauung und erhöhter Jugularvenendruck. Im EKG zeigt sich der Infarkt durch ST-Hebungen in den Ableitungen, die das rechte Myokard und die Hinterwand repräsentieren. Ist das linksventrikuläre Myokard betroffen, kann ab einer bestimmten Größe des betroffenen Areals eine Pumpinsuffizienz auftreten mit einer Lungenstauung oder einem Lungenödem und ggf. kardiogenem Schock [13].

## **2.4. Entwicklung der Elektrokardiographie**

### **2.4.1. Geschichte und Grundlagen der Elektrokardiographie**

**Geschichte.** Im Jahre 1786 entdeckte der italienische Anatom Luigi Galvani zufällig den Zusammenhang zwischen Elektrizität und Muskelkontraktion an einem Froschschenkel. Durch dessen Arbeiten angeregt, schaffte es Carlo Matteucci als Erster, elektrischen Strom am Muskel direkt zu messen und konnte 1843 nachweisen, dass auch die Herztätigkeit auf elektrischen Strömen basiert [38].

1876 gelang es E.J. Marey, diese Vorgänge erstmals grafisch darzustellen mithilfe eines Lippmann'schen Kapillar-Elektrometer, mit dem auch der britische Physiologe A.D. Waller 1887 das erste EKG an einem Menschen ableitete, dessen Auswertung aber noch sehr ungenau war [39]. Der holländische Physiologe Willem Einthoven entwickelte 1903 das Saitengalvanometer, mit dem man Stromkurven auf einer photographischen Platte - die sich mit 25 mm pro Sekunde fortbewegt hat - registrieren konnte. Damit war der Grundstein für die Messungen in der elektrokardiographischen Aufzeichnung gelegt, die bis heute Verwendung findet. Somit ist Einthoven der Erfinder des Elektrokardiogramms, wofür er 1924 den Nobelpreis erhielt [40]. Er führte die nach ihm benannten bipolaren Extremitätenableitungen Einthoven I-III ein. 1934 erweiterte der amerikanische Kardiologe Frank Wilson die Ableitungen anhand der Brustwandableitungen V1-V6. Sein amerikanischer Kollege Emanuel Goldberger entwickelte 1942 die drei Extremitätenableitungen aVF, aVL und aVR (a= augmented, V=Voltage, R=rechts, L=links, F=Fuß). Zusammen bilden sie alle Ableitungen für ein 12-Kanal EKG, das bis heute genutzt wird [41].

**Grundlagen des EKG.** Die Anatomie des Reizbildungs- und Reizleitungssystems besteht aus dem Sinusknoten (Keith-Flack-Knoten), dem AV-Knoten (Aschoff-Tawara-Knoten), His-Bündel, Tawara-Schenkeln und dem Purkinje-Fasernetz. Der Sinusknoten befindet sich im rechten Vorhof an der Einmündung der Vena cava superior. Er ist ein autonomes Erregungszentrum, das sympathisch und parasympathisch beeinflusst werden kann und somit der Schrittmacher des Herzens ist. Die normale Frequenz liegt hier bei 60-80/min [42]. Die Erregung gelangt über Reizleitungsfasern im Vorhof an den AV-Knoten, der auch eine eigene Schrittmacheraktivität hat wie der Sinusknoten. Die Frequenz des AV-Knoten liegt bei 40-60/min. Als Schrittmacher tritt er ein, wenn der Sinusknoten ausgefallen ist. Seine Funktion ist die Verzögerung der Erregung von den Vorhöfen zu den Herzkammern. Das distal vom AV-Knoten gelegene His-Bündel besitzt auch Schrittmacheraktivitäten im niederfrequenten (bei 20-40/min) Bereich und kann bei Ausfall des Sinus- und AV-Knotens die Schrittmacheraktivität übernehmen, die aber für ein Überleben auf Dauer nicht ausreicht. Das His-Bündel teilt sich weiter auf in den linken und rechten Tawara-Schenkel, wovon der linke sich wiederum in einen anterioren und posterioren Schenkel teilt. An den distalen Enden der Schenkel beginnen die Purkinje-Fasern, die subendokardial ein Fasernetz bilden und deren Erregung im EKG als QRS-Komplex dargestellt wird [41].

**Grundlagen eines Aktionspotentials.** Die Wahrnehmung von Erregung durch das EKG setzt voraus, dass an den Herzmuskelzellen bzw. an den bereits beschriebenen kardialen Schrittmachern, wie dem Sinusknoten, ein Aktionspotenzial entsteht. Grundlegend besteht an einer Zelle eine Membranspannung, die bei einer Herzmuskelzelle bei -70 mV liegt. Diese Spannung entsteht durch einen Ionenkonzentrationsunterschied, der an der Zellmembran herrscht. Die hier beteiligten Ionen sind vor allem Natrium und Kalium. Natrium liegt in einem Verhältnis von 14: 1 außerhalb der Zelle und Kalium 35: 1 innerhalb der Zelle. Ein Aktionspotential bedeutet, dass es in einer Zelle zu einer Verschiebung des Membranpotentials kommt von ihrem eigentlichen Ruhepotential, das bei -70 mV liegt. Das Schwellenpotential, das erreicht werden muss, damit es zu einer Depolarisation kommt, liegt zwischen -60 mV und -50 mV. Dies wird dadurch erreicht, indem positive Natrium-Ionen in das negative Zellinnere gelangen. Je positiver das Zellinnere wird, desto einfacher wird es für Natrium-Ionen, die Zellmembran zu passieren. Bei etwa -50 mV kommt es zu einem raschen Einstrom an Natrium-Ionen, der dafür sorgt, dass es zu einer raschen Umkehr des Spannungsverhältnisses kommt, das im positiven Bereich bei ca. +30 mV liegt. Ist dieser Zustand erreicht, wird die Durchlässigkeit für die Natrium-Ionen abrupt beendet und dafür die für Kalium und Chlorid-Ionen (Cl-) zugelassen. Es strömt Kalium aus der Zelle heraus und Chlorid in die Zelle hinein, was sich in der Plateauphase widerspiegelt. An die Plateauphase schließt sich die Repolarisationsphase an, bei der mithilfe einer Natrium-Kalium-Pumpe das ausgeströmte Kalium wieder in die Zelle transportiert und das eingeströmte Natrium wieder aus der Zelle heraus befördert wird. Dies geschieht solange bis wieder ein Ruhemembranpotential von -70 mV an der Zellmembran vorliegt. Dieser gesamte Zyklus wird als Aktionspotential bezeichnet. Die Zeitspanne, bis sich ein erneutes Aktionspotential bilden kann, wird Refraktärzeit genannt. Sie sorgt dafür, dass sich keine kreisenden Erregungen im Herzen bilden [43].

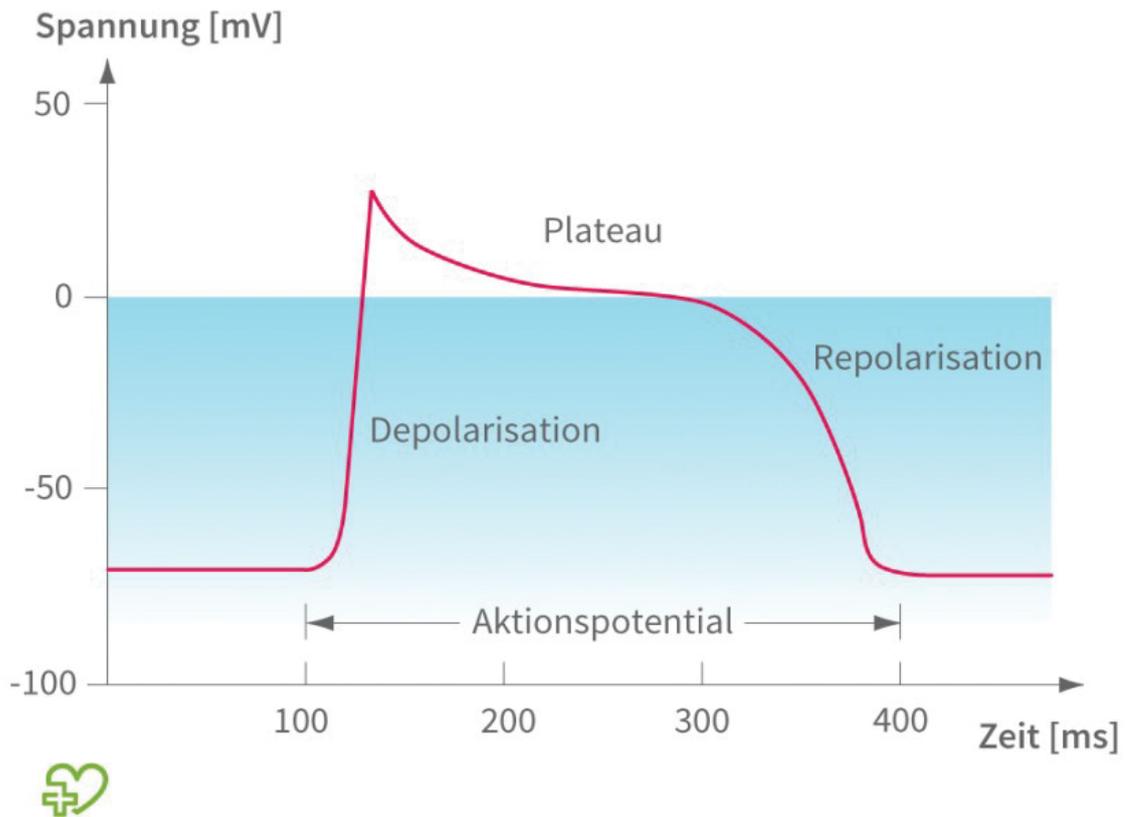


Abb. 7: Aktionspotential des Herzens [44]

#### 2.4.2. Darstellung der Erregungsausbreitung und -rückbildung im EKG

Die Erregung beginnt am Sinusknoten im rechten Vorhof. Dieser wird wegen seiner Nähe zum Sinusknoten etwas früher als der linke Vorhof erregt. „Die Depolarisation der Vorhöfe dauert 80-110 ms und entspricht im EKG der P-Welle“ [41]. Über den AV-Knoten gelangt die Erregung zu den Ventrikeln, bei denen als erstes linksseitig das interventrikuläre Septum depolarisiert wird, um sich dann Richtung Herzspitze von der Innenschicht des Herzens zur Außenschicht auszubreiten. Die hochlateralen Anteile der Kammerwand und der obere Teil des Kammerseptums werden als letztes erregt. Die Kammererregung spiegelt sich im QRS-Komplex des EKGs wider. Anschließend wird eine Phase der vollständigen Erregung erreicht. Die Repolarisation beginnt an der Außenschicht der Herzspitze. Die Erregungsrückbildung in den Vorhöfen schlägt die gleiche Richtung ein wie die Erregungsausbreitung, wohingegen die Rückbildung in den Kammern entgegengesetzt verläuft im Vergleich zur Ausbreitung. Die T-Welle im EKG repräsentiert die linksventrikuläre Repolarisation [41, 42].

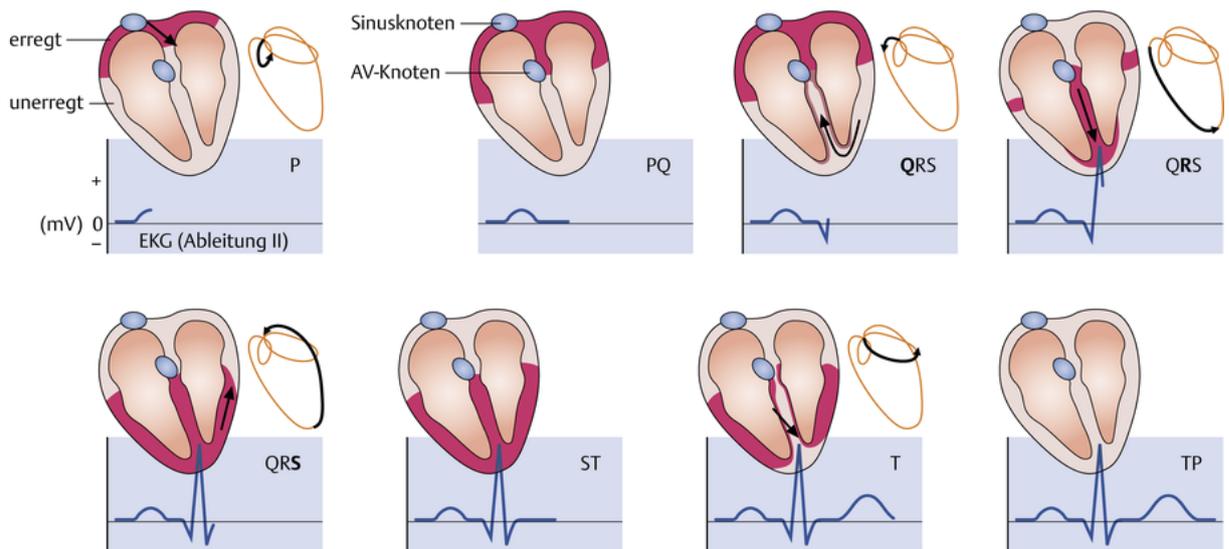


Abb. 8: Ablauf der Herzerregung am Herzen und die Vektorschleife [43]

**Ableitungssysteme.** Bei den Ableitungen von Einthoven handelt es sich um bipolare Extremitätenableitungen, da die Potentialdifferenz zwischen zwei Ableitungen in der Frontalebene gemessen wird. Es werden vier Elektroden angebracht, eine am linken Arm (rot), eine am rechten Arm (gelb), eine am linken Bein (grün) und eine Erdungselektrode (schwarz) am rechten Bein. Die Ableitung 1 misst das Potential zwischen dem rechten und linken Arm, Ableitung 2 zwischen dem rechten Arm und linken Bein und Ableitung 3 zwischen dem linken Arm und linken Bein.

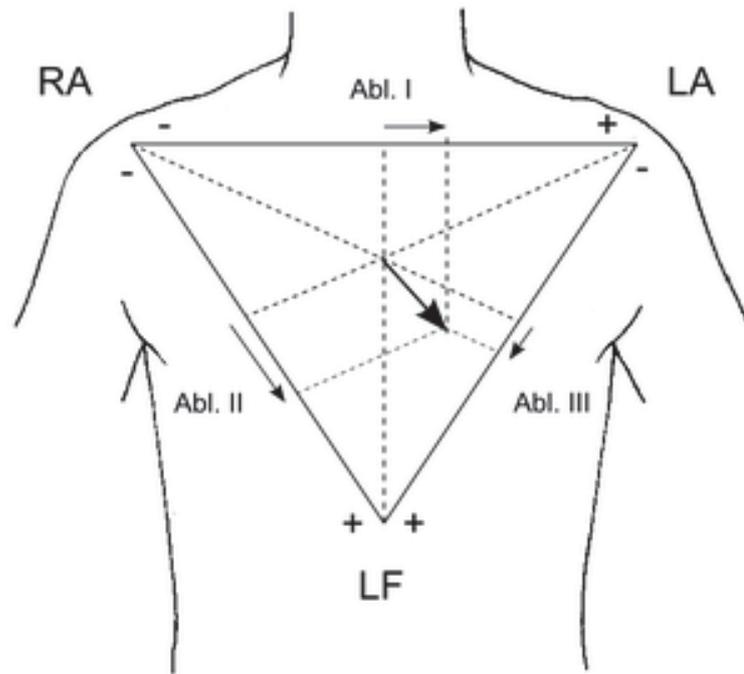


Abb. 9: Ableitungen nach Einthoven [45]

Bei den Ableitungen nach Goldberger handelt es sich um unipolare Extremitätenableitungen, bei der die Elektroden wie bei Einthoven an den Körper angebracht werden. Hier wird die Potentialänderung zwischen einer Elektrode gemessen, die den Pluspol bildet (differente Elektrode), also die explorierende Elektrode, und den beiden anderen, die zusammen einen Minuspol bilden (indifferente Elektrode). Somit können drei Ableitungen gebildet werden: aVR, aVL und aVF. Auch die Ableitungen nach Goldberger registrieren die Vektorprojektion in der Frontalebene und ergänzen die Ableitung nach Einthoven, indem vor allem die Ableitung aVL die Diagnostik des Anterolateralinfarktes und die Ableitung aVF die des inferioren Infarktes erleichtert [46].

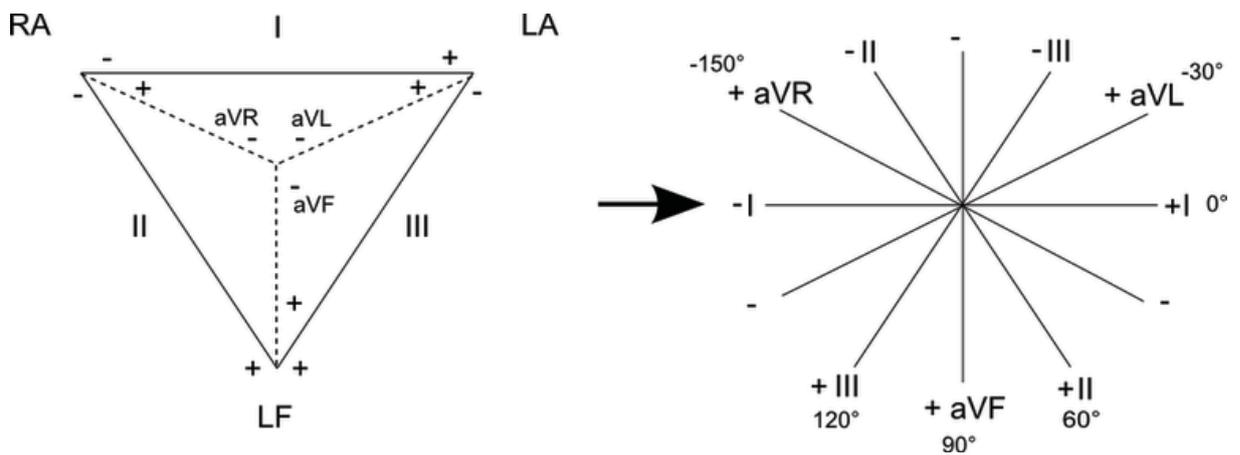


Abb. 10: Links: Ableitung nach Goldberger. Rechts: Ableitung nach Goldberger und Einthoven übereinandergestellt [45]

Bei den Ableitungen nach Wilson handelt es sich um unipolare Brustwandableitungen und dienen zur Darstellung der Potentialdifferenzen auf horizontaler Ebene. Hierbei werden 6 Elektroden (V1-V6) an fest definierte Punkte angebracht (s. Abb.11) und fungieren als differente Elektroden und werden gegen die 3 gemeinsamen Extremitätenelektroden, die sogenannte Sammelelektrode, abgeleitet. Weiterhin sind die Ableitungen dazu befähigt, Nahpotentiale an den Elektrodenstellen zu messen, die durch Extremitätenableitungen nicht messbar wären.

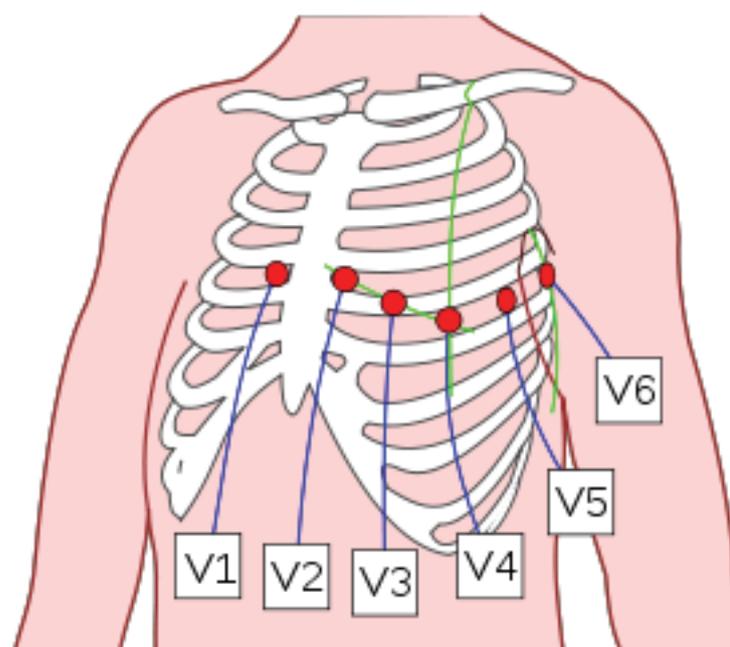


Abb. 11: Ableitung nach Wilson [47]

**Vektorielle Darstellung.** Das EKG leitet die Potentialdifferenzen ab, die bei einer Herzerregung vorhanden sind. Deren Richtung ist in Form eines Vektors darstellbar, der von der negativen zur positiven Ladung hinzeigt. Die vorhandene Potentialdifferenz ist von der Ladung abhängig, die außerhalb einer Zelle stattfindet. Dabei ist die Polarität in Ruhe negativ. Nimmt man alle Vektoren der Herzmuskelzellen zusammen und lässt diese in einer zeitlichen Darstellung ablaufen, erhält man eine Vektorschleife, die den Richtungsablauf einer Herzerregung zeigt (s. Abb. 8) [41].

### 2.4.3. Das normale EKG

Die P-Welle stellt die Erregung der Vorhöfe des Herzens dar. Die Dauer kann 50-100 ms und ihr Ausschlag bis zu 0,2 mV betragen. Ihre Form ist ein positiver konvex-gebogener Ausschlag im EKG, der in Ableitung I immer positiv ist. Negative Ausschläge sind physiologischer Weise immer in der Ableitung aVR zu sehen. Biphasische Ausschläge sind in II, III, aVR, aVL möglich, wobei aVL auch positive oder negative Ausschläge zeigen kann [41].

Die PQ-Zeit zeigt die Dauer der AV-Überleitung von den Vorhöfen zu den Herzkammern. Sie wird gemessen ab dem Beginn der oben beschriebenen P-Welle bis zum Beginn des QRS-Komplexes. Ihre Dauer beträgt 0,12-0,20 s (120-200 ms).

Der QRS-Komplex repräsentiert die Erregung der beiden Kammern und hat eine Dauer von 0,06-0,10 s (60-100 ms).

Das Q zeigt sich normalerweise als eine kleine negative Q-Zacke, die unter 0,03 s (30 ms) breit ist. Weicht sie von den Normwerten der Dauer ab oder ist sie tiefer als 25 % der folgenden R-Zacke, wird sie als *Pardée-Q* bezeichnet. Sie kann physiologisch in allen Ableitungen zu sehen sein, außer in den Brustwandableitungen V1-V3, dies würde als pathologisch gelten.

Die Zacken R und S zeigen sich als schmale spitze Zacken: Bei der R-Zacke ist eine R-Progression von V2-V5 zu beobachten, d.h. die R-Zacke nimmt an Größe zu. Die S-Zacke nimmt dagegen von V2 zu V5 an Tiefe ab, sodass zwischen V2-3 oder V3-4 die R-Zacke größer als die S-Zacke sein sollte. Hat die S-Zacke nicht an Tiefe abgenommen, sprechen wir von einer S-Persistenz. Diesen Bereich nennt man die Umschlagszone. Sollte sich diese Zone in andere Ableitungen verschieben oder sogar ausbleiben, kann das entweder an einer mangelhaften R-Progression oder an einer S-Persistenz liegen.

Weiterhin ist der QRS-Komplex als Ganzes zu sehen, bei dem eine verlängerte QRS-Dauer, also über 100 ms, oder eine Deformierung des Komplexes als pathologisch zu betrachten sind.

Die ST-Strecke repräsentiert zusammen mit der T-Welle die Erregungsrückbildung der Herzkammern. Der Übergang von der S-Zacke in die ST-Strecke wird J-Punkt genannt. Physiologisch zeigt sich die ST-Strecke isoelektrisch und die T-Welle mit einem positiven Ausschlag, die etwa die Größe von ca. 1/6 bis 2/3 der R-Zacke einnimmt. Sie kann aber in der Ableitungen V1, aVL und III negativ [37, 41] sein oder wenn ein überwiegend negativer QRS-Komplex vorhanden ist, kann sich eine konkordant negatives T zeigen. Pathologien zeigen sich in diesem Abschnitt anhand von ST-Strecken-Senkungen oder -Hebungen. Die T-Welle kann sich anhand einer T-Abflachung, T-Negativierung, überhöhte T-Welle oder zeltförmige T-Welle pathologisch zeigen [37].

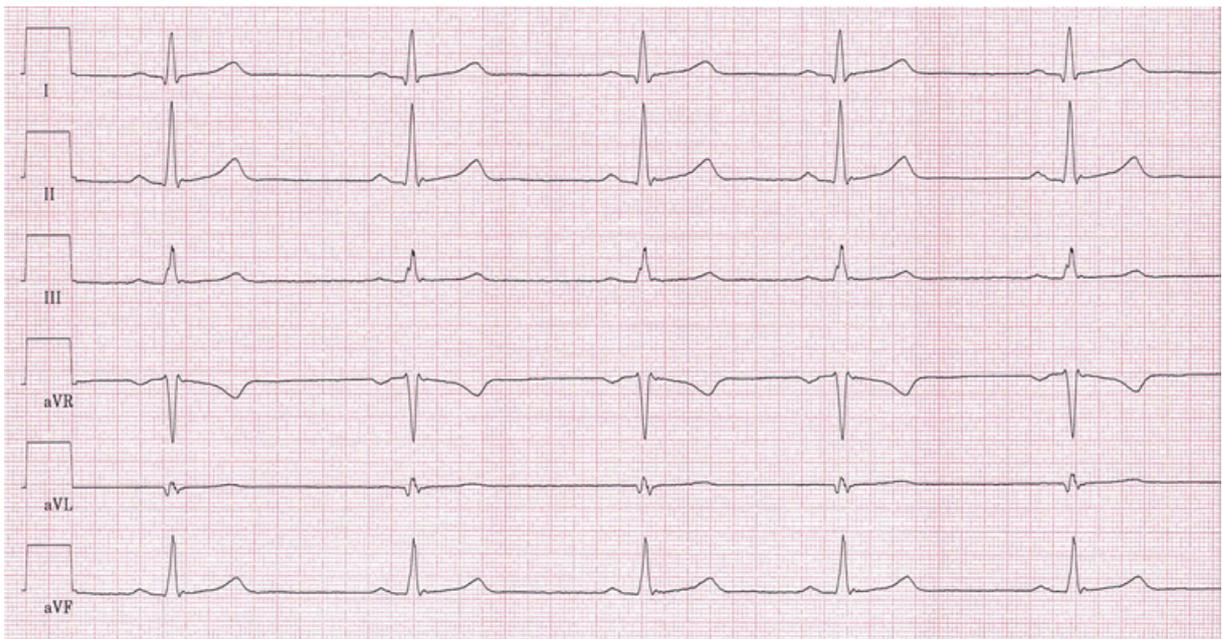


Abb. 12: Bild eines normalen EKGs [45]

Der Lagetyp spiegelt die elektrische Achse des Herzens wider. Da er auf der Frontalebene bestimmt wird, schaut man sich die Extremitäten-Ableitungen nach Einthoven (I, II, III) und Goldberger (aVR, aVL, aVF) an. Man orientiert sich am QRS-Komplex, dessen Hauptvektor der intraventrikulären Erregungsausbreitung entspricht und als Maßstab genommen wird. Der Cabrera-Kreis fasst die Extremitäten-Ableitungen alle zusammen. In ihm sind die

verschiedenen Lagetypen (nach Winkelgraden) eingetragen. Man trägt den QRS-Hauptvektor ein und kann den Lagetypen bestimmen. Dies geschieht dadurch, dass man von allen Extremitäten-Ableitungen sich diejenige mit dem höchsten R-Ausschlag aussucht. Nachdem man die Ableitung ausgesucht hat, schaut man sich die Ableitung an, die senkrecht auf der vorangegangenen Ableitung steht, um zu sehen ob in dieser Ableitung der Ausschlag positiv oder negativ ist. Dementsprechend würde man dies auf den Cabrera-Kreis übertragen und somit den genauen Lagetyp bestimmen können [37].

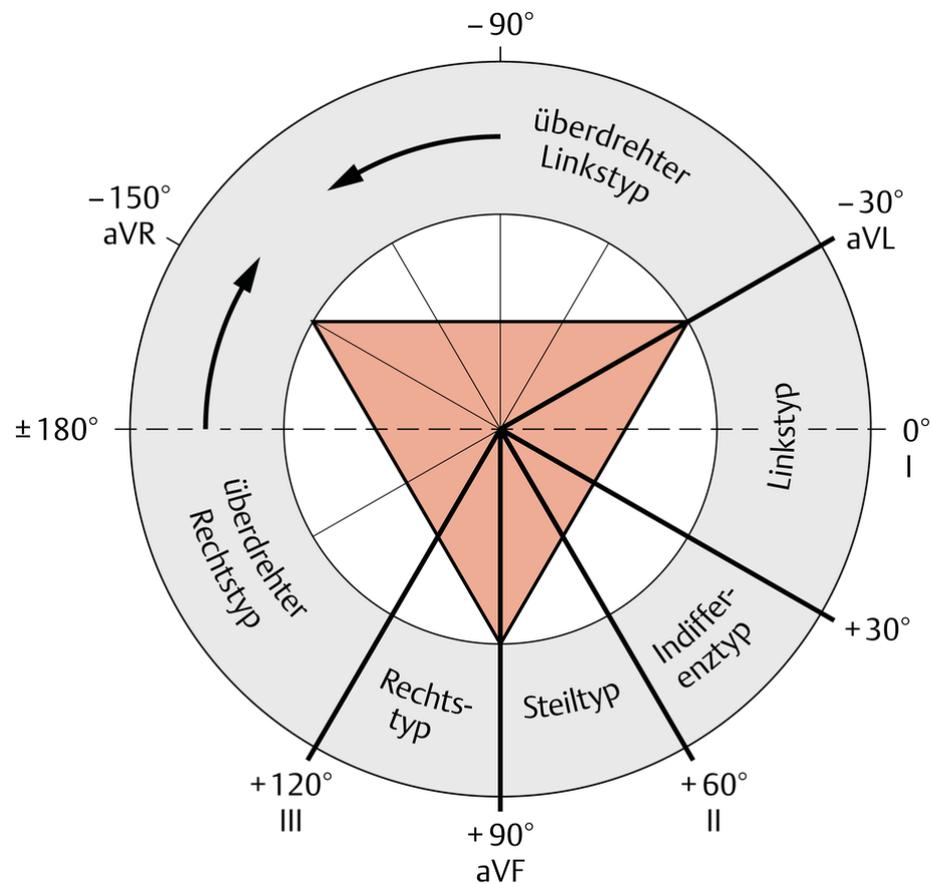


Abb. 13: Cabrera-Kreis [43]

## **2.5. Cardiogoniometrie (CGM)**

### **2.5.1. Entwicklung der CGM**

Die zuvor beschriebene Elektrokardiographie hat sich im Bereich der nicht-invasiven Ischämiediagnostik seit ihrer Erfindung durchgesetzt, obwohl sie die Möglichkeiten der räumlichen Erfassung der Erregung des Herzens nicht vollkommen ausschöpft. Eine vollständige dreidimensionale Erfassung der Potentiale ist unter diesen Bedingungen auch nicht möglich [48]. Um diese Lücke zu schließen, versuchte man schon in den 1930er Jahren anhand der Vektorkardiographie (VKG) mit weiteren Ableitungen eine dreidimensionale Darstellung zu ermöglichen [49-51]. Als eine der bedeutendsten Arbeiten erwies sich die von Frank (1956) mit seiner 7-Ableitungen-Methode [52]. Vor allem zwischen den 50er und 80er Jahren wurde viel über die VKG publiziert, worin ihr Vorteil grundsätzlich bestätigt wurde im Rahmen der Ischämiediagnostik [53, 54]. Die Vektorkardiographie konnte sich aber wegen ihrer umständlichen Anwendung und schwierigen Interpretation als Routineuntersuchung in der Ischämiediagnostik nicht etablieren. Sie hat trotz weiterer Versuche für neuere Lösungsansätze an Bedeutung verloren [55].

Die CGM ist eine nicht-invasive, vektorielle, digitale Analyse der myokardialen Depolarisation und Repolarisation. Sie wurde vom Schweizer Kardiologen Ernst Sanz erstmals in den 1980er Jahren eingeführt [1]. Es handelt sich um eine verbesserte vektorkardiographische Methode, die in der Kardiologie bei KHK-Patienten zur Anwendung kam und in der kardiologischen (Ischämie-) Diagnostik eingesetzt werden konnte [3, 56].

### **2.5.2. Vorstellung der Methode**

Das CGM-Verfahren ist wie das EKG im Stande elektrische Reize am Herzen zu erkennen und zu analysieren. Im Gegensatz zum EKG, bei dem man 10 Elektroden am Patienten ansetzt (4 Extremitätenableitungen und 6 Brustwandableitungen), werden bei der CGM 4 thorakale Elektroden und eine Masseelektrode positioniert. Somit können folgende Ableitungen gebildet werden: A, D, I, Ve und Ho. Sie sind bipolarer Natur und über sie werden die Potentiale erfasst und digitalisiert. Die thorakalen Elektroden müssen in festen geometrischen Verhältnissen zueinanderstehen. Dadurch werden dreidimensionale Erfassungen und die räumliche Darstellung des elektrischen Herzpotentials ermöglicht.

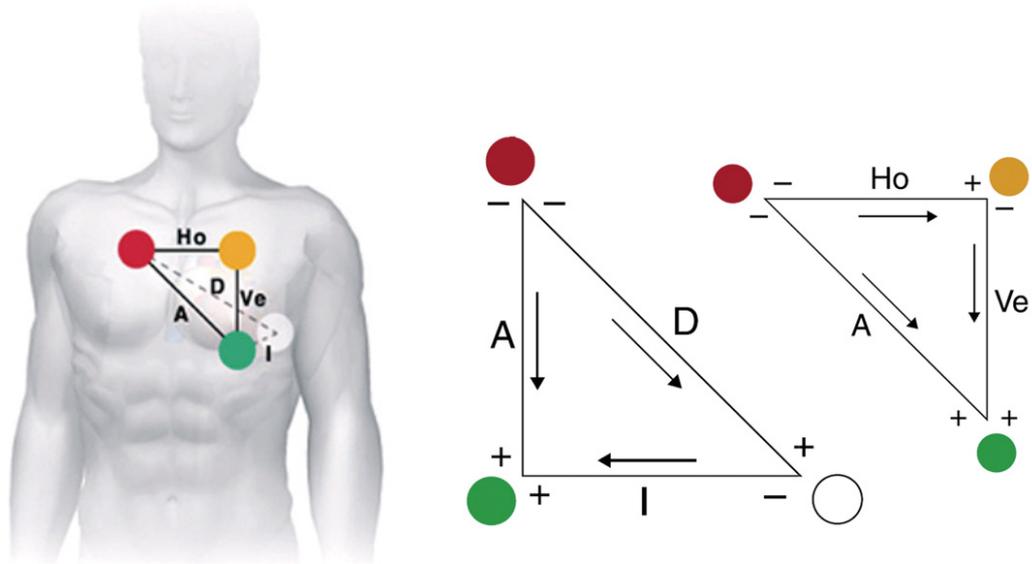
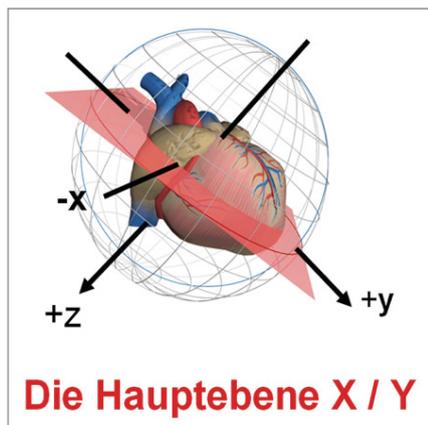


Abb. 14: Anlegeschema der Elektroden und ihre Beziehung zueinander [57]

„Die Ableitungen stehen in einer festen geometrischen Beziehung zueinander, sind aber aus physiologischen Gründen nicht orthogonal zueinander. Um das zu verwirklichen, werden die digitalisierten Daten der bipolaren Ableitungen in eine orthogonale Ableitungsform X, Y und Z transformiert“ [57]. Dabei bildet X und Y eine Schrägsagittalebene, wodurch das Herz in eine Vorder- und Hinterwand aufgeteilt ist und bildet somit die Hauptebene. Z verläuft orthogonal zur Schrägsagittalebene [57]. Um dies zu verwirklichen müssen folgende Beziehungen zueinander gelten (s. Abb. 15):



$$\begin{aligned}
 X &= D \cdot \sin(45^\circ) - I \\
 Y &= D \cdot \sin(45^\circ) + A \\
 Z &= \sin(45^\circ) \cdot (Ve - Ho)
 \end{aligned}$$

Abb. 15: Räumliche Beziehungen und Ebenen der CGM [57]

Die Ableitungen und die digitale Transformierung bilden die Grundlage zur Konstruktion einer dreidimensionalen Vektordarstellung im Zeitverlauf. Damit soll eine realistischere - als bisher bei der konventionellen Vektorkardiographie - Visualisierung der Reizleitungsvorgänge erreicht werden. Denn bei ihr wurden die Vektoren auf die Projektionsebene der Körperachse gerichtet, also horizontal, vertikal, sagittal und nicht auf die Projektionsebene des Herzens (s. Abb. 16).

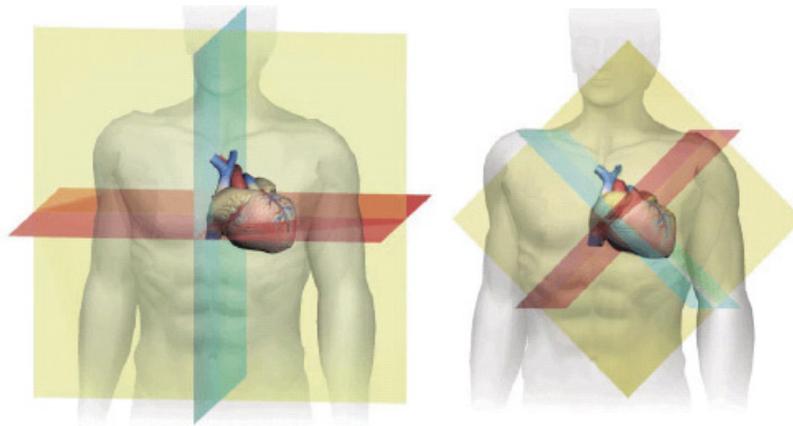


Abb. 16: Die vertikale Hauptebene bei der körperbezogenen Vektorkardiographie (links) im Vergleich zur Schrägsagittalebene bei der herzbezogenen Cardiogoniometrie (rechts) [57]

Nachdem durch die CGM die Potentiale erfasst wurden, bekommt man einen Vektor für den Zeitpunkt  $t$ , der das Summenpotential aller Vektoren  $(x, y, z)$  darstellt (s. Abb.17).

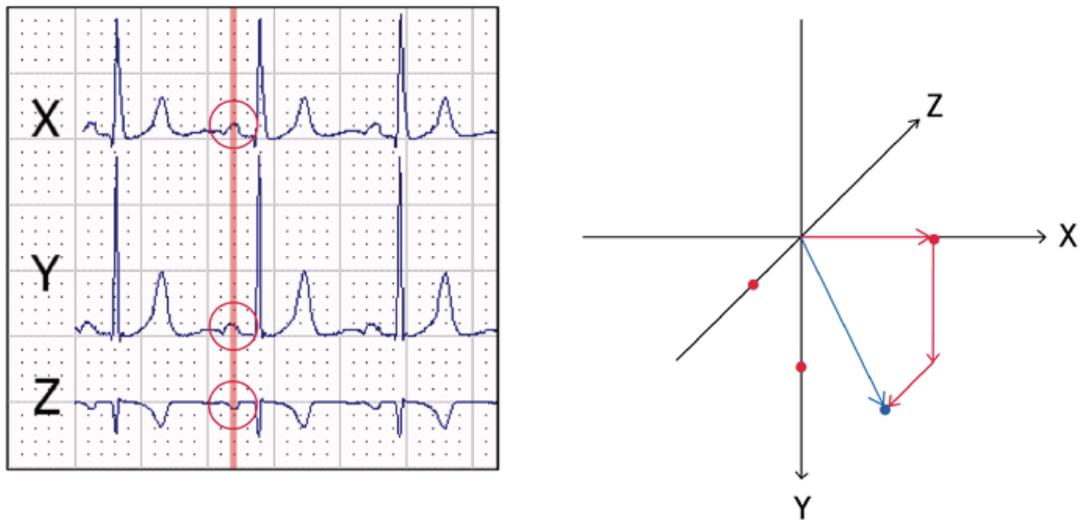


Abb. 17: Bestimmung eines Schlingenpunktes zum Zeitpunkt  $t$  aus den Projektionen X, Y und Z [57]

Nimmt man für jeden Zeitpunkt  $t$  einen Punkt im Raum für den Vektor, dessen Ursprung die Mitte des Koordinatensystems ist, und verbindet diese Punkte miteinander, so bildet sich eine Vektorschleife, die sich im dreidimensionalen Koordinatensystem darstellen lässt.

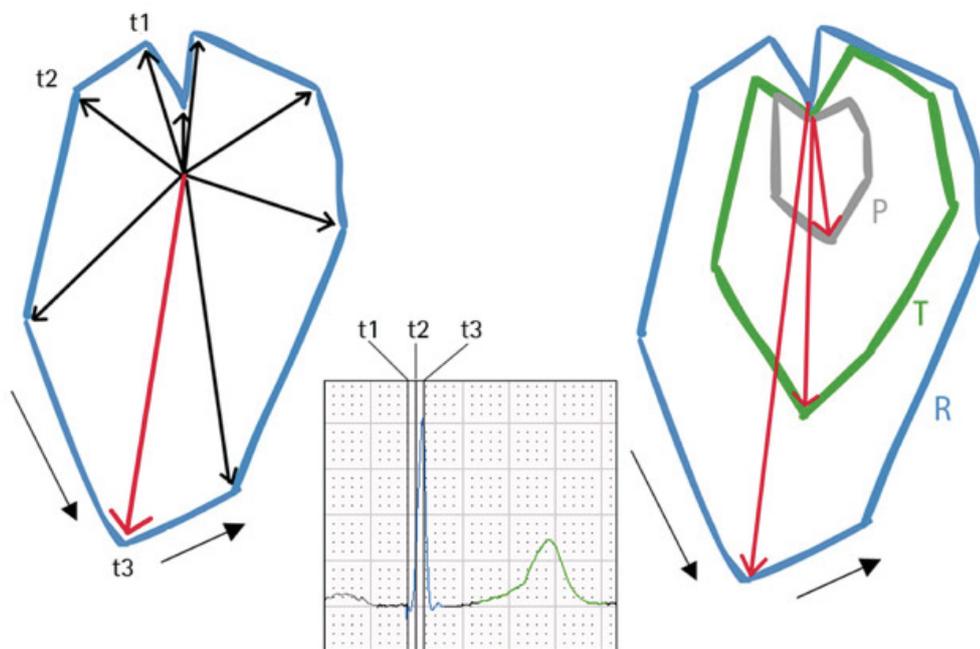


Abb. 18: Entstehung der Schlinge im Zeitverlauf und Bestimmung der Maximalvektoren [57]

**Grau:** Depolarisation Vorhöfe (entspricht P-Welle im Oberflächen-EKG)

**Blau:** Depolarisation Ventrikel (entspricht QRS-Komplex im Oberflächen-EKG)

**Grün:** Repolarisation Ventrikel (entspricht T-Welle im Oberflächen-EKG)

Für die Vektoren, deren Richtung und Winkel zueinander bestimmt sind, gibt es definierte Normbereiche. Kommt es aufgrund eines Infarktes oder einer Ischämie am Herzen zu pathologischen Reizleitungsstörungen, zeigt sich dies an der Veränderung der Richtung der Maximalvektoren oder an einem veränderten Winkel der Vektoren zueinander (s. Abb. 20).

Als Beispiel zur Unterscheidung zwischen einem gesunden und einem pathologischen CGM dienen folgende zwei Messungen: In Abb. 19 ist zu erkennen, dass die Maximalvektoren (orange) der R- (blau) und T- Schlingen (grün) der verschiedenen Zyklen in Richtung Herzspitze zeigen. Die Schlingen liegen somit homogen übereinander.

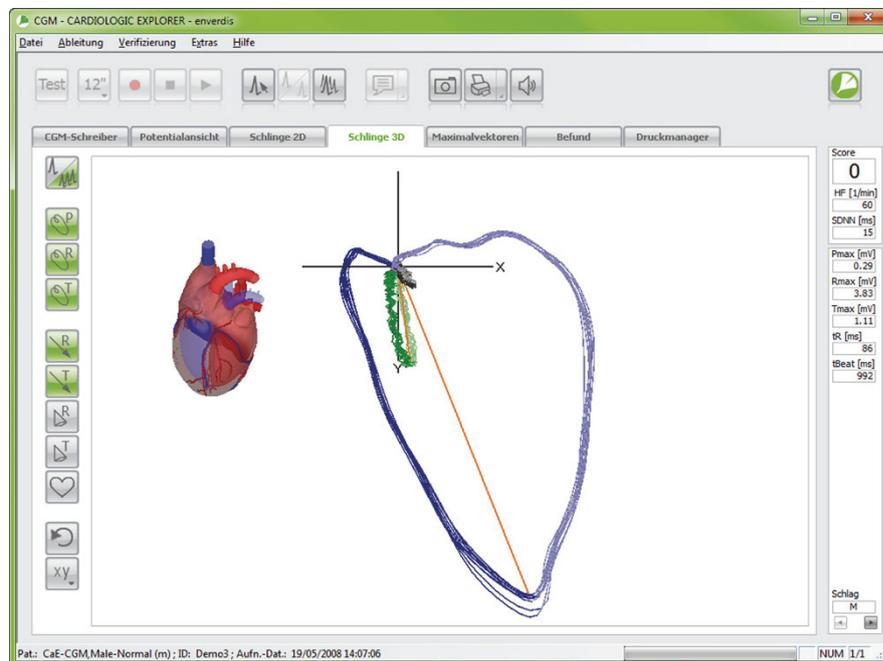


Abb. 19: CGM-Messung eines gesunden Patienten [57]

In Abb. 20 zeigen die Maximalvektoren (orange) der R- und T-Schlingen nicht in Richtung der Herzspitze. Die Schlingen verlaufen heterogen und die CGM ist somit pathologisch.

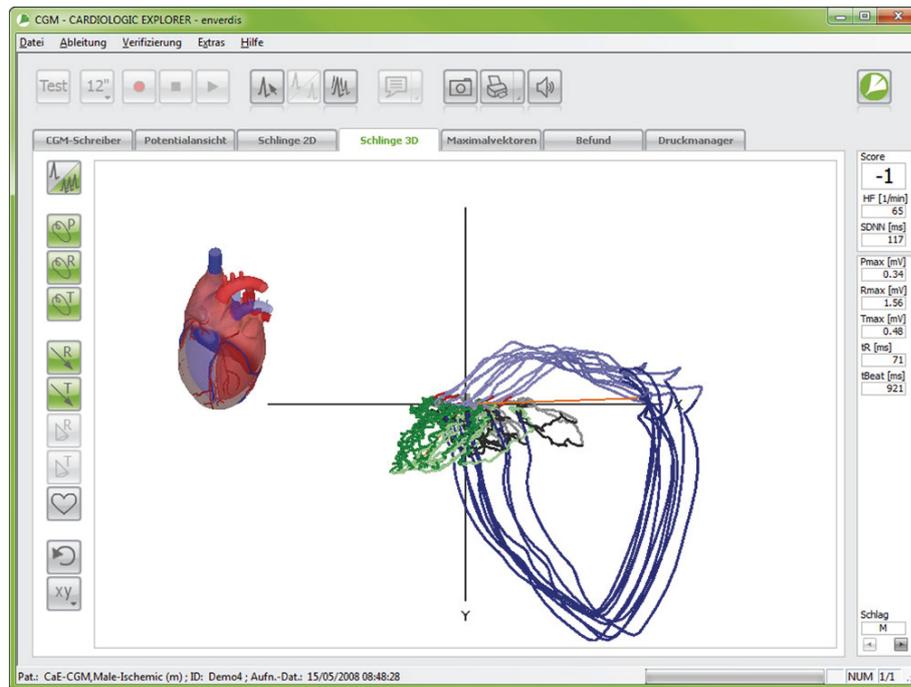
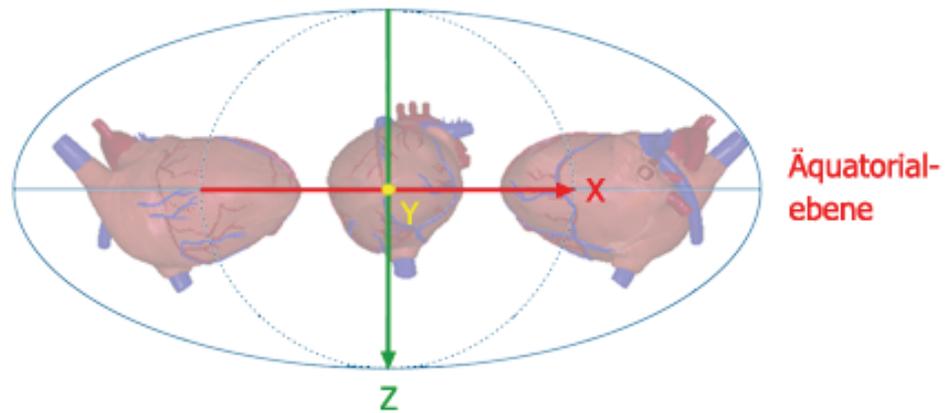


Abb. 20: Pathologische CGM-Messung [57]

Um die Lokalisation der Vektoren besser analysieren zu können, wird das Kugelkoordinatensystem angewendet. Dies beinhaltet die komplette Oberfläche des Herzens, dessen Mitte von der Herzspitze gebildet wird. Diese Oberfläche wird wie eine geöffnete Weltkarte aufgeklappt, die entstandene Fläche in Längen- und Breitengraden aufgeteilt sowie in Oktanten eingeteilt und nummeriert. Somit haben wir in der Mitte die Herzspitze (apikal) und zu den Seiten die basalen Anteile, links die septalen und rechts die lateralen (s. Abb. 21).

## Projektion in das aufgeklappte Kugelkoordinatensystem



## Maximalvektoransicht im Programm

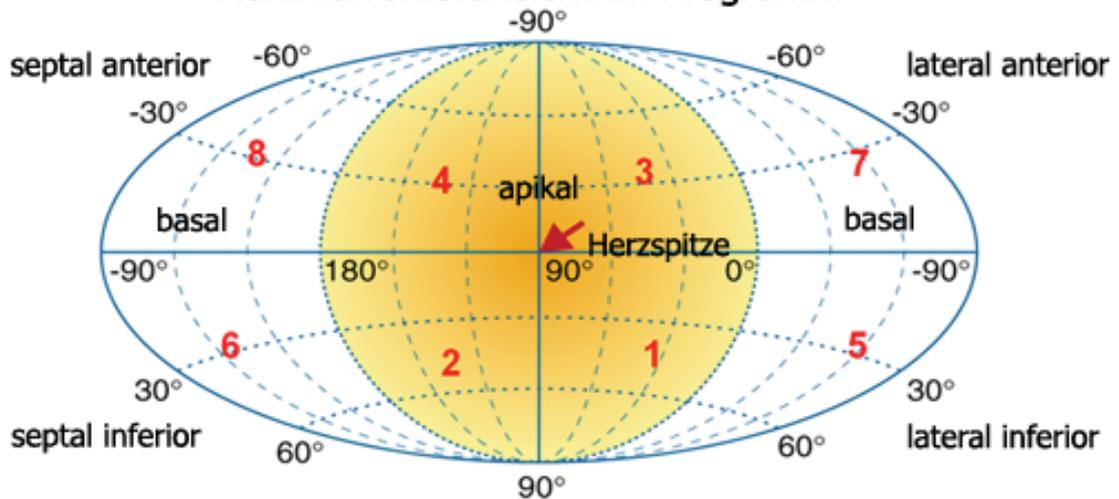


Abb. 21: Kugelkoordinatensystem und Umwandlung in die „2D-Weltkarte“ [57]

Zur Orientierung folgende Hilfestellung:

apikal – basal (zentral = Apex (Oktanten 1 – 4), Rand = Herzbasis (Oktanten 5 – 8))

septal – lateral (links = septal (Oktanten 2, 4, 6, 8), rechts = lateral (Oktanten 1, 3, 5, 7))

anterior (Oktanten 3, 4, 7, 8), inferior = diaphragmal (Oktanten 1, 2, 5, 6)

Wir wissen von der Elektrokardiographie, dass sich Zeichen einer Ischämie in der Repolarisationsphase zeigen (ST-Veränderungen) und Zeichen eines Infarktes in der Depolarisationsphase (QRS-Komplex). Dies wurde auch bei CGM-Untersuchungen bestätigt, sich zu Nutzen gemacht und folgende Maximalvektoren sind dabei in den Vordergrund

gedrungen: **Rmax** (Maximalvektor für die Depolarisation) und **Tmax** (Maximalvektor für die Repolarisation). Nach vielen Studien hat man folgende diagnostische Aussagen gebildet [57]:

**Aussagen zu R (QRS-Komplex):**

1. Das Gesamtpotential von R (= SumR) ist ein Maß für die vitale Myokardmasse.
2. Rmax gibt an, wo sich das Maximum dieser Masse befindet.
3. Die Streuung (spread) von Rmax oder der R-Schlinge ist ein Maß für die Homogenität des Myokards.
4. Leichte Streuung von Rmax ist atembedingt.
5. Starke Streuung = frischer Infarkt

**Aussagen zu T (STT-Komplex)**

6. Das Gesamtpotential von STT (= SumSTT) ist ein Maß für die Blutversorgung des Myokards.
7. Tmax gibt an, wo die Blutversorgung am stärksten ist.
8. Die Streuung (spread) von Tmax oder der T-Schlinge ist ein Maß für die Homogenität der Blutversorgung.
9. Leichte Streuung von Tmax ist technisch oder atembedingt.
10. Starke Streuung = akute Ischämie

Mithilfe der Globusansicht und der Einteilung in Längen- und Breitengrade kann die Lokalisation von Rmax und Tmax besser dargestellt werden (s. Abb. 22):

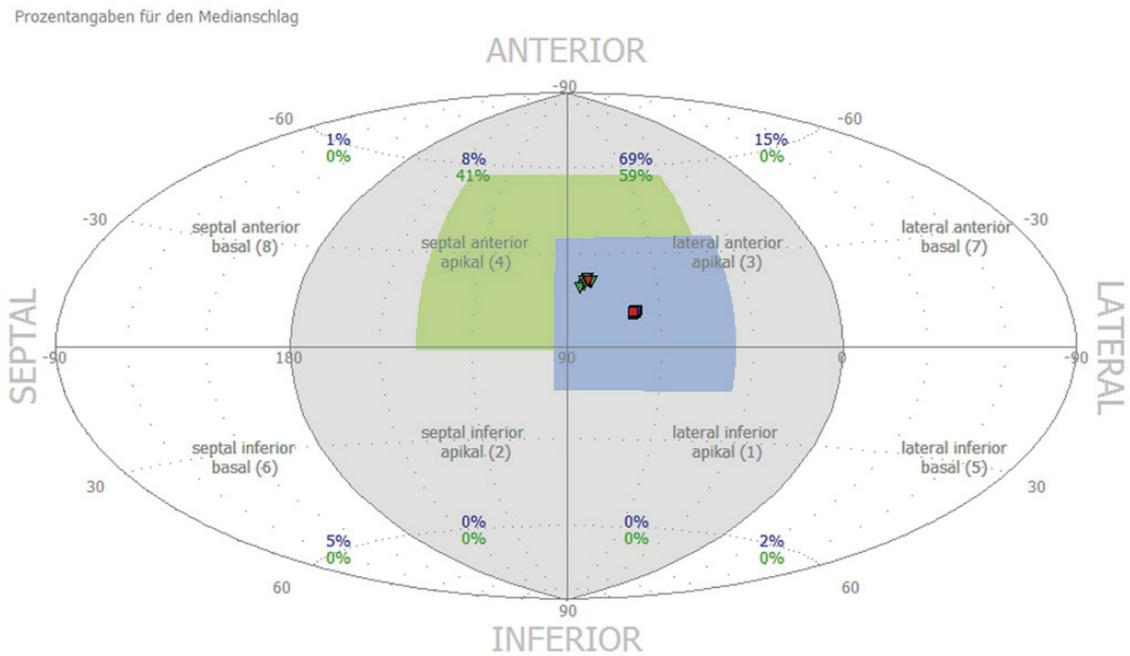


Abb. 22: Darstellung der Globusansicht einer unauffälligen CGM mit Rmax (blaue Vierrecke) und Tmax (grüne Dreiecke) und deren Referenzbereiche (für Rmax: blaue Fläche, für Tmax: grüne Fläche) [57]

Bei einem unauffälligen CGM-Befund sollten sich die Maximalvektoren Rmax und Tmax in ihrem jeweils definierten Bereich befinden und nah beisammen liegen (s. Abb. 22).

Bei Patienten mit einer Myokardischämie oder einem Myokardinfarkt bewegen sich Rmax und Tmax außerhalb ihres Bereiches und können zusätzlich bei einem akuten Geschehen eine Streuung zeigen (s. Abb. 23).

Prozentangaben für den Medianschlag

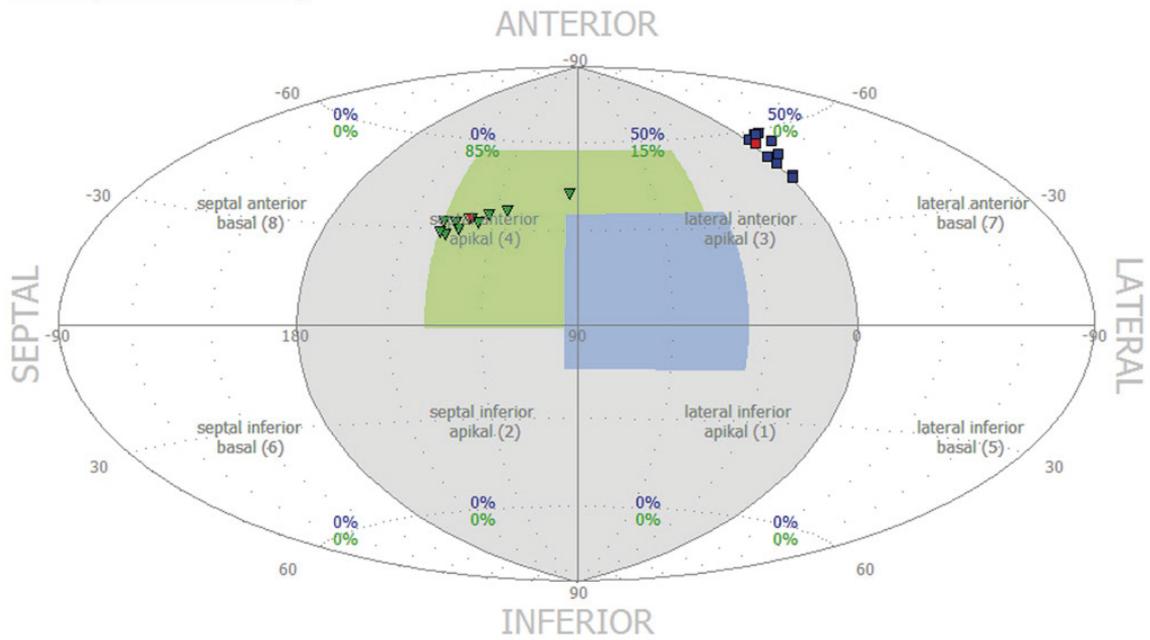


Abb. 23: Darstellung der Globusansicht einer pathologischen CGM. Die Vektoren Rmax und Tmax bewegen sich außerhalb ihres definierten Bereiches. Zusätzlich streuen beide Vektoren, was auf eine akute Ischämie mit einem akuten Infarkt im septal inferioren Bereich hindeutet [57]

Demzufolge entsteht die Deutung der Lokalisation des betroffenen Bereiches dadurch, dass die Erregung am Herzen zur gesunden Seite ausweicht und so ischämisches bzw. infarziertes Gebiet umgangen wird. Dies bedeutet für uns in der Deutung von Rmax und Tmax, dass man die hier pathologisch angezeigten Bereiche am Mittelpunkt der Globalansicht spiegeln muss, um die richtige Lokalisation des Infarktes deuten zu können (s. Abb. 24).

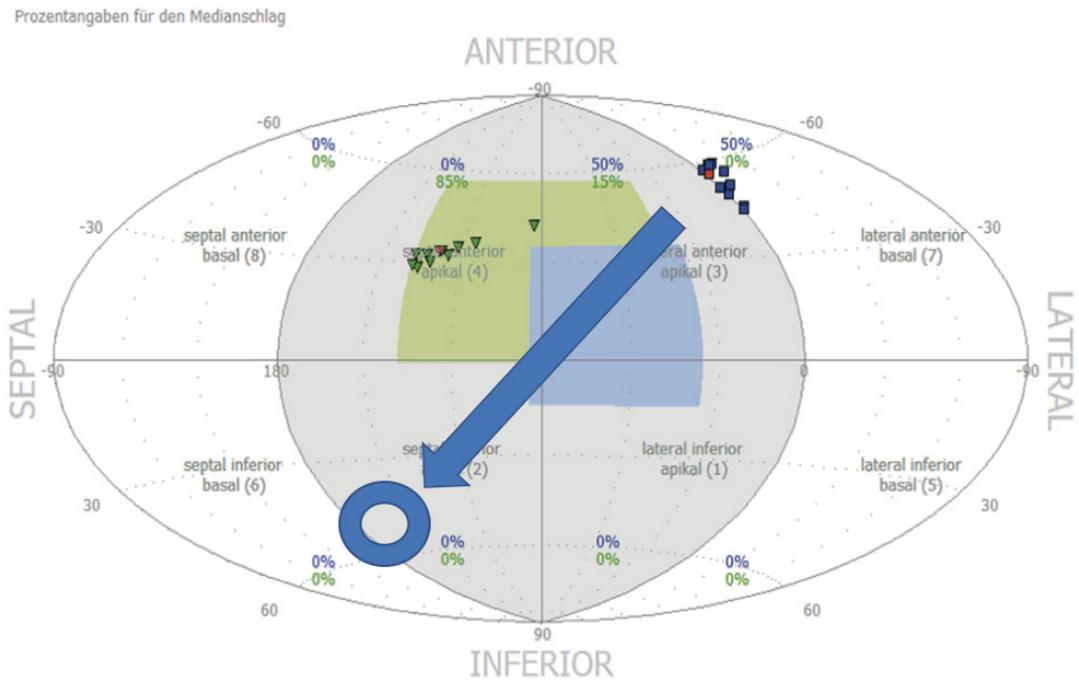


Abb. 24: Darstellung der Lokalisation des Myokardinfarktes (septal inferiorer Bereich)

Die CGM-Software bietet sowohl einen automatischen Befund als auch die Möglichkeit, die Befundung selber vorzunehmen, an.

Ebenfalls gibt es die Potentialansicht, die darüber Auskunft gibt, wie groß der Ausschlag der Erregung in den jeweiligen Abschnitten gewesen ist. Sie wird in mV angegeben.

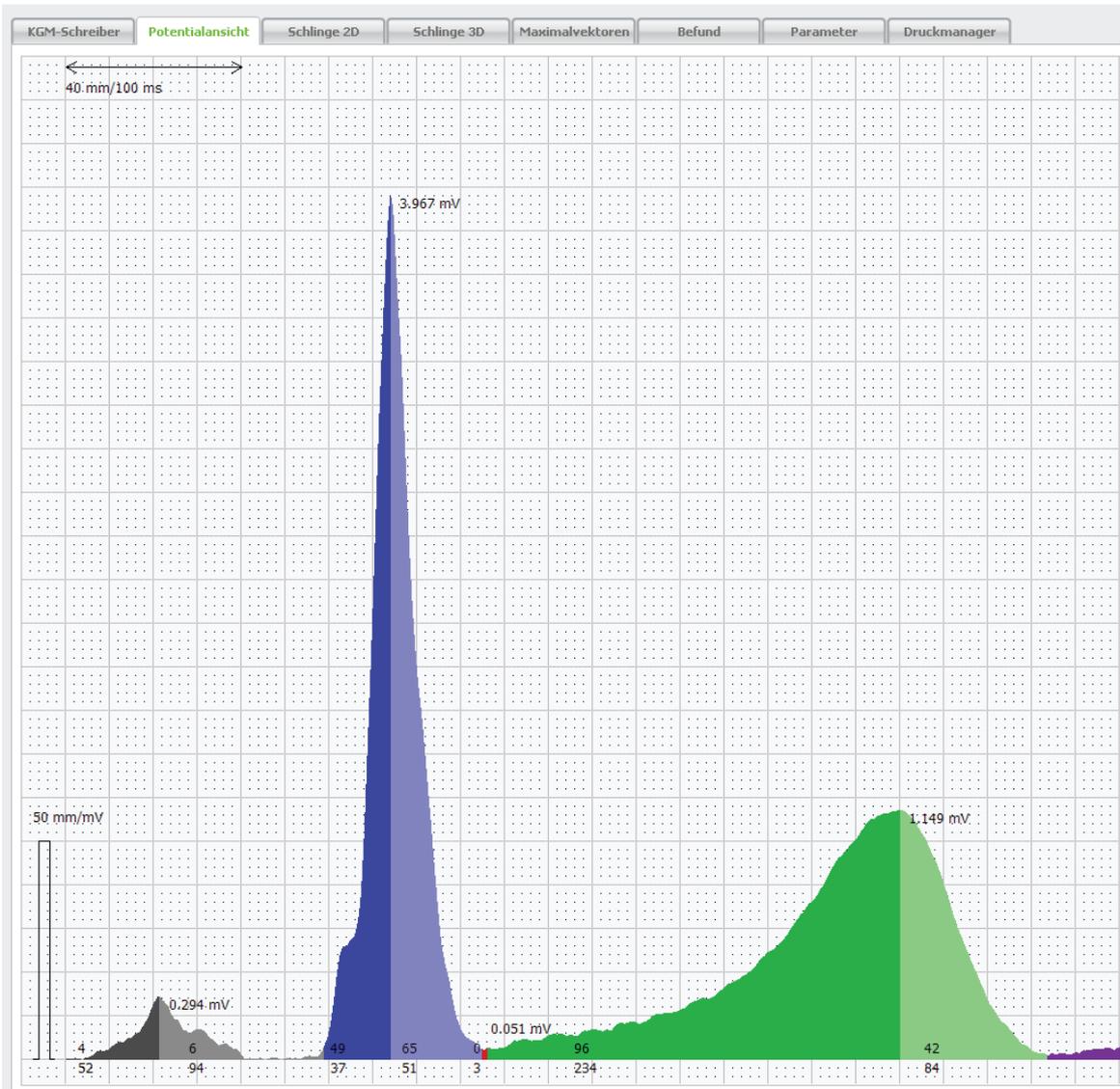


Abb. 25: Potentialansicht der CGM eines Erregungszyklus am Herzen [57]

In der nachfolgenden Tabelle ist eine Hilfestellung zur Interpretation der Potentialansicht:

<b>Farbe</b>	<b>Bedeutung</b>	<b>Name</b>
<b>Grau</b>	P-Schleife von Anfang bis Ende	P
<b>Dunkelgrau</b>	Anfang P-Schleife bis Pmax	P+
<b>Hellgrau</b>	P-Schleife von Pmax bis Ende P-Schleife (Z-Punkt)	P
<b>Blau</b>	R-Schleife von Anfang (Z-Punkt) bis Ende	R
<b>Dunkelblau</b>	Anfang R-Schleife (Z-Punkt) bis Rmax	R+
<b>Hellblau</b>	R-Schleife von Rmax bis Ende R-Schleife (J-Punkt)	R
<b>Grün</b>	T-Schleife von Anfang bis Ende	T
<b>Dunkelgrün</b>	Anfang T-Schleife bis Tmax	T+
<b>Hellgrün</b>	T-Schleife von Tmax bis Ende T-Schleife	T
<b>Rot</b>	Ende R-Schleife (J-Punkt) bis Anfang T-Schleife	ST
<b>Rot/Grün</b>	Ende R-Schleife (J-Punkt) bis Ende T-Schleife	STT
<b>Lila</b>	Ende T-Schleife bis Anfang P-Schleife (nächster Schlag)	TP
<b>Gelb (selten)</b>	U-Schleife von Anfang bis Ende	U
<b>Dunkelgelb</b>	Anfang U-Schleife bis Umax	U+
<b>Hellgelb</b>	U-Schleife von Umax bis Ende U-Schleife	U-

Tabelle 3: Die Potentialparameter und deren Bedeutung [57]

### 2.5.3. Praktische Durchführung der CGM

Die Durchführung der CGM am Patienten beginnt im Liegen auf einem Bett und erfolgt in Ruhe. Die 1. Elektrode wird im 5. ICR links auf Höhe der Medioclavikularlinie angebracht. Die 2. wird dorsal (hintere Axillarlinie) von der 1. angebracht. Der Abstand wird mit einem CGM-Lineal abgemessen; dieser Wert bestimmt den Abstand sowohl für die Elektroden 1 und 3 als auch für die Elektroden 3 und 4. Die Elektroden 1, 3, 4 werden im rechten Winkel zueinander am Thorax angebracht. Die 5. (Masse-Elektrode) kann frei wählbar angebracht werden (s. Abb. 26).

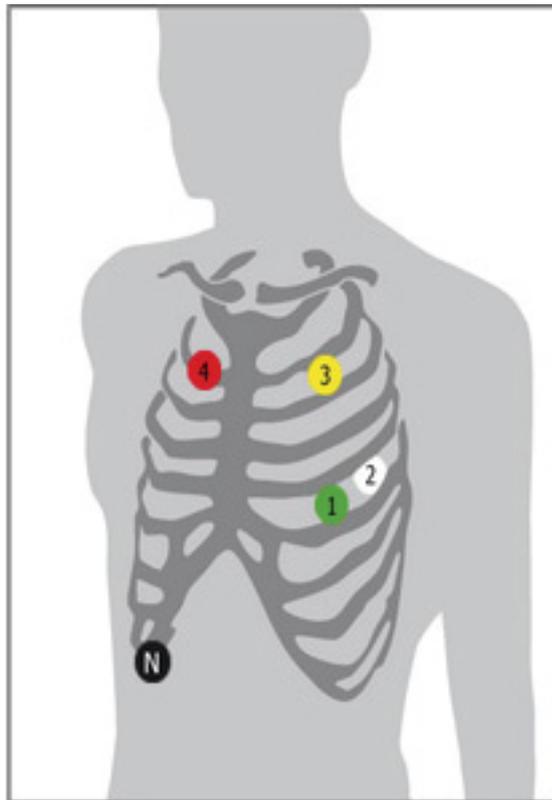


Abb.26: Lage der Elektroden bei der CGM [57]

Wichtig bei der Anbringung der Elektroden ist zu bedenken, dass die 1. Rippe von der Clavicula überdeckt wird. Es ist beim Durchzählen zu vermeiden, dass nicht die 6. mit der 5. Rippe verwechselt und damit die grüne Elektrode falsch angesetzt wird.

Der Abstand von der 1. Elektrode zur 2. Elektrode wird dem CGM-Lineal (grüne Seite am Lineal) abgemessen (s. Abb. 27).



Abb. 27: Messung der Abstände mit einem CGM-Lineal [57]

Der Abstand der CGM-Einheit wird dann in Zentimeter (schwarze Einheit am Lineal) auf den Thorax übertragen und bildet den Abstand zwischen der 1. und 3. sowie zwischen 3. und 4. Elektrode. Der Abstand sollte mindestens 14 cm betragen. Anschließend wird der Patient aufgefordert, möglichst flach zu atmen, um Fehlmessungen und Störsignale zu minimieren. Es ist für die Messungen wichtig, dass die Abstände der jeweiligen Elektroden zueinander konstant bleiben. Anschließend wird am PC kontrolliert, ob die Elektroden in richtiger Position sind und Störsignale eine Untersuchung aktuell verhindern. Sieht man bei allen 4 Elektroden einen grünen Haken, beginnt man die Untersuchung mit einem Start-Klick am PC. Die Messung dauert 12 Sekunden. Anschließend präsentiert sich direkt das Ergebnis am Bildschirm des PCs. (s. Abb. 28).

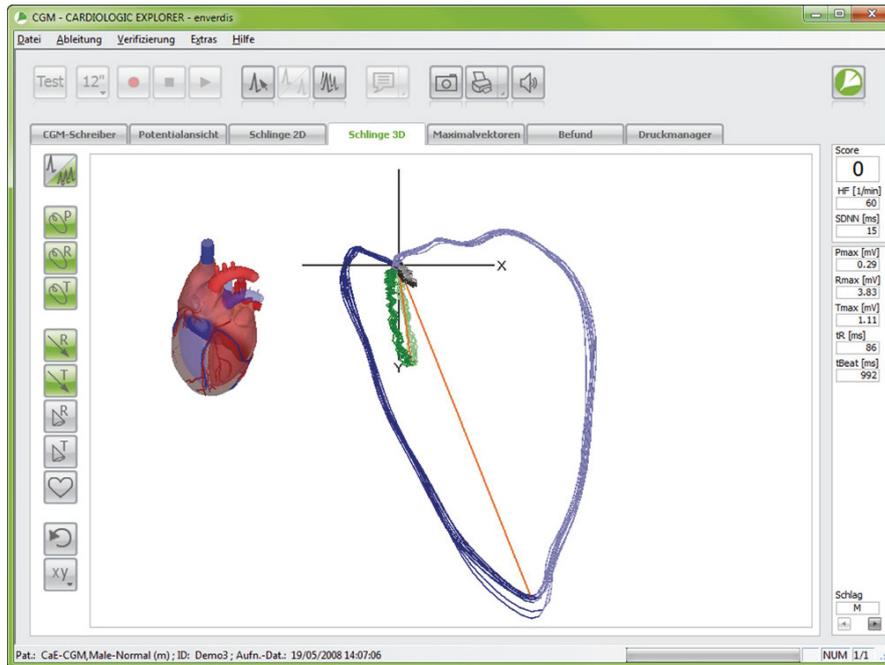


Abb. 28: Ergebnis einer CGM-Messung [57]

Zusätzlich bietet die CGM einen automatischen Befund an und ordnet das Ergebnis anhand eines automatischen Vermessungs- und Interpretationsmoduls nach definierten Parametern. In den folgenden zwei Abbildungen sehen wir Befunde eines gesunden (s. Abb. 29) als auch eines KHK-Patienten (s. Abb. 30).

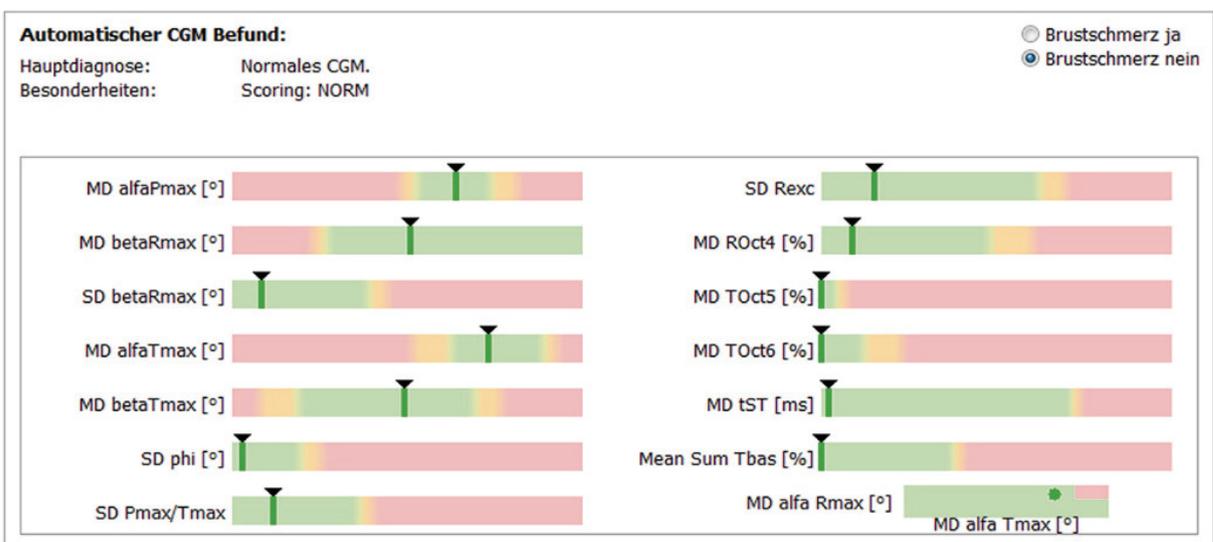


Abb. 29: Automatischer CGM-Befund eines gesunden Patienten [57]

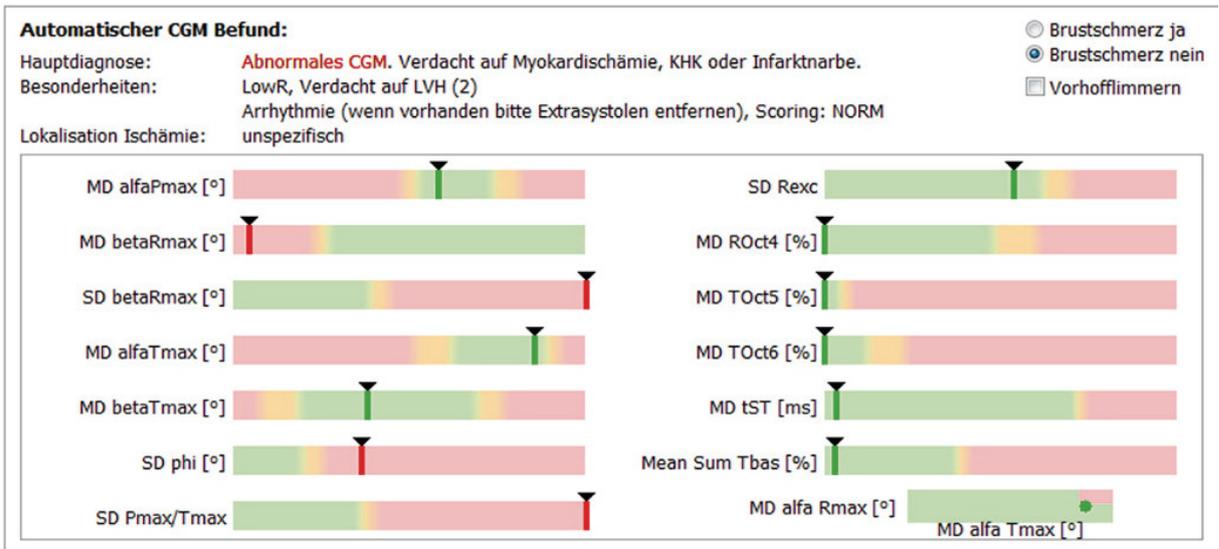


Abb. 30: Automatischer CGM-Befund eines KHK-Patienten [57]

In der folgenden Tabelle 4 sind die Bedeutungen und Erklärungen für die jeweiligen Parameter aufgelistet.

Norm für Männer		
Parameter	Bedeutung	Erklärung
MD alfaPmax	Bewertet den alfa-Winkel bzw. das Abwandern des Pmax-Vektors aus dem Normbereich.	Die Vektoren zeigen auf den Bereich mit dem meisten vitalen Myokard. Bei einer Schädigung wandern die Vektoren daher ab.
MD betaRmax	Bewertet das Abwandern des Rmax-Vektors in Bezug auf den beta-Winkel aus dem Normfeld heraus.	Da der Rmax-Vektor immer dorthin zeigt, wo das meiste vitale Myokard vorhanden ist, findet sich bei einem Infarkt oder einer Narbe das Problem kontralateral wieder (spiegeln).
SD betaRmax	Bewertet die Streuung (Beat-zu-Beat Variabilität) des Rmax-Vektors in Bezug auf den beta-Winkel.	Eine Streuung tritt bei einem akuten Ereignis auf. Da die Depolarisation (R-Vektoren) betroffen ist, deutet dies auf einen Infarkt hin.
MD alfaTmax	Bewertet das Abwandern des Tmax-Vektors aus dem Normbereich heraus (in Bezug auf den alpha-Winkel).	Die T-Vektoren zeigen in die Richtung der besten Blutversorgung des Myokards. Mangelsituationen (Ischämien) führen zu einem Abwandern der Tmax-Vektoren.

Parameter	Bedeutung	Erklärung
MD betaTmax	Analog zum MD alfaTmax wird hier das Abwandern in Bezug auf den beta-Winkel bewertet.	Die T-Vektoren zeigen in die Richtung der besten Blutversorgung des Myokards. Mangelsituationen (Ischämien) oder Perfusionsdysbalancen („latente Ischämien“) führen zu einem Abwandern der Tmax Vektoren.
SD phi	Phi bezeichnet den Winkel zwischen dem Rmax-Vektor und dem Tmax-Vektor. Bewertet wird hier die Streuung (Beat-zu-Beat Variabilität) der gemessenen Winkel.	Bei einem homogenen Myokard zeigen Rmax- und Tmax-Vektoren in Richtung Herzspitze. Der Winkel phi ist klein. Bei einem heterogenen Myokard führt die unterschiedliche Erregungsausbreitung und -rückbildung zu unterschiedlichen phi-Winkeln pro Herzschlag - die Variabilität steigt.
SD Pmax/Tmax	Bewertet die Variabilität des Verhältnisses der Vektoren der Vorhofdepolarisation zur Ventrikelrepolarisation.	Auch die Vorhöfe müssen versorgt werden. Eine genaue physiologische Erklärung steht noch aus.
SD Rexc	Hier wird die Exzentrizität, d.h. die Form, der R-Schlinge bewertet. Ist die Form der verschiedenen Schläge unterschiedlich, dann steigt die Standardabweichung.	Exzentrizität kann man mit einer Ellipse erklären. Je mehr die Ellipse einer Haarnadel ähnelt, umso geringer ist die Exzentrizität. Ist sie kreisförmig, steigt der Wert an.
MD ROct4	Bewertet den prozentualen Anteil der R-Schlinge im Oktanten 4, d.h. wieviel Elektrizität der Schlinge befindet sich im Oktanten 4 (apikal, anterior, septal).	Bildet man die Summe aller Anteile einer Schleife in den verschiedenen Oktanten, erhält man 100 %. Dieser Parameter zeigt an, dass an einer anderen Stelle (zumeist lateral) „R-Elektrizität“ fehlt. Mögliche Ursachen: akute Myokardschädigung oder Narbe. Falsch positive Werte möglich, wenn man die CGM-Aufnahme beim Patienten nach dem Einatmen durchführt. Dabei kommt es zu einer relativen Verlagerung von Myokard nach septal.

Parameter	Bedeutung	Erklärung
MD TOct5	Bewertet den prozentualen Anteil der T-Schlinge im Oktanten 5, d.h. wieviel Elektrizität der Schlinge befindet sich im Oktanten 5 (basal, inferior, lateral).	Bildet man die Summe aller Anteile einer Schleife in den verschiedenen Oktanten, erhält man 100 %. Dieser Parameter zeigt an, dass an einer anderen Stelle (meist septal) „T-Elektrizität“ fehlt.
MD TOct6	Bewertet den prozentualen Anteil der T-Schlinge im Oktanten 6, d.h. wieviel Elektrizität der Schlinge befindet sich im Oktanten 6 (basal, inferior, septal).	Bildet man die Summe aller Anteile einer Schleife in den verschiedenen Oktanten, erhält man 100 %. Dieser Parameter zeigt an, dass an einer anderen Stelle (meist lateral) „T-Elektrizität“ fehlt.
MD tST	Bewertet wird die Zeitdauer der ST-Strecke (vom Ende der R-Schlinge bis zum Anfang der T-Schlinge).	Normalerweise ist die Zeit der ST-Strecke kurz, eine Verlängerung deutet auf einen (ischämisch bedingt) verzögerten Beginn der Repolarisationsphase hin.
Mean Sum Tbas	Bewertet den Anteil der T-Schlingen im basalen Bereich.	Steigt der Anteil basal an, fehlt „T-Elektrizität“ im apikalen Teil.
MD alfa Rmax - MD alfa Tmax (RT-Normfeld)	Bewertet gleichzeitig die horizontale Verschiebung des Rmax-Vektors sowie des Tmax-Vektors (jeweils alpha-Winkel).	Kombinierter Parameter mit hoher Sicherheit, sowohl Rmax-Vektor wie auch Tmax-Vektor müssen lateral verschoben sein. Deutet auf aktuelle Ischämie sowie Narbe hin.
<b>Norm für Frauen</b>		
Parameter	Bedeutung	Erklärung
SD betaRmax	Bewertet die Streuung (Beat-zu-Beat Variabilität) des Rmax-Vektors in Bezug auf den beta-Winkel.	Eine Streuung tritt bei einem akuten Ereignis auf. Da die Depolarisation (R-Vektoren) betroffen ist, deutet dies auf einen Infarkt hin.
MD alfaTmax	Bewertet das Abwandern des Tmax-Vektors aus dem Normbereich heraus (in Bezug auf den alpha-Winkel).	Die T-Vektoren zeigen in die Richtung der besten Blutversorgung des Myokards. Mangelsituationen (Ischämien) führen zu einem Abwandern der Tmax-Vektoren.
MD betaTmax	Bewertet das Abwandern des Tmax-Vektors aus dem Normbereich heraus (in Bezug auf den beta-Winkel).	Die T-Vektoren zeigen in die Richtung der besten Blutversorgung des Myokards. Mangelsituationen (Ischämien) führen zu einem Abwandern der Tmax-Vektoren.

Parameter	Bedeutung	Erklärung
Mean phi	Phi bezeichnet den Winkel zwischen dem Rmax-Vektor und dem Tmax-Vektor.	Bei einem homogenen Myokard zeigen Rmax- und Tmax-Vektoren in Richtung Herzspitze. Der Winkel phi ist klein. Ist der Winkel groß, zeigen Depolarisation und Repolarisation nicht mehr in die gleiche Richtung - ein Hinweis auf eine Ischämie.
MD Sum Rbas	Gibt an, wieviel Prozent des Potentials der R-Schlinge im basalen Bereich verläuft.	Steigt der Anteil basal an, fehlt „R-Elektrizität“ bzw. vitales Myokard im apikalen Teil.
MD TOct5	Bewertet den prozentualen Anteil der T-Schlinge im Oktanten 5, d.h. wieviel Elektrizität der T-Schlinge befindet sich im Oktanten 5 (basal, inferior, lateral).	Bildet man die Summe aller Anteile einer Schleife in den verschiedenen Oktanten, erhält man 100 %. Dieser Parameter zeigt an, dass an einer anderen Stelle (z.B. septal) „T-Elektrizität“ fehlt.
MD Sum P-	Bewertet das Potential der P-Schleife von Pmax bis Ende der P-Schleife.	Da die Vorhöfe auch über die Koronarien versorgt werden, können Veränderungen in der Elektrik auf eine Ischämie hinweisen.
MD betaRlni	Bewertet die räumliche Orientierung des Vektors (vertikal bzw. beta-Winkel) zu Beginn der R-Schleife.	Meistens beginnt der Verlauf der R-Schlinge in basale Richtung, bevor diese in apikale Richtung umschwenkt.
MD TOctP5	Bewertet das im Oktanten 5 (basal, inferior, lateral) liegende Potential der T-Schlinge.	Steigt der Anteil hier an, fehlt „T-Elektrizität“ aufgrund von manifesten oder latenten Ischämien in anderen (z.B. septalen) Segmenten.
MxYT-(MxXT+MxZT)	Bewertet die Form der T-Schleife.	Die T-Schlinge hat meist eine haarnadelförmige Ausprägung in der Y-Richtung. Verändert sich die Form in die X- oder Y-Richtung weist dieser Parameter darauf hin.

Tabelle 4: Die Potentialparameter und deren Bedeutung für Männer und Frauen [57]

Das CGM-Gerät verfügt über die Funktion, dem Untersucher eine Rückmeldung über eventuelle Störungen zu geben, die dann eine Messung verhindern. Das ist der Fall, wenn die Elektroden an den Körper des Patienten nicht ordnungsgemäß (z.B. wegen ausgeprägter Brustbehaarung) angebracht werden konnten. Ähnlich verhält es sich bei durch Herzschrittmacher bedingten Signalstörungen.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Datenerhebung**

##### **3.1.1. Daten aus der Patientenakte**

Für die Realisierung der Studie wurden aorto-koronare Bypass-Patienten der Klinik für Herzchirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf untersucht. Nach Klärung der notwendigen Bedingungen und einer Einweisung des Verfassers in das CGM-Verfahren durch einen Techniker des Herstellers wurde der Rahmen für CGM-Untersuchungen an Patienten abgestimmt.

Im Rahmen der präoperativen Vorbereitungen für die anstehende elektive Bypass-Operation wurde nach Absprache mit den behandelnden Ärzten der jeweilige Patient kontaktiert. Nach Aufklärung und schriftlicher Zustimmung des Patienten konnten die für die Studie notwendigen Schritte eingeleitet werden. Damit konnte die Patientenakte studiert und der Patient gegebenenfalls um weitere Angaben befragt werden.

In dieser Studie wurden zwischen 2012 und 2014 fünfzig konsekutive Patienten aufgenommen, bei denen von demselben Untersucher präoperativ, am 1. oder 2. postoperativen Tag (Intensivstation) sowie am 6. bis 8. postoperativen Tag standardisiert eine CGM durchgeführt. Es wurden nur Patienten ausgeschlossen, die eine Bypass-Operation und/oder einen Ersatz der Herzklappe erhalten haben. Wesentliche Charakteristika der Patienten dieser Studie werden im nächsten Absatz beschrieben.

##### **3.1.2 Daten aus der Patientenakte**

Aus der Patientenakte der 50 Patienten (43 bis 89 Jahre, 84 % männlich, 16 % weiblich) wurden Daten zum Alter, Gewicht und den für die Untersuchung relevanten Risikofaktoren selektiert.

Die Körpergröße betrug bei den männlichen Patienten  $1.76 \pm 0.07$  m, bei den weiblichen  $1.63 \pm 0.07$  m, das Gewicht  $88 \pm 17$  kg bzw.  $73 \pm 18$  kg und der daraus resultierende BMI  $29 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup> bzw.  $28 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup> (Tabelle 5).

Frauen und Männer	Größe	Gewicht	BMI
	in cm	in kg	in (kg/m <sup>2</sup> )
<b>Mittelwert Frauen</b>	162,8	73,4	28,1
<b>Mittelwert Männer</b>	176,4	88	28,5
<b>Min Frauen</b>	152	55	19
<b>Min Männer</b>	165	56	20
<b>Max Frauen</b>	170	100	39
<b>Max Männer</b>	191	125	38
<b>StdAbw Frauen</b>	6,7	18	7,3
<b>StdAbw Männer</b>	6,8	16,7	4,6

Tabelle 5: Größe, Gewicht und BMI der Patienten

**Risikofaktoren.** Aus den Tabellen 5-7 ist zu entnehmen, dass 21 % der männlichen Patienten als Risikofaktor einen fortgeführten Nikotinabusus und 14 % einen ehemaligen Nikotinabusus haben. Bei den weiblichen Patienten weisen 25 % einen fortgeführten Nikotinkonsum auf, die restlichen 75 % der Patientinnen haben noch nie geraucht. Weiterhin haben 60 % der männlichen Patienten eine Hyperlipidämie als Risikofaktor, bei den Patientinnen sind 100 % davon betroffen. Bei 34 % aller Patienten ist ein Diabetes mellitus Typ II bekannt. Von den männlichen Patienten sind 14 % insulinpflichtige Diabetiker und 12 % nichtinsulinpflichtige Diabetiker, während bei den Patientinnen sowohl 38 % insulinpflichtig und 38 % nichtinsulinpflichtig sind. 86 % der Patienten leiden an einem Hypertonus, wobei bei den männlichen Patienten 83 % und bei den weiblichen Patienten alle betroffen sind.

Risikofaktor	Current Smoker	Hyperlipidämie	Diabetes mellitus	IDDM	NIDDM	Hypertension
<b>Anzahl</b>	11	33	17	9	8	43
<b>% an Gesamt</b>	22 %	66 %	34 %	18 %	16 %	86 %

Tabelle 6: Verteilung der Risikofaktoren bei allen Patienten

Risikofaktoren	Current Smoker	Hyperlipidämie	IDDM	NIDDM	Hypertension
Anzahl	9	25	6	5	35
% von Männern	21 %	60 %	14 %	12 %	83 %
% von Gesamt	82 %	76 %	67 %	63 %	81 %

Tabelle 7: Verteilung der Risikofaktoren bei den männlichen Patienten

Risikofaktoren	Current Smoker	Hyperlipidämie	IDDM	NIDDM	Hypertension
Anzahl	2	8	3	3	8
% von Frauen	25 %	100 %	38 %	38 %	100 %
% von Gesamt	18 %	24 %	33 %	38 %	19 %

Tabelle 8: Verteilung der Risikofaktoren bei den weiblichen Patienten

**Perioperative und operative Maßnahmen.** Bei den 50 KHK Patienten wurden EKGs, Echokardiographien und Laboranalysen prä- und postoperativ durchgeführt. Alle Patienten waren präoperativ koronarangiographiert worden. In 54 % der Fälle wurde die OPCAB-Methode, d.h. eine Bypass-Operation ohne Verwendung der HLM angewandt; 46 % der Patienten wurden mit der On-pump-Methode - mit Verwendung der HLM - operiert.

### 3.1.3. Statistische Analyse

Es wurde geplant, die CGM-Werte mit den Werten der erwähnten Verfahren gesondert zu vergleichen, um mögliche Übereinstimmungen zwischen ihnen und der CGM festzustellen. Tabelle 9 liefert ein Beispiel dafür, wie die Daten in Tabellen abgebildet wurden. Im konkreten Fall ist zu erkennen, dass beide Verfahren prozentual in  $18 \% + 36 \% = 54 \%$  der Fälle übereinstimmen. Die statistische Frage hierbei ist, ob es sich dabei um eine sehr gute oder eher schlechte Übereinstimmung handelt. Diese Frage lässt sich mit dem Übereinstimmungsmaß Cohens Kappa beantworten.

<i>Kreuztabelle</i>					
			CGM prae-OP: LAD		Gesamt
			nein	ja	
HK.pre: LAD (LAD, D1, D2)	nein	Anzahl	9	2	11
		% innerhalb von HK.pre: LAD (LAD, D1, D2)	81,80%	18,20%	100,00%
		% der Gesamtzahl	18,00%	4,00%	22,00%
	ja	Anzahl	21	18	39
		% innerhalb von HK.pre: LAD (LAD, D1, D2)	53,80%	46,20%	100,00%
		% der Gesamtzahl	42,00%	36,00%	78,00%
Gesamt	Anzahl	30	20	50	
	% innerhalb von HK.pre: LAD (LAD, D1, D2)	60,00%	40,00%	100,00%	
	% der Gesamtzahl	60,00%	40,00%	100,00%	

Tabelle 9: Kreuztabelle für LAD bei der CGM und Herzkatheteruntersuchung

Für die Überprüfung der daraus gewonnenen Übereinstimmungsergebnisse wurde der Cohens Kappa Koeffizient errechnet. Das Verfahren wird am häufigsten dafür verwendet [58]. Die relevanten Angaben zu Cohens Kappa sind in der unten dargestellten Tabelle 10 in den Spalten "Wert" = Kappa und "Signifikanz" = p-Wert zu finden.

<b><i>Symmetrische Maße</i></b>			
		<i>Wert</i>	<i>Näherungsweise Signifikanz p</i>
<b><i>Maß der Übereinstimmung</i></b>	<i>Kappa</i>	<i>0,173</i>	<i>0,094</i>
<i>Anzahl der gültigen Fälle</i>		<i>50</i>	
<i>a. Die Null-Hypothese wird nicht angenommen.</i>			
<i>b. Unter Annahme der Null-Hypothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.</i>			

Tabelle 10: Cohens Kappa und Signifikanz p

Der Wert für Cohens Kappa liegt zwischen 0 und 1 und gibt an, inwieweit die vorliegende prozentuale Verteilung über die allein aufgrund des Zufalls zu erwartende Übereinstimmung hinausgeht. Ein Wert von 0 = 0 % würde bedeuten, dass sich die vorliegende Übereinstimmung (egal wie hoch sie ist) nicht von der aufgrund des Zufalls zu erwartenden Übereinstimmung unterscheidet. Ein Wert von 1 = 100 % würde bedeuten, dass dies deutlich besser als der Zufall ist und somit eine sehr hohe Übereinstimmung vorliegt. In der Regel spricht man für klinische Daten ab einem Wert für Kappa von 0.70-0.80 (= 70-80 %) von einer guten Übereinstimmung.

Ob die Übereinstimmung überhaupt signifikant besser ist als der Zufall, gibt der p-Wert in der Spalte "Signifikanz" an. Liegt dieser Wert unter  $p=0.05$  (=5 %), so weicht Kappa signifikant von 0 ab und somit liegt eine signifikant höhere Übereinstimmung vor als man sie aufgrund des Zufalls erwarten würde. Im konkreten Fall lässt sich feststellen, dass die prozentuale Übereinstimmung von 54 % als sehr schlecht zu bewerten ist; Kappa = 0.173,  $p = 0.094$

#### **3.1.4. Ethikvotum**

Die Studie wird bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität unter der internen Studiennummer 3942 geführt.

#### **3.2. Darstellung und Analyse der Ergebnisse**

Die erhobenen Daten der präoperativen Messungen von der CGM wurden zunächst mit den präoperativen Ergebnissen der **Herzkatheteruntersuchung** verglichen. Es fand ein differenzierter Vergleich statt, d.h. getrennt für die jeweiligen Gefäße. Das CGM-Ergebnis beispielsweise von Pat Nr. 17 für die LAD wurde dem Herzkatheter-Ergebnis für die LAD gegenübergestellt.

Des Weiteren wurden die prä- als auch postoperativen CGM-Ergebnisse für das jeweilige Versorgungsgebiet der Koronargefäße mit den entsprechenden Befunden der **Echokardiographie** im Verhältnis zueinander gebracht und analysiert. Es galt dabei festzustellen, ob in den zu vergleichenden Gebieten eine Wandbewegungsstörung zu sehen ist oder nicht. Die **EKG**-Befunde der prä- und postoperativen Messungen wurden ebenfalls mit den CGM-Ergebnissen verglichen. Außerdem wurden zum Vergleich die **Laborwerte** von Creatinkinase, Creatinkinase-MB und Troponin hinzugenommen. Postoperativ gab es keinen

Vergleich zwischen CGM und Herzkatheter, da eine erneute invasive Darstellung der Herzkranzgefäße nach einer Bypass-Operation nicht standardmäßig durchgeführt wird.

Im Abschnitt „**unspezifisch**“ der Tabellen sind diejenigen Ergebnisse aufgelistet, bei denen das CGM-Gerät selber als Diagnose eine Auffälligkeit erkannte, aber dies nicht einem bestimmten Areal des Herzens zuordnen konnte (s. Beispiel in Abb. 31). Da die anderen Untersuchungsmethoden zum Teil spezifische Befunde liefern, wurde das unspezifische Resultat – in der Abbildung von CGM als „Lokalisation Ischämie: unspezifisch“ bezeichnet – in Verhältnis zu den anderen Befunden gebracht, damit dieser Wert differenziert analysiert werden kann.

Wie beim normalen EKG, bei dem das Gerät auch eine Diagnose mitteilt, geschieht dies auch beim CGM. Doch im Alltag ist es die gängige Praxis, sich nicht auf die Diagnosemitteilung des EKG-Gerätes zu verlassen, sondern selbst das EKG zu befunden. Auf ähnliche Weise wurde bei der CGM verfahren.

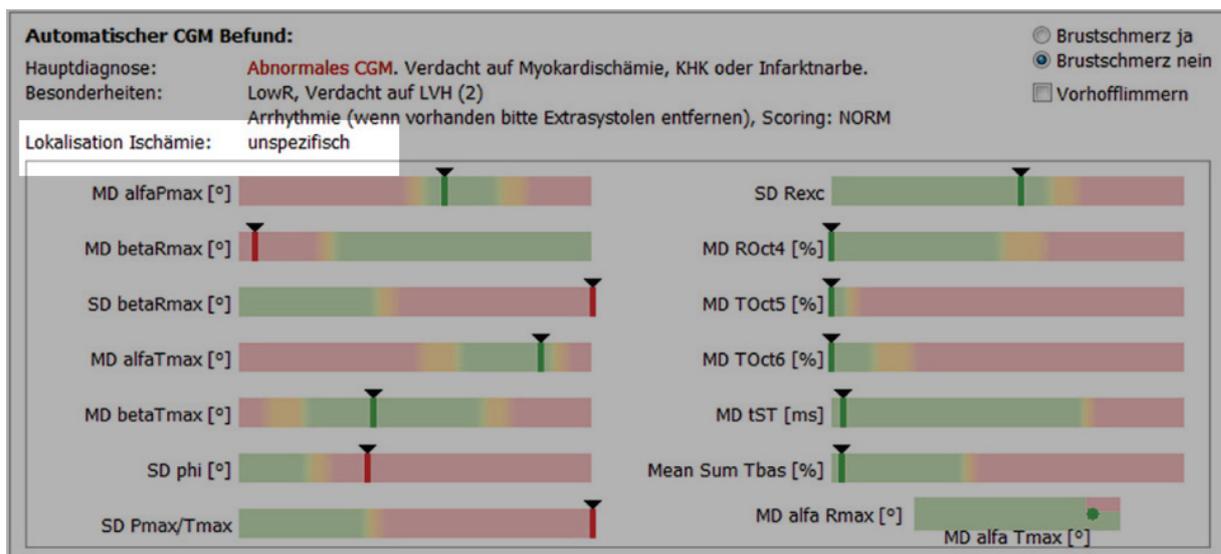


Abb. 31: CGM-Befund: unspezifische Lokalisation der Ischämie (s. helle Markierung)

### 3.2.1. Präoperativen Ergebnisse

**CGM vs. HKU.** In der folgenden Tabelle ist der Vergleich zwischen den präoperativen Ergebnissen von CGM und Herzkatheter für die jeweiligen Gefäße LAD, RCA, RCX sowie die unspezifischen Ergebnisse in Prozent aufgeführt:

n=50	CGM + HKU path	CGM + HKU non-path	CGM path, HKU non-path	CGM non-path, HKU path	p < 0,05	Kappa
<b>LAD</b>	46,2 %	81,2 %	18,2 %	53,8 %	n.s. (0,94)	0,173
<b>RCA</b>	6,9 %	95,2 %	4,8 %	93,1 %	n.s. (0,75)	0,018
<b>RCX</b>	29 %	89,5 %	10,5 %	71 %	n.s. (0,125)	0,154
<b>unspezifisch</b>	71,7 %	100 %	0 %	28,3 %	0,004	0,289

Tabelle 11: CGM vs. Herzkatheteruntersuchung (HKU) präoperativ (n=50)

Anhand der Tabelle 11 sieht man, dass nur für die als unspezifisch deklarierten Ergebnisse eine Signifikanz ( $p < 0,05$ ) errechnet wird. Bei allen anderen Daten zeigt sich keine Signifikanz und bei niedrigen Kappa-Werten auch keine Übereinstimmung der Werte. Dadurch ergeben sich folgende Ergebnisse für Sensitivität, Spezifität, positiven Prädiktionswert (PPW) und negativen Prädiktionswert (NPW):

CGM vs. HKU prä-OP (n=50)	LAD	RCA	RCX	unspezifisch
Sensitivität	46,2 %	6,9 %	29,0 %	71,7 %
Spezifität	81,8 %	95,2 %	89,5 %	100,0 %
PPW	90,0 %	66,7 %	81,8 %	100,0 %
NPW	30,0 %	42,6 %	43,6 %	23,5 %

Tabelle 12: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für CGM vs. HKU präoperativ (n=50)

Während sich der Sensitivitätswert für die LAD noch fast im Durchschnittsbereich – ohne aber für ein klinisches Urteil relevant zu sein – bewegt, verschlechtert sich das Bild entscheidend bei der RCA (6,9 %) und RCX (29,0 %). Damit wird das betroffene Myokardareal – besonders bei der RCA - nicht entscheidend anders als zufällig identifiziert. Ein Nachvollziehen des sehr niedrigen Wertes gelingt durch die Betrachtung der zugrundeliegenden Rohdaten. Während nämlich in der HKU bei 29 Patienten die RCA ein pathologisches Ergebnis ergab, traf ein solches Ergebnis in der CGM nur bei 3 Fällen zu. Eine Übereinstimmung von HKU und CGM kam in zwei Fällen vor.

**CGM vs. Echokardiographie.** Beim Vergleich der CGM mit den Befunden der Echokardiographie (Tabelle 13) erhält man ein ähnliches Bild. Hier sind nur die Befunde für das Gefäß der RCX und die unspezifischen Befunde im Vergleich zur Echokardiographie mit  $p < 0,05$  signifikant.

n=50	CGM + Echo path	CGM + Echo non-path	CGM path, Echo non-path	CGM non-path, Echo path	p < 0,05	Kappa
<b>LAD</b>	56,3 %	67,6 %	32,4 %	43,8 %	n.s. (0,108)	0,224
<b>RCA</b>	14,3 %	95,3 %	4,7 %	85,7 %	n.s. (0,320)	0,127
<b>RCX</b>	57,1 %	83,7 %	16,3 %	42,9 %	0,016	0,33
<b>unspezifisch</b>	85,7 %	48,3 %	51,7 %	14,3 %	0,012	0,315

Tabelle 13: CGM vs. Echo präoperativ (n=50)

In der folgenden Tabelle sind die daraus gewonnenen Ergebnisse für Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW dargestellt:

<b>CGM vs. Echo prä-OP (n=50)</b>	LAD	RCA	RCX	unspezifisch
Sensitivität	56,3 %	14,3 %	57,1 %	85,7 %
Spezifität	67,6 %	95,3 %	83,7 %	48,3 %
PPW	45,0 %	33,3 %	36,4 %	54,5 %
NPW	76,7 %	87,2 %	92,3 %	82,4 %

Tabelle 14: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für CGM vs. Echo präoperativ (n=50)

Die Sensitivität liegt nur bei den unspezifischen Befunden im höheren Bereich. Die Werte für den NPW sind insgesamt in einem beachtlichen hohen Bereich; auch die Spezifität für die RCA und RCX ist deutlich größer als bei den Ergebnissen der LAD und den unspezifischen Ergebnissen (s. Tabelle 14).

**CGM vs. Labor.** Ebenfalls wurden von den Patienten die Laborwerte CK, CK-MB und Troponin mit der CGM verglichen. Ein Untergang von Herzmuskelzellen würde sich anhand erhöhter Laborwerte zeigen; ebenso sollte sich dies in der CGM zeigen. Im Vergleich der präoperativen Ergebnisse zeigten sich die Werte mit  $p = 0,468$  als nicht signifikant. Eine Übereinstimmung von 100 % findet sich in der Bewertung der gemeinsamen pathologischen Ergebnisse. Diesem Wert lag nur ein Fall zugrunde, weil ein Großteil der Patienten in die Herzchirurgie elektiv einbestellt wurde und meistens eine normwertige Labordiagnostik vorwies.

<b>CGM vs. Labor prä-OP (n=50)</b>	CGM + Labor path	CGM + Labor non-path	CGM path, Labor non-path	CGM non-path, Labor path	p < 0,05	Kappa
Übereinstimmung	100 %	34,7 %	65,3 %	0 %	n.s. (0,468)	0,021

Tabelle 15: CGM vs. Labor präoperativ (n=50)

Für Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW ergeben sich folgende Ergebnisse:

<b>CGM vs. Labor prä-OP (n=50)</b>	
Sensitivität	100,0 %
Spezifität	34,7 %
PPW	3,0 %
NPW	100,0 %

Tabelle 16: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für CGM vs. Labor präoperativ (n=50)

Die Sensitivität und demzufolge der Negative Prädiktionswert liegen in diesem Vergleich bei 100 %. Die restlichen Werte bewegen sich im niedrigen Bereich und sind somit nicht aussagekräftig.

**CGM vs. EKG.** Bei allen Patienten wurde präoperativ ein EKG durchgeführt. Die CGM zeigte im Vergleich zum EKG mit  $p = 0,109$  keine Signifikanz ( $p < 0,05$ ). Allein die gemeinsamen pathologischen Ereignisse zeigten eine hohe Übereinstimmung, die restlichen Vergleiche blieben unter 61 % (s. Tabelle 17).

<b>CGM vs. EKG prä-OP (n=50)</b>	CGM + EKG path	CGM + EKG non-path	CGM path, EKG non-path	CGM non-path, EKG path	$p < 0,05$	Kappa
Übereinstimmung	88,9 %	39 %	61 %	11 %	n.s. (0,109)	0,137

Tabelle 17: CGM vs. EKG präoperativ (n=50)

Folgende Daten ergeben sich für Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW beim Vergleich EKG vs. CGM präoperativ:

<b>CGM vs. EKG prä-OP (n=50)</b>	
Sensitivität	88,9 %
Spezifität	39,0 %
PPW	24,2 %
NPW	94,1 %

Tabelle 18: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für CGM vs. EKG präoperativ (n=50)

Wie im vorigen Vergleich zeigen sich ebenso hier bei der Sensitivität und folglich beim NPW hohe Werte, während die Spezifität und der PPW im tiefen Bereich bleiben.

### **3.2.2. Präoperative Ergebnisse ohne Signalstörungen**

Das CGM-Gerät verfügt - wie in der Durchführung schon beschrieben - über die Funktion, auch die während der Messungen aufgetretenen Signalstörungen zu erfassen. Daraus ergab sich die Frage, ob unter diesen Bedingungen erzeugte Daten sich von den „ungestörten“ Ergebnissen unterscheiden würden. In den präoperativen Messungen traten Signalstörungen in 13 Fällen auf; 37 Fälle lieferten also störungsfreie Ergebnisse. Es schien daher opportun, die störungsfreien Ergebnisse gesondert zu verarbeiten und diese mit den Gesamtergebnissen in Vergleich zu setzen. Die folgende Statistik lässt diesen Umstand abbilden.

**CGM vs. HKU ohne Signalstörungen.** Im Folgenden sind die Messungen im Vergleich CGM vs. Herzkatheter aufgeführt, bei denen keine Signalstörungen vorhanden sind.

n=37	CGM + HKU path	CGM + HKU non-path	CGM path, HKU non-path	CGM non-path, HKU path	p < 0,05	Kappa
LAD	53,6 %	77,8 %	22,2 %	46,4 %	n.s. (0,101)	0,222
RCA	0 %	93,8 %	6,3 %	100 %	n.s. (0,245)	-0,054
RCX	30,4 %	92,9 %	7,1 %	69,6 %	n.s. (0,095)	0,193
unspezifisch	76,5 %	100 %	0 %	23,5 %	0,005	0,345

Tabelle 19: CGM vs. HKU präoperativ ohne Signalstörungen (n=37)

Wenn man die Tabelle 11 und 19 vergleicht, sieht man zwar eine Erhöhung der prozentualen Übereinstimmung bei dem meisten Vergleichen der Gefäße, aber an der Signifikanz ( $p < 0,05$ ) kam es zu keinen wesentlichen Verschiebungen (z.B. für LAD  $p = 0,94$  vs.  $p = 0,101$ ). Somit lässt sich in diesem Fall die Annahme einer nennenswerten Veränderung der Ergebnisse mit Patienten ohne Signalstörungen nicht bestätigen.

Bei den errechneten Werten für Sensitivität und Spezifität ergibt sich folgendes Bild:

CGM vs. HKU prä-OP (n=37)	LAD	RCA	RCX	unspezifisch
Sensitivität	53,6 %	0 %	30,4 %	76,5 %
Spezifität	77,8 %	93,8 %	92,9 %	100,0 %
Positiver Prädiktionswert	88,2 %	0 %	87,5 %	100,0 %
Negativer Prädiktionswert	35,0 %	41,7 %	44,8 %	27,3 %

Tabelle 20: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für CGM vs. HKU präoperativ ohne Signalstörungen (n=37)

Vergleicht man die Werte für Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der Tabelle 12 mit der Tabelle 20, so ist kein signifikanter Unterschied an den Ergebnissen zu sehen. Die Werte unterscheiden sich geringfügig und sind somit nicht aussagekräftiger als die Werte mit Signalstörungen.

**CGM vs. Echokardiographie ohne Signalstörungen.** In der nächsten Tabelle 21 sind die präoperativen Vergleiche der jeweiligen Gefäße mit der CGM und Echokardiographie dargestellt, deren CGM-Messungen ohne Signalstörungen durchgeführt werden konnten.

n=37	CGM + Echo path	CGM + Echo non-path	CGM path, Echo non-path	CGM non-path, Echo path	p < 0,05	Kappa
LAD	63,6 %	61,5 %	38,5 %	36,4 %	n.s. (0,160)	0,218
RCA	0 %	96,8 %	3,2 %	100 %	n.s. (0,656)	-0,049
RCX	50 %	83,9 %	16,3 %	50 %	n.s. (0,065)	0,299
unspezifisch	86,7 %	40,9 %	59,1 %	13,3 %	n.s. (0,072)	0,247

Tabelle 21: CGM vs. Echo präoperativ ohne Signalstörungen (n=37)

Auch in diesem Vergleich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zu den Ergebnissen von Tabelle 13 mit Signalstörungen; in allen Bereichen der Übereinstimmung konnte auch hier keine Signifikanz festgestellt werden.

Demzufolge entstehen dadurch folgende Werte:

<b>CGM vs. Echo prä-OP (n=37)</b>	LAD	RCA	RCX	unspezifisch
Sensitivität	63,6 %	0,0 %	50,0 %	86,7 %
Spezifität	61,5 %	96,8 %	83,9 %	40,9 %
Positiver Prädiktionswert	41,2 %	0,0 %	37,5 %	50,0 %
Negativer Prädiktionswert	80,0 %	83,3 %	89,7 %	81,8 %

Tabelle 22: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für CGM vs. Echo präoperativ ohne Signalstörungen (n=37)

In der Gegenüberdarstellung zu den Werten von Tabelle 14 sind keine signifikanten Unterschiede in Tabelle 22 zu erkennen. Die Werte weichen nur unwesentlich voneinander ab.

**CGM vs. Labor ohne Signalstörungen.** In den zwei nachfolgenden Tabellen 23 und 24 werden die CGM-Messungen ohne Signalstörungen dargestellt im Vergleich zu den Laborergebnissen.

<b>CGM vs. Labor prä-OP (n=37)</b>	CGM + Labor path	CGM + Labor non-path	CGM path, Labor non-path	CGM non-path, Labor path	p < 0,05	Kappa
Übereinstimmung	100 %	30,6 %	69,4 %	0 %	n.s. (0,510)	0,023

Tabelle 23: CGM vs. Labor präoperativ ohne Signalstörungen (n=37)

Bei den Ergebnissen in Tabelle 23 sieht man - trotz herausfiltern der CGM-Messungen mit Signalstörungen - keine signifikante Übereinstimmung und somit keinen Unterschied zu den Werten in Tabelle 15.

In Tabelle 24 zeigten sich folgende Werte von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW ohne Signalstörungen:

<b>CGM vs. Labor prä-OP (n=37)</b>	
Sensitivität	100,0 %
Spezifität	30,6 %
Positiver Prädiktionswert	3,8 %
Negativer Prädiktionswert	100,0 %

Tabelle 24: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für CGM vs. Labor präoperativ ohne Signalstörungen (n=37)

Im Vergleich der Tabellen 16 und 24 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zueinander.

**CGM vs. EKG ohne Signalstörungen.** Auch beim Vergleich der Übereinstimmung der CGM mit dem EKG (s. Tabelle 25) zeigt sich bei den störungslosen Untersuchungen kein signifikanter Unterschied zu den CGM-Messungen mit Signalstörung (s. Tabelle 17).

<b>CGM vs. EKG prä-OP (n=37)</b>	CGM + EKG path	CGM + EKG non-path	CGM path, EKG non-path	CGM non-path, EKG path	p < 0,05	Kappa
Übereinstimmung	85,7 %	33,3 %	66,7 %	14,3 %	n.s. (0,302)	0,093

Tabelle 25: CGM vs. Labor präoperativ ohne Signalstörungen (n=37)

Die Werte für Spezifität, Sensitivität, PPW und NPW in Tabelle 26 sind ebenfalls fast unverändert im Vergleich zur Tabelle 18 und zeigen somit keinen Vorteil der CGM-Messungen ohne Signalstörungen.

<b>CGM vs. EKG prä-OP (n=37)</b>	
Sensitivität	85,7 %
Spezifität	33,3 %
Positiver Prädiktionswert	23,1 %
Negativer Prädiktionswert	90,9 %

Tabelle 26: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für CGM vs. EKG präoperativ ohne Signalstörungen (n=37)

Die vorigen Ergebnisse lassen zusammenfassend daraus schließen, dass die Auswirkungen aufgrund der Signalstörungen in dem in dieser Studie gewählten Rahmen nicht zur Verfälschung derselben führen können.

### **3.2.3. Postoperative Ergebnisse**

In diesem Abschnitt werden die postoperativen Ergebnisse dargestellt und beschrieben. Im Gegensatz zu den präoperativen Durchführungen fehlt hier der Vergleich der CGM mit der Herzkatheteruntersuchung, da eine solche Untersuchung postoperativ nicht standardmäßig durchgeführt wird.

**CGM vs. Echokardiographie postoperativ.** In den postoperativen Messungen zeigten sich im Vergleich CGM vs. Echokardiographie keine signifikante Übereinstimmung. Nur der Wert für die pathologische Übereinstimmung der unspezifischen Befunde lag auf höherem Niveau mit 90,5 % (s. Tabelle 27).

n=50	CGM + Echo path	CGM + Echo non-path	CGM path, Echo non-path	CGM non-path, Echo path	p < 0,05	Kappa
LAD	66,7 %	54,3 %	45,7 %	33,3 %	n.s. (0,174)	0,173
RCA	28,6 %	90,7 %	9,3 %	71,4 %	n.s. (0,146)	0,205
RCX	0 %	73,3 %	26,7 %	100 %	n.s. (0,185)	-0,164
unspezifisch	90,5 %	27,6 %	72,4 %	9,5 %	n.s. (0,115)	0,161

Tabelle 27: CGM vs. Echo postoperativ (n=50)

Folgende Werte ergeben sich dadurch postoperativ für Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW (s. Tabelle 28):

CGM vs. Echo post-OP (n=50)	LAD	RCA	RCX	unspezifisch
Sensitivität	66,7 %	28,6 %	0 %	90,5 %
Spezifität	54,3 %	90,7 %	73,3 %	27,6 %
PPW	38,5 %	33,3 %	0 %	47,5 %
NPW	79,2 %	88,6 %	86,8 %	80,0 %

Tabelle 28: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für CGM vs. Echo postoperativ (n=50)

Die unspezifischen Ergebnisse zeigten einen hohen Wert für die Sensitivität. Bezüglich der Spezifität konnten nur die Ergebnisse der RCA überzeugen. Für alle Gefäße konnte ein hoher NPW erreicht werden. Für die PPW konnte keine überzeugenden Ergebnisse erreicht werden.

**CGM vs. Labor postoperativ.** In der nachfolgenden Tabelle 29 werden die postoperativen Laborergebnisse mit den CGM-Messungen verglichen. Hier zeigt sich zwar ein hoher Wert für die Übereinstimmung der pathologischen Ergebnisse (88,9 %), die restlichen Werte lassen aber in Gesamtbetracht keine signifikante Übereinstimmung zu ( $p = 0,462$ ).

<b>CGM vs. Labor post-OP (n=50)</b>	CGM + Labor path	CGM + Labor non-path	CGM path, Labor non-path	CGM non-path, Labor path	p < 0,05	Kappa
Übereinstimmung	88,9 %	22 %	78 %	11,1 %	n.s. (0,462)	0,046

Tabelle 29: CGM vs. Labor postoperativ (n=50)

Infolgedessen entstehen die nachkommenden Werte in der Tabelle 30:

<b>CGM vs. Labor post-OP (n=50)</b>	
Sensitivität	88,9 %
Spezifität	22,0 %
PPW	20,0 %
NPW	90,0 %

Tabelle 30: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für CGM vs. Labor postoperativ (n=50)

Die CGM zeigt eine hohe Sensitivität und einen hohen NPW in Bezug auf die postoperativen Laborergebnisse, die Spezifität und der PPW liegen aber auf einem sehr niedrigen Niveau (22 % bzw. 20 %) (s. Tabelle 30).

**CGM vs. EKG postoperativ.** Nachfolgend sind die Werte der postoperativen Messungen im Vergleich CGM vs. EKG dargestellt (s. Tabelle 31):

<b>CGM vs. EKG post-OP (n=50)</b>	CGM + EKG path	CGM + EKG non-path	CGM path, EKG non-path	CGM non-path, EKG path	p < 0,05	Kappa
Übereinstimmung	100 %	22,2 %	77,8 %	0 %	n.s. (0,239)	0,054

Tabelle 31: CGM vs. EKG postoperativ (n=50)

Es zeigt sich eine klare Übereinstimmung der pathologischen Befunde zueinander; aufgrund der restlichen Werte ist aber keine signifikante Übereinstimmung nachzuweisen ( $p = 0,239$ ).

Folgende Werte werden hieraus errechnet:

<b>CGM vs. EKG post-OP (n=50)</b>	
Sensitivität	100,0 %
Spezifität	22,2 %
PPW	12,5 %
NPW	100,0 %

Tabelle 32: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für CGM vs. EKG postoperativ (n=50)

Es zeigt sich eine 100%ige Sensitivität und ein 100%iger NPW. Die Werte für die Spezifität und PPW sind aber deutlich niedrig.

### 3.2.4. Postoperative Ergebnisse ohne Signalstörungen

Postoperativ wurden die Ergebnisse - bei denen keine Signalstörungen auftraten - ebenfalls separat dargestellt, um zu prüfen, ob daraus andere Resultate entstehen. 26 CGM-Messungen waren postoperativ störungsfrei und werden im Folgenden beschrieben.

**CGM vs. Echokardiographie postoperativ ohne Signalstörungen.** Die Werte der Tabelle 33 sind ohne Signalstörungen während der CGM-Messung entstanden. Trotzdem konnte hier keine signifikanten Änderungen im Gegensatz zu den CGM-Werten mit Signalstörungen (s. Tabelle 27) entdeckt werden. Somit gibt es für kein Gefäß eine signifikante Übereinstimmung der CGM und Echokardiographie.

n=26	CGM + Echo path	CGM + Echo non-path	CGM path, Echo non-path	CGM non-path, Echo path	p < 0,05	Kappa
LAD	50 %	45 %	55 %	50 %	n.s. (0,829)	-0,034
RCA	50 %	87,5 %	12,5 %	50 %	n.s. (0,158)	0,257
RCX	0 %	69,2 %	30,8 %	0 %	n.s. (0,065)	0,299
unspezifisch	75 %	16,7 %	83,3 %	25 %	n.s. (0,619)	-0,057

Tabelle 33: CGM vs. Echo postoperativ ohne Signalstörungen (n=26)

Dadurch wurden folgende Werte in Tabelle 34 ermittelt:

CGM vs. Echo post-OP (n=26)	LAD	RCA	RCX	unspezifisch
Sensitivität	50,0 %	50,0 %	nicht bestimmbar	75,0 %
Spezifität	45,0 %	87,5 %	69,2 %	16,7 %
PPW	21,4 %	25,0 %	0,0 %	28,6 %
NPW	75,0 %	95,5 %	100,0 %	60,0 %

Tabelle 34: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für CGM vs. Echo postoperativ ohne Signalstörungen (n=26)

Bis auf die Werte für den NPW der Gefäße RCA und RCX und die Spezifität für die RCA sind die Werte auf einem mäßigen Niveau, was keine signifikante Aussage für ein eventuell betroffenes Gefäß zulässt.

**CGM vs. Labor postoperativ ohne Signalstörungen.** In der nächsten Tabelle 35 werden die CGM-Ergebnisse mit den Laborwerten verglichen. Es zeigen sich annähernde Werte wie in Tabelle 29 mit den Signalstörungen. Zusammenfassend zeigt sich keine signifikante Übereinstimmung ( $p = 0,289$ ).

<b>CGM vs. Labor post-OP (n=26)</b>	CGM + Labor path	CGM + Labor non-path	CGM path, Labor non-path	CGM non-path, Labor path	p < 0,05	Kappa
Übereinstimmung	100 %	22,7 %	77,3 %	0 %	n.s. (0,289)	0,083

Tabelle 35: CGM vs. Labor postoperativ ohne Signalstörungen (n=26)

Daraus entstehen folgende Werte in Tabelle 36:

<b>CGM vs. Labor post-OP (n=26)</b>	
Sensitivität	100,0 %
Spezifität	22,7 %
PPW	19,0 %
NPW	100,0 %

Tabelle 36: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für Labor vs. CGM postoperativ ohne Signalstörungen (n=26)

Es zeigt sich eine hohe Sensitivität und ein hoher NPW; der PPW und die Spezifität bleiben auf einem niedrigen Niveau, sodass zusammenfassend keine ausreichende Übereinstimmung erkannt wurde.

**CGM vs. EKG postoperativ ohne Signalstörungen.** In den letzten zwei Tabellen der postoperativen Ergebnisse ohne Signalstörungen wird das CGM mit dem EKG verglichen. Hier konnte eine hohe Übereinstimmung der pathologischen Befunde erreicht werden. Die restlichen Werte reichten nicht aus, um eine signifikante Übereinstimmung zu erreichen (p = 0,473).

<b>CGM vs. EKG post-OP (n=26)</b>	CGM + EKG path	CGM + EKG non-path	CGM path, EKG non-path	CGM non-path, EKG path	p < 0,05	Kappa
Übereinstimmung	100 %	20,8 %	79,2 %	0 %	n.s. (0,473)	0,039

Tabelle 37: CGM vs. EKG postoperativ ohne Signalstörungen (n=26)

Dadurch ergaben sich folgende Werte für Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW:

<b>CGM vs. EKG post-OP (n=26)</b>	
Sensitivität	85,7 %
Spezifität	33,3 %
Positiver Prädiktionswert	23,1 %
Negativer Prädiktionswert	90,9 %

Tabelle 38: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für CGM vs. EKG postoperativ ohne Signalstörungen (n=26)

Die Sensitivität und der PPW erreichten signifikante Werte, doch die Spezifität und der NPW blieben im niedrigen prozentualen Bereich.

#### 4. Diskussion

Die KHK zählt nach Angaben des Statistischen Bundesamtes zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland [4]. Die für 2016 dort aufgelisteten Todesfälle (910.899, davon männlich 448.304 und weiblich 462.595) gehen mit 13,42 % (122.274, davon männlich 66.789 und weiblich 55.485 auf ischämische Herzkrankheiten zurück. 2016 wurden in Deutschland 657.817 Patienten mit koronaren Herzerkrankungen behandelt [59].

CGM ist ein neuartiges elektrodiagnostisches und vektorkardiographisches Instrument, das nachweislich myokardiale Ischämien und eine KHK erkennt [1, 56, 60-62]. Ziel der durchgeführten Studie war die Prüfung der Hypothese, ob durch die Cardiogoniometrie perioperativ eine entscheidende Verbesserung der Ischämiediagnostik möglich ist.

Die Cardiogoniometrie (CGM) ist eine 3-D-Weiterentwicklung des klassischen 2-D-EKGs und wird folgenderweise beschrieben: „Jede mechanische Herzaktion beruht auf elektrischen Reizleitungsvorgängen am Herzen, die zu messbaren Potentialen führen. Mittels bipolarer Ableitungen werden diese Potentiale bei der Messung erfasst und digitalisiert. Für die Datenerfassung werden neben der Masse-Elektrode vier thorakale Elektroden positioniert, welche in festen geometrischen Verhältnissen zueinanderstehen. Durch die besondere Elektrodenpositionierung wird eine dreidimensionale Erfassung sowie eine räumliche Darstellung des Herzpotentials im Zeitverlauf ermöglicht. Die Verwendung von Variablen dienen zur Identifizierung und Lokalisierung von Herzpotentialen und werden zu einem CGM-Score zusammengeführt. Kommt es zu Veränderungen der Repolarisation von Kardiomyozyten, ändern sich die Variablen und somit auch der CGM-Score“ [57].

In der vorliegenden Arbeit wurde die Anwendung der Cardiogoniometrie im perioperativen herzchirurgischen Kontext geprüft, mit dem Ziel die gestellte Fragestellung auf einer empirischen Grundlage zu beantworten. Es sollte mit anderen Worten festgestellt werden, ob unter den dort gegebenen Bedingungen durch den Einsatz der CGM ein statistisch belegbarer Beitrag zur Optimierung der Ischämiediagnostik möglich ist. Mit der Anwendung dieser Methode ist die Erwartung für eine substantielle Verbesserung der Abklärung des Zustandes von KHK-Patienten geknüpft.

Befördert wurde die positive Erwartungshaltung durch eine große Zahl von publizierten CGM-Studien an kardiologischen Patienten.

In der vorgelegten Studie zeigte sich, dass die CGM-Untersuchung in Ruhe valide durchgeführt werden kann. Präoperativ konnte bei den Patienten eine Erkennung einer Ischämie bzw. einer KHK - mit Koronarstenosen größer 75 % - eine Sensitivität von 71,7 % und somit eine Signifikanz von  $p = 0.004$  erreicht werden unter Bezugnahme auf die Koronarangiographie als Referenzmethode. Würde man die Fälle ( $n = 13$ ), bei denen sich eine Signalstörung zeigte, ausschließen, so steigt die Sensitivität auf 76,5 %. Die Werte korrespondieren gut mit zuvor durchgeführten CGM-Studien, die ebenfalls eine ähnlich hohe Sensitivität der CGM vorweisen [3, 56, 63]. In Studien, in der die CGM mit bildgebenden Verfahren verglichen wurde, zeigten sich ebenfalls ähnliche hohe Werte für die Sensitivität [2, 64].

Die Signalstörungen in präoperativen Messungen entstanden unter anderem bei Patienten mit einem erhöhten BMI. Im Unterschied dazu wurde in anderen Studien nicht auf die Problematik mit übergewichtigen Patienten eingegangen, obwohl der BMI erhoben wurde [56, 60, 63, 65]; da in anderen aufgeführten CGM-Studien der BMI nicht miterfasst wurde, muss bei diesen Studien kritisch hinterfragt werden, ob die CGM-Untersuchung bei adipösen Patienten problemlos durchgeführt werden konnte. Auffällig war, dass bei Patienten mit einem BMI  $> 30$  in erhöhter Frequenz Signalstörungen während der CGM-Messungen auftraten, was am ehesten auf die Lage der Elektroden zurückzuführen ist aufgrund der verlängerten Abstände zueinander, so dass es teilweise nicht möglich war, die vorgeschriebene Distanz der Elektroden zueinander einzuhalten. In anderen CGM Studien wurde bei der Beschreibung der Patienten und der Durchführbarkeit der Untersuchung nicht diskutiert, ob ein erhöhter BMI die Untersuchung beeinflusst. Eine Selektion diesbezüglich war in den relevanten Studien nicht zu erkennen [2, 3, 56, 60-66].

Eine hohe Sensitivität konnte ebenfalls in den präoperativen Ergebnissen beim Vergleich der CGM mit der Echokardiographie als Referenzmethode gezeigt werden. Die Sensitivität lag für die unspezifischen Ergebnisse bei 85,7 % mit einer Signifikanz von  $p = 0,012$ . Hieraus lässt sich schließen, dass echokardiographisch dokumentierte Wandbewegungsstörungen aufgrund einer Ischämie oder eines abgelaufenen Myokardinfarktes, ebenfalls von der CGM detektiert werden können. Allerdings decken sich die Zahlen nicht im gleich hohen Maße, wenn man die

Ergebnisse im Rahmen der betroffenen Herzregionen zueinander vergleicht (Sensitivität für das LAD-Gebiet: 56,3 %, RCA-Gebiet: 14,3 % und RCX-Gebiet: 57,1 %; keine Signifikanz  $p < 0,05$ ).

Im Unterschied zu den präoperativen Ergebnissen der CGM zeigte sich postoperativ ein anderes Bild bei der Durchführung der Untersuchung. Zu der Problematik mit den übergewichtigen Patienten kommt hinzu, dass alle Patienten nach der Bypass-Operation mit passageren Schrittmacher-Drähten versorgt werden und die schrittmacherpflichtigen Patienten einen passageren Schrittmacher erhalten. Bei durchgehendem Schrittmacherimpulsen ist eine sinnvolle CGM-Messung nicht möglich, da die elektrischen Impulse durch die Schrittmachelektrode keine Rückschlüsse auf das eigene Erregungspotential des Herzens zulassen. Diese Problematik ist bei normalen EKGs ebenfalls vorhanden; ein entscheidender Vorteil ist durch die CGM hier somit nicht gegeben.

Erschwerend kam bei den postoperativen Patienten hinzu, dass das Verbandsmaterial je nach Operationsmethode den CGM-Elektroden im Wege stand. Bei der MIDCAB-Methode ist der Zugangsweg auf der Ebene der Medioclavikularlinie (MCL) linksseitig auf der Höhe des 5. ICRs und somit an gleicher Stelle, an der die wichtige grüne Elektrode platziert wird. Bei diesen Patienten ist eine störungsfreie CGM-Messungen nicht durchführbar, da eine Einhaltung der festen Positionierung der Elektroden zueinander nicht möglich ist. Im Gegensatz zu der präoperativen Messung ist es berechtigt zu hinterfragen, ob durch die Operation am Herzen es zu einer Lageveränderung des Herzens und dadurch auch zu einer veränderten Ableitung der Potentiale an der Körperoberfläche kommt und dadurch prä- und postoperative Messungen am gleichen Patienten miteinander verglichen werden dürfen.

Andere Studien brachten positive Ergebnisse. Dies war Anlass genug, um diesen Ansatz in einem anderen Zusammenhang im klinischen kardiologischen/kardiochirurgischen Alltag zu erproben.

In einer prospektiven Studie von Schüpbach et al (2008) wurde eine Cardiogoniometrie vor der diagnostischen Koronarangiographie bei 793 Patienten durchgeführt. Unter Verwendung von 13 Variablen wurden Werte von 461 Patienten retrospektiv analysiert, um eine diagnostische Bewertung zu erhalten, die Patienten mit koronarer Herzkrankheit identifiziert. Dieser Score wurde dann prospektiv bei 332 Patienten validiert. Die Cardiogoniometrie zeigte

eine prospektive diagnostische Sensitivität von 64 % und eine Spezifität von 82 %. Die EKG-diagnostische Sensitivität war mit 53 % und einer ähnlichen Spezifität von 75 % signifikant niedriger [56].

Tölg et al. (2012) untersuchte in einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie an acht Herzzentren in Deutschland eine Kohorte von 216 Patienten, die mit akuten Brustschmerzen oder Dyspnoe ohne Erhöhung des ST-Segments konfrontiert waren und innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme in die Koronarangiographie eingewiesen wurden. Die wichtigste Erkenntnis dieser Studie war, dass CGM beim Nachweis von NSTEMIs/ACS und relevanter Koronarstenose eine höhere Sensitivität aufwies als herkömmliches EKG oder ein nicht hochempfindliches Troponin als Screening-Methode, die beim ersten medizinischen Kontakt durchgeführt wurde. Die Sensitivität von Troponin T für einen Myokardinfarkt steigt von 25-65 % bei Krankenhausaufnahme auf 59-90 % nach 2–6 Stunden [15–17] und erreicht nach 6-12 Stunden fast 100 % [15-16] und ist somit nur im Erstkontakt mit dem Patienten dem CGM unterlegen [55, 67, 68]. Die CGM-Ergebnisse wurden bei der Aufnahme der Patienten sofort erfasst und es zeigte sich keine Zeitabhängigkeit der Sensitivität. Die CGM sollte weder die Rolle und die klinische Bedeutung von Herzmarkern wie Troponin in Frage stellen, doch mit seiner Sensitivität für NSTEMIs bzw. ACS könnte es ein ergänzendes diagnostisches Instrument bei der ersten Beurteilung von Patienten sein, insbesondere zur Früherkennung bei Brustschmerzen, da das erste EKG und Troponin bei der Aufnahme eine sehr schlechte Sensitivität von 28 bzw. 34 % in dieser Studie aufwies [3].

„In einer Pilotstudie an 40 zufällig ausgewählten Patienten mit Verdacht auf KHK verglich R. Birkemeyer et al. (2012) die diagnostische Wertigkeit der CGM mit derjenigen des klassischen EKGs und dem Kardiostress-MRT: Hierbei erzielte die CGM eine Sensitivität von 70 % und eine Spezifität von 95 %, wobei das klassische EKG sowohl bei der Sensitivität als auch bei der Spezifität schlechter abgeschnitten hat“ [2, 69].

In der Studie von Weber et al. (2014) war das Ziel der Studie die Bestimmung der Genauigkeit von CGMs und EKGs zum Nachweis von Myokardischämie und/oder -läsionen im Vergleich zur Stress/Rest-Myokardperfusionsszintigraphie.

Die diagnostische Sensitivität betrug 71 % für die CGM und 24 % für das EKG, die Spezifität betrug 70 % für die CGM und 95 % für das EKG. Reversible Ischämie wurde bei 16 von 21

Patienten mit pathologischen Szintigraphie-Ergebnissen diagnostiziert. In dieser Untergruppe betrug die Sensitivität für die CGM 67 % und für das EKG 25 %. Somit übersteigt die Sensitivität eines CGM signifikant die eines EKGs zum Nachweis isolierter myokardialer Ischämie oder Läsionen, die durch eine Myokardszintigraphie nachgewiesen werden konnten [64].

Interessante Ergebnisse lieferte eine Studie von Ghadrdoost et al. (2015), bei der 390 Patienten erfasst wurden, die aufgrund des V.a. auf eine KHK sich einer Koronarangiographie unterzogen hatten. Eine CGM und ein EKG wurde einige Stunden vor der Koronarangiographie durchgeführt. Die CGM ergab eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 81 % und das EKG ergab eine Sensitivität von 29 % und eine Spezifität von 67 % im Vergleich zur Koronarangiographie. Somit zeigte sich die CGM deutlich signifikanter und spezifischer als ein 12-Kanal-EKG [62].

Zeljko et al (2017) verglichen die CGM in konsekutiven weiblichen Patienten mit stabiler Angina pectoris (AP), die sich einer Koronarangiographie unterzogen. Vor der Koronarangiographie wurden eine Ergometrie und eine Cardiogoniometrie durchgeführt. Eine klinisch signifikante KHK wurde als eine oder mehrere koronare Läsionen mit einer Stenose > 70 % definiert. Es zeigte sich eine hohe Wirksamkeit der CGM bei der Diagnose einer KHK bei Frauen mit einer Sensitivität von 75,0 % und Spezifität von 74,4 % unter der Bezugnahme der Koronarangiographie als Referenzmethode. Im Vergleich mit der Ergometrie zeigte sich die CGM in Ruhe effektiver. Obwohl die Ergometrie eine Methode ist, bei der das Herz unter Belastung untersucht wird, erwies sich die CGM als genauer (74,6 vs. 45,1 %,  $P < 0,001$ ) [63].

Widersprüchlich dazu zeigten sich die Ergebnisse aus der Studie von Weber A. et al (2017), in der bei 109 Patienten der diagnostische Wert der Cardiogoniometrie vor und nach körperlicher Belastung bestimmt und die Ergebnisse mit denen eines Stresstests verglichen wurden. Ebenfalls wurde untersucht, ob die Empfindlichkeit und Spezifität des klassischen Fahrrad-Stresstests durch Hinzufügen von Messungen durch die CGM erhöht werden konnte. Als Referenzmethode diente die Koronarangiographie. Die CGM hatte eine Sensitivität von 39 % in Ruhe und 42 % nach körperlicher Belastung und eine Spezifität von 63 % in Ruhe und 57 % nach Belastung. Diese Methode erwies sich als deutlich schlechter als die Wahrscheinlichkeit vor dem Test (Sensitivität 53 %, Spezifität 81 %), Belastungs-EKG (Sensitivität 52 %, Spezifität 81 %) und Ruhe-EKG (Sensitivität 50 %, Spezifität 64 %). Die

Effizienz von EKG-Tests wurde durch die Verwendung von CGM-Ergebnissen nicht verbessert [65].

Zusammenfassend liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die CGM - im Unterschied zum kardiologischen - am postoperativen kardiochirurgischen Krankengut zum gegenwärtigen technischen Entwicklungsstand der CGM-Methodik erhebliche Limitationen aufweist.

Diese Feststellung muss aber in Verbindung zu den Bedingungen der Studie gesetzt und entsprechend bedacht werden. Deswegen werden hier solche Aspekte genauer benannt und besprochen. So lassen sich vor diesem Hintergrund auch die versuchten Schlüsse in diesem Teil der Arbeit besser nachvollziehen. In den folgenden Punkten wird auf einschränkende und fragliche Bedingungen der Studie, das bedeutet auch des Einsatzes der CGM, eingegangen.

#### **4.1. Vergleich der Cardiogoniometrie mit den standardisierten prä- und postoperativen Untersuchungen**

##### **4.1.1. Koronarangiographie**

Ein besonderer Vorteil der CGM liegt darin, dass sie eine nichtinvasive Untersuchung ist. Somit können Komplikationen (u.a. Gefäßdissektion, Perikarderguss, Infektionen oder allergische Reaktion auf das Kontrastmittel) vermieden werden, die bei einer Koronarangiographie auftreten können.

Bei den präoperativen Ergebnissen im Vergleich CGM vs. HKU lag die höchste Sensitivität für ein Gefäß bei 46,2 %. Wenn man nur die Ergebnisse ohne Signalstörungen beachtet, liegt die höchste Sensitivität bei 53,6 %. Ist es das Ziel herauszufinden, ob allgemein ein Ischämie- oder Infarktgeschehen vorhanden ist, dann sieht man an den unspezifischen Ergebnissen, dass hier eine signifikante Übereinstimmung erreicht wird ( $p= 0,004$ ,  $n=50$  mit Signalstörungen;  $p= 0,005$ ,  $n=37$  ohne Signalstörungen). Die Spezifität war fast durchgehend auf einem hohen Niveau, so dass hier die Aussage getroffen werden kann, tatsächlich nicht betroffene Gefäße hatten auch zum Zeitpunkt der Messung mit der CGM keine relevanten Stenosen. Diese Aussage muss aber aufgrund der (auch durchgehend errechneten niedrigen) Kappa-Werten sehr relativiert werden (s. Tabelle 11, 12, 19 und 20).

Sicherlich wäre es von Vorteil gewesen, wenn alle Patienten an ihren Koronarstenosen eine FFR-Messungen (Fraktionelle Flussreserve: Methode zur Messung von Koronarstenosen intracoronar) erhalten hätten, wie in der Studie von Brown et al. (2018) [66]. Nur in drei Fällen war in der vorliegenden Studie extern eine FFR-Messung erfolgt; unter diesen 3 Patienten zeigte sich bei einem eine pathologische FFR-Messung mit einem Quotienten von 0,68 für die LAD und 0,66 jeweils für RCX und RIM; bei der CGM-Untersuchung ergab die Messung jedoch einen Score von 0 und wurde als nicht pathologisch gewertet, sodass die Ergebnisse hier nicht übereinstimmen. Bei den beiden anderen Patienten waren die Messungen der FFR unauffällig, ebenso wertete die CGM den einen Patienten ebenfalls als unauffällig und den anderen aber als unspezifisch pathologisch, was am Ehesten an der chronisch verschlossenen RCA bei dem Patienten liegen könnte. Ein statistischer Vergleich war hier nicht statthaft.

In der Studie von Brown et al. (2018) wurde die Detektion von koronaren Eingefäßerkrankungen untersucht. Hierbei wurden FFR-Messungen durchgeführt und bei einer  $FFR < 0,80$  als pathologisch angesehen. Es wurde in Ruhe eine Sensitivität von 33.3 % und eine Spezifität von 63.0 % erzielt. Unter Verabreichung von Adenosin - zur Steigerung der Durchblutung - wurden zwar verbesserte Werte der Sensitivität (71,4 %) und Spezifität (50 %) erreicht, diese hätten aber zum Gebrauch der CGM im klinischen Alltag nicht genügen können [44]. Somit zeigten sich hier nicht zufriedenstellende Ergebnisse, was die gefäßbezogene Analyse angeht.

Auch in der Studie von Schüpbach et al. (2008) wurden Patienten mit Koronarangiographie und CGM verglichen. Dort finden sich vergleichsweise hohe Werte sowohl bei der Sensitivität (73 %) wie auch bei der Spezifität (87 %). Diese Werte sind aber nur mit den unspezifischen Befunden dieser Studie zu vergleichen. Außerdem wurden bei dieser Studie die einzelnen epikardialen Koronargefäße nicht getrennt untersucht und verglichen.

Bisher ist davon die Rede gewesen, dass die CGM eine Untersuchung ist, die in der Regel in Ruhe durchgeführt wird. Zur Prüfung, ob die Ergebnisse der CGM verbesserte Resultate zeigen würden, wenn die Patienten kurz zuvor eine Stressbelastung erhielten, haben Weber et al. (2017) eine prospektive Studie mit 109 Patienten durchgeführt. Als Referenz wurden ebenfalls Herzkatheter-Befunde genommen. In der Studie zeigte sich, dass die CGM eine Sensitivität

von 39 % in Ruhe und 42 % nach körperlicher Belastung und eine Spezifität von 63 % in Ruhe und 57 % nach Belastung hatte [65].

Die Ergebnisse der Vergleiche zwischen der CGM und der Koronarangiographie lassen erkennen, dass auf die invasive Diagnostik nicht verzichtet werden kann.

#### **4.1.2. Echokardiographie**

Für beide Verfahren gilt der Vorteil, dass sie nicht-invasiv sind und ohne große Vorbereitungen durchgeführt werden können. Bei allen Patienten wurde sowohl prä- als auch postoperativ eine Echokardiographie durchgeführt. Es wurde anhand der vorliegenden Dokumentation - ob sich die bekannte KHK bildmorphologisch in Form von Wandbewegungsstörungen zeigte - geprüft, in welchem Maße die CGM-Befunde sich dazu übereinstimmend verhielten.

Es muss vorab erwähnt werden, dass laut einer großen Studie [70] die Echokardiographie nicht als Screening in der Bevölkerung für die KHK geeignet ist, da man hiermit eine KHK nicht ausschließen könne. Hinzu kommt noch, dass die Echokardiographie von der Erfahrung des Untersuchers sehr abhängig ist.

Echokardiographisch zeigten sich präoperativ nur bei den unspezifischen Befunden ( $p = 0,012$ ) und für die Ergebnisse der RCX ( $p = 0,012$ ) eine signifikante Übereinstimmung der Ergebnisse. In den übrigen Messungen konnte dies für die anderen Gefäße nicht erreicht werden. Postoperativ wurde überhaupt keine signifikante Übereinstimmung erreicht.

Ebenfalls auffällig ist, dass die Sensitivitätswerte der Messungen teilweise sehr niedrig sind, unabhängig davon, ob die Messungen von Signalstörungen betroffen waren oder nicht. Besonders betroffen sind die Werte des Gefäßes (RCA) zur Beurteilung der Hinterwand des Herzens. Dies könnte als eine weitere Schwäche der CGM interpretieren, da der Unterschied zu den anderen Gefäßen sich deutlich zeigt (s. Tabelle 14 und 22). Daraus könnte man den Schluss ziehen, dass die CGM den hinteren Bereich des Herzens im Vergleich zu der Vorder- und Seitenwand nicht valide zu erfassen vermag.

Weiterhin fällt auf, dass die Spezifität der gefäßbezogenen Ergebnisse bei fast allen Gefäßen hoch ist. Dies besagt, dass, wenn die Echokardiographie beim Patienten unauffällige Befunde liefert ist, auch die CGM dies mit einer hohen Wahrscheinlichkeit richtig erkennt.

Sieht man sich aber die Ergebnisse der unspezifischen Befunde an, so fällt auf, dass sich die Spezifität auf einem sehr niedrigen Niveau hält (zwischen 16,7 % postoperativ ohne Signalstörungen und 48,3 % präoperativ mit Signalstörungen). Dies bedeutet, dass Patienten, die in der Echokardiographie einen unauffälligen Befund bezüglich der Wandbewegungsstörungen hatten, nur ein geringer Teil von der CGM ebenfalls als nicht auffällig interpretiert wurde. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass im Beispiel der postoperativen Messungen ohne Signalstörung 83,3 % von der CGM als falsch positiv bewertet wurden.

Die niedrigen Prozentzahlen für die Spezifität kommen nur bei den unspezifischen Ergebnissen der CGM vor. Das zeigt, dass die CGM die Ischämie nicht einem bestimmten Gebiet zuordnen kann, weil es u.a. durch die operationsbedingte Veränderung der Lage des Herzens zu Fehlinterpretation der elektrischen Erregung am Herzen kommen kann. Wenn die präoperativen Messungen der Spezifität (unspezifische Befunde: mit Signalstörungen: n= 50 -> 48,3 %; ohne Signalstörungen: 40,9 %) den postoperativen Messungen (unspezifische Befunde: mit Signalstörungen: n= 50 -> 27,6 %; ohne Signalstörungen: 16,7 %) gegenübergestellt werden, tritt die Abnahme der postoperativen Diagnosefähigkeit der CGM zutage.

Aus dem Vorangegangenen geht hervor, dass die CGM es nicht leisten konnte, den postoperativ entstandenen Zustand herauszufiltern. Es würde weitere Untersuchungen erfordern, um die Frage zu klären, ob und inwieweit sich das elektrische Vektorpotenzial am Herzen postoperativ ändert und was dies für die CGM-Ergebnisse bedeuten würde.

#### **4.1.3. Laborparameter**

Bei Aufnahme des Patienten werden die Blutwerte CK, CK-MB und Troponin standardmäßig bestimmt. Ein Hinweis für eine Ischämie oder einen Myokardinfarkt liegt vor, wenn alle drei Werte deutlich erhöht sind. Definitionsgemäß muss die CK-MB mindestens 10 % der CK sein bei gleichzeitiger Troponin-Erhöhung. Ist nur ein Wert isoliert erhöht, so spricht das eher für eine nicht-kardiale Ursache. In diesem Abschnitt der Studie wurden somit nur die Laborwerte als pathologisch betrachtet, bei denen definitionsgemäß alle drei Werte gemeinsam erhöht waren.

Insgesamt betrachtet konnte im Vergleich die CGM mit den Laborwerten keine signifikante Übereinstimmung erreicht werden. Die Sensitivität lag präoperativ - sowohl mit als auch ohne Signalstörung - bei 100 % und postoperativ ähnlich hoch - mit Signalstörung bei 88,9 % und ohne Signalstörung bei 100 %. Bei der Spezifität wurden aber niedrige Werte mit präoperativ 34,7 % bzw. 30,6 % und postoperativ sogar 22,0 % bzw. 22,7 % erzielt (s. Tabelle 16, 24, 29 und 36). Das Ergebnis besagt, dass z.B. postoperativ bei 78 % der Patienten, die ein unauffälliges Labor hatten, die CGM trotzdem einen Myokardinfarkt oder ein ischämisches Geschehen anzeigte, weil sie dies als falsch positiv erfasst hat. Tatsächlich waren oft die CK-Werte der Patienten vor allem postoperativ erhöht. Der Grund hierfür liegt u.a. an der Thorakotomie, die - zur Durchführung der Bypass-Operation als Zugangsweg benötigt - einen Muskelzellzerfall zur Folge hat, hierfür wegweisend sind eine fehlende Troponin-Erhöhung und auch fehlende CK-MB-Werte über 10 % des Gesamt-CK-Anteils. Solche Laborkonstellationen sind nicht als pathologisch gewertet worden. Somit sind die vor allem postoperativ niedrigen Spezifitätswerte damit zu erklären, dass die CGM aufgrund des postoperativen Zustandes des Thorax unzuverlässige Befunde zeigte.

Eine Erklärung für die niedrige präoperative Spezifität der CGM wäre, dass die meisten Patienten elektiv zur Bypass-Operation in der Kardiochirurgischen Klinik erschienen sind und somit die Laborwerte der Patienten im Normbereich waren, da der eventuelle Infarkt schon abgelaufen war (s. Kapitel 2.4.1. Abschnitt Labordiagnostik). Dies erklärt auch die nicht vorhandene signifikante Übereinstimmung am ehesten: nach abgelaufenem Infarkt liegen die Laborwerte im Normbereich, die im Myokard bisweilen entstandene Narbe führt zu einem pathologischen Befund in der CGM, womit auch die hohen Werte in der Tabelle 15 und 23 mit 65,3 % (mit Signalstörungen) bzw. 69,4 % (ohne Signalstörungen) für „CGM pathologisch und Labor nicht-pathologisch“ erklärt werden können.

#### **4.1.4. EKG**

In den bereits diskutierten Studien wurde ein Vorteil der CGM gegenüber dem EKG nachgewiesen [3]. Hier sollte geprüft werden, ob sich dies in gleicher Weise auch bei Bypass-operierten Patienten bestätigen lässt. Dafür wurden die CGM und das EKG nicht gefäßbezogen, sondern nur pathologisch vs. nicht-pathologisch verglichen.

Der Wertevergleich vermittelt keine signifikante Übereinstimmung ( $p < 0,05$ ). Zwar gibt es eine hohe Sensitivität, sowohl prä- als auch postoperativ (88,9 % und 100 %), doch die Spezifität zeigt sich präoperativ bei 39 % bzw. 33 % (ohne Signalstörungen) und postoperativ sogar nur bei 22,2 % bzw. ohne Signalstörungen bei 20,8 %. Da die postoperativen Ergebnisse hier denen im CGM vs. Echo ähneln, zeigt sich auch hier, dass die postoperativen Bedingungen die Messungen mit der CGM deutlich erschweren und somit viele Ergebnisse durch die CGM als falsch positiv gewertet werden.

Die Studie von Ghadrdoost et al. (2014), in der bei 390 Patienten mit V.a. KHK sowohl ein EKG als auch eine CGM kurz vor der Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurden, bietet sich als Referenzstudie für einen direkten Vergleich der CGM vs. EKG mit Herzkatheter-Befunden an; in dieser Studie wurden Patienten mit Vorhofflimmern, häufigen vorzeitigen Extrasystolen, Linksschenkelblöcke, schwerer Herzklappenerkrankung und mit einer Vorgeschichte früherer Herzoperationen aus der Untersuchung ausgeschlossen [62]. Hier zeigte sich, dass die CGM einen klaren Vorteil gegenüber dem EKG hat. Die CGM ergab eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 81 % und das EKG ergab eine Sensitivität von 29 % und eine Spezifität von 67 % im Vergleich zur Koronarangiographie. Somit zeigte sich die CGM dem EKG – unter den genannten Bedingungen – in der Studie von Ghadrdoost klar überlegen.

In der praktischen Anwendung ist das EKG aktuell im Vorteil, denn hier müssen die angebrachten Elektroden nicht - wie bei der CGM - im gleichen Abstand an den exakt fest definierten Stellen positioniert werden. Vor allem bei den postoperativen Patienten, bei denen das Verbandsmaterial im Wege steht, gab es eine deutliche Einschränkung in der Durchführung der CGM. Auf diese Einschränkung wurde bereits unter Punkt 4.1.3. näher eingegangen.

## **4.2. Limitationen der Studie**

### **4.2.1. Allgemeine Anmerkungen**

Zur Darstellung statistisch signifikanter Unterschiede wäre auf Grund der Vielzahl der Einflussfaktoren ein Vielfaches des hier untersuchten Patientenguts erforderlich; in der vorgelegten Studie sollte die Durchführbarkeit und die Validität der CGM untersucht werden.

Doch zur Klärung der Hypothese, ob sich die CGM in der vorhandenen Form prä- und postoperativ in der Herzchirurgie bei Bypass-operierten Patienten eignen würde, zeigte sich schon frühzeitig bei der Durchführung der CGM-Untersuchung am Patienten eine Tendenz, die über den ganzen Studienzeitraum andauerte.

#### **4.2.2. BMI**

Bei 32 von 50 Patienten war der BMI über 25, d.h. nach der Gewichtsklassifikation der WHO übergewichtig. 20 dieser Patienten hatten sogar einen BMI > 30 und somit nach WHO-Definition eine Adipositas. Aufgrund des Übergewichtes und dem damit einhergehenden größeren Umfang am Oberkörper ist die Durchführung der CGM-Messungen an diesen Patienten erschwert und ungenau, da die Positionen der grünen und weißen Elektrode (s. Abb. 26) die Voraussetzungen sind für die Platzierungen der anderen Elektroden. Übersteigt jedoch der Abstand zwischen der weißen und grünen Elektrode ein gewisses Maß, so landet gezwungenermaßen die gelbe Elektrode und in der Folge auch die rote Elektrode oberhalb der Clavicula (Schlüsselbein), was für eine CGM-Messung außerhalb des definierten Bereiches ist. Die rote und gelbe Elektrode müssen unterhalb der Clavicula sein, sonst ist die Störanfälligkeit während der Messung zu hoch. Dies zeigte sich auch bei den von uns untersuchten Patienten. Präoperativ waren 33 % der Patienten, bei denen sich Signalstörungen zeigten, übergewichtig oder adipös, postoperativ waren es 46 %, wobei hier die Zunahme der Signalstörung durch das postoperative Verbandsmaterial verursacht sein dürfte. Patienten, bei denen durch einen Schrittmacher eine Signalstörung herbeigeführt sein könnte, sind hier ausgeschlossen. In Anbetracht aller dieser Schwierigkeiten ist es verwunderlich, dass weder in der Beschreibung des Herstellers noch in den berücksichtigten Studien etwas darüber erwähnt wird. Da es in der Untersuchung nicht vorgesehen bzw. nicht möglich gewesen ist, dieses Problem näher zu analysieren – die Daten von Adipositas-Patienten mit den Daten von normalgewichtigen Patienten zu vergleichen –, kann somit der dadurch entstandene Einfluss nicht eingeschätzt werden.

#### **4.2.3. Verband**

Postoperativ sind die Patienten nach einer Bypass-OP mit Verbänden versorgt. Dies führt dazu, dass an den Stellen, an denen die Elektroden platziert werden sollten, das Verbandsmaterial im Weg steht. Patienten, bei denen z.B. eine MIDCAB durchgeführt werden

soll, ist das Operationsgebiet im 5. Interkostalraum linksseitig und somit an der gleichen Stelle, an der die wichtige grüne Elektrode ihren Platz hat. Bei diesen Patienten ist eine Durchführung der CGM praktisch nicht möglich, da die Abstände der Elektroden zueinander und deren Platzierung keine störungsfreie bzw. valide Messung zulassen. Diese Komplikation bei der Messung kam in 5 Fällen vor, also in 10 % der untersuchten Fälle. Es ist hier zu vermuten, dass sie besonders auf die negativen Werte Einfluss nahmen.

Unter diesen Bedingungen wäre es bei der weiteren Entwicklung der CGM erstrebenswert, die Voraussetzungen für eine flexiblere Durchführung von Messungen zu prüfen und eventuell dies zu ermöglichen. Es muss wohl dabei beachtet werden, dass die CGM gerade ihre Messungen und Berechnungen auf den festen Abstand der Elektroden zueinander voraussetzt.

#### **4.2.4. Schrittmacher**

Bei Patienten, die bereits Schrittmacherträger oder postoperativ Schrittmacher-abhängig waren, konnten keine validen Messungen durchgeführt werden. Im Rahmen der Studie wurden die Daten auch dieser Patienten berücksichtigt, wodurch fakultativ das negative Ergebnis mit beeinflusst wurde.

Das elektrische Potenzial der Schrittmacher ist von der CGM nicht herauszufiltern und es stellt sich damit die Frage, ob es in Zukunft möglich sein wird, CGM-Messungen trotz Schrittmacheraktivität valide durchführen zu können. Aktueller Stand der CGM-Forschung bezüglich Beurteilung der Schrittmacherstimulation ist, dass detektiert werden kann, welche Art von Stimulation, d.h. rechtsventrikuläre, linksventrikuläre oder biventrikuläre Stimulation, vorliegt [71]. Dies reicht aber noch nicht aus, um eine eventuelle Ischämie oder Infarkt während einer Schrittmacherstimulation herauszufiltern und zu erkennen. Hier bedarf es weiterer Studien und Anstrengungen des Herstellers, dies zu lösen.

#### **4.2.5. Lageänderung des Herzens postoperativ**

Infolge der Lageänderung des Herzens ändert sich auch die Richtung der Elektrizität am Herzen, die an der Oberfläche des Körpers abgeleitet wird. Ob diese Veränderungen dazu führen, dass die CGM zu falsch positiven Ergebnissen neigt, müsste in weiteren Studien geklärt

werden. Es wird auch in der Studie von Hermann et al (1989) bezweifelt, ob die CGM zuverlässig genug ist, den Patienten nach einer Revaskularisation beurteilen zu können [43].

#### **4.2.6. Allgemeine Störanfälligkeit**

Die Durchführung der CGM zeigte sich allgemein im Alltag oft als störanfällig. Um ein valides Ergebnis zu erzielen, unterstützte die Software den Untersucher damit, indem es für jede Elektrode eine Statusanzeige gab. Sobald alle 4 Elektroden ein grünes Häkchen hatten, konnte man die 12-Sekunden andauernde Messung durchführen. Den Status aller 4 grünen Häkchen zu erreichen, zeigte sich aber oft als mühsam. Unter anderen sorgte schon die Brustbeharrung bei Männern für Störungen an den Elektroden. Bei Patienten, die unter COPD leiden, war es oft nicht möglich, während der Messung für 12 Sekunden lang flach zu atmen oder die Luft in Expirationsstellung anzuhalten. Dementsprechend bewegte sich der Brustkorb und der Abstand der Elektroden variierte während der Messung, was die CGM auch in einigen Fällen erkannte und dies auch als atembedingte Signalstörung einstufen konnte. Trotzdem verhinderte dies eine einfache Messung am Patienten im Alltag. Somit war es fast bei allen Patienten nötig, mehrere Versuche durchzuführen, um ein störungsfreies Ergebnis zu erhalten.

#### **4.3. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen**

In der vorgelegten Studie erwies sich die CGM als ein über die Möglichkeit der konventionellen EKG-Untersuchung hinaus zusätzliches nichtinvasives schnelles Verfahren zur frühen Detektion von Myokardischämien.

Die Durchführung der CGM am präoperativen Patienten erwies sich als zuverlässig und zeigte Befunde, die den zuvor mit den konventionellen Methoden erhobenen entsprachen.

Eine ausgeprägte Adipositas erschwerte die technische Durchführung der CGM. Am frühpostoperativen Patienten zeigten sich insofern Hindernisse technischer Natur, als die Klebeelektroden wegen Verbandsmaterial nicht ideal zu platzieren sind.

Die anatomischen Veränderungen durch die Operationen am offenen Herzen verhindern zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine valide Aussage mittels der CGM.

Somit muss konkludierend festgestellt werden, dass die CGM mit der aktuell zur Verfügung stehenden Technik keinen Zusatznutzen in der Detektion von im Rahmen aorto-koronarer Bypass-Operationen auftretenden Ischämien bietet. Einen besonderen Schwerpunkt für die Weiterentwicklung sehen wir in der Optimierung der Parameter des Verfahrens zur Erfassung der betroffenen Herzareale. Die vordefinierten Grenzen werden den Bedingungen bei bestimmten Patienten (z.B. Adipositas und Herzschrittmacher) nicht gerecht.

Abschließend ist festzuhalten, dass für einen effektiven Einsatz der CGM im kardiochirurgischen klinischen Kontext weitere Anstrengungen in der Entwicklung und Erprobung des Verfahrens notwendig sind.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Sanz, E., J.P. Steger, and W. Thie, *Cardiogoniometry*. Clin Cardiol, 1983. **6**(5): p. 199-206.
2. Birkemeyer, R., et al., *Comparison of cardiogoniometry and electrocardiography with perfusion cardiac magnetic resonance imaging and late gadolinium enhancement*. Europace, 2012. **14**(12): p. 1793-8.
3. Tolg, R., et al., *Cardiogoniometry as a diagnostic tool in patients with acute coronary syndromes: results of the CGM@ACS trial*. Clin Res Cardiol, 2012. **101**(9): p. 727-36.
4. Deutschland, S.B. *Häufigste Todesursachen 2016*. 2019; Available from: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/jb-gesundheit.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/jb-gesundheit.pdf?__blob=publicationFile).
5. Deutsche Gesellschaft für Thorax-, H.-u.G.-D. *Herzchirurgische Versorgung in Deutschland weiterhin auf hohem Qualitätsniveau*. 2018 [cited 2018 17.01.2018]; Available from: <https://www.dgthg.de/de/node/332>.
6. Aumüller, G. and G. Aumüller, *Duale Reihe Anatomie*. Kapitel 3, Herz und Herzbeutel, ed. F. Schmitz. 2010.
7. Hoffmann-La-Roche-Aktiengesellschaft, *Roche Lexikon Medizin, 5. Aufl.* 2003. 2003 - 2086.
8. Böcker, W. and W. Böcker, *Pathologie, 5.A*. Kapitel 20, Gefäße, ed. C.J.K. G.B. Baretton, B.D. Bültmann. 2012.
9. WHO, *CLASSIFICATION of atherosclerotic lesions; report of a study group*. World Health Organ Tech Rep Ser, 1958. **57**(143): p. 1-20.
10. Erdmann, E., *Klinische Kardiologie Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße ; mit 185 Tabellen ; [Therapie evidenz-basiert]*. 8., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Kapitel 2, Koronare herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom; , ed. S.R. F.M. Baer. 2011, Heidelberg: Springer Medizin. XXIX, 607 S.
11. Libby, P. and P. Theroux, *Pathophysiology of coronary artery disease*. Circulation, 2005. **111**(25): p. 3481-8.
12. Murry, C.E., R.B. Jennings, and K.A. Reimer, *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium*. Circulation, 1986. **74**(5): p. 1124-36.
13. Renz-Polster, H. and H. Renz Polster, *Basislehrbuch innere Medizin : kompakt, greifbar, verständlich*. Kapitel 1, Herz, Koronare Herzkrankheit, ed. S.K. E. Giannitsis, I. Schneider, K. Schwabe und U. Stierle. 2013.
14. Campeau, L., *Letter: Grading of angina pectoris*. Circulation, 1976. **54**(3): p. 522-3.
15. Vogl, T.J., W. Reith, and E.J. Rummeny, *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. Kapitel 21, Herz und Gefäße, ed. T.V. C. Herzog. 2011.
16. BIOTRONIK, *Mit einer Koronarangiografie können Ärzte die Aktivität im Herzen beobachten*.
17. Quizlet. *Verlauf der Enzyme bei einem akuten Myokardinfarkt*. 2014; Available from: <http://quizlet.com/8875703/tb-herz-kreislauf-im-kardiologie-myokardinfarkt-flash-cards/>.
18. Ebashi, S., F. Ebashi, and A. Kodama, *Troponin as the Ca<sup>++</sup>-receptive protein in the contractile system*. J Biochem, 1967. **62**(1): p. 137-8.
19. Schmidt, R., et al., *Physiologie des Menschen*. Kapitel 25, Herzerregung, ed. H.M. Piper. 2010.
20. Dörner, K. and K. Dörner, *Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie*. Kapitel 15, Herz. 2013.

21. Eriksson, S., et al., *Negative interference in cardiac troponin I immunoassays from a frequently occurring serum and plasma component*. Clin Chem, 2003. **49**(7): p. 1095-104.
22. H. D. Bruhn, R.J., H. Schäfer, St. Schreiber, *LaborMedizin, 3. Auflage*. Kapitel 7.2.1. Natriuretische Peptide; Kapitel 4.2. Enzymaktivitätsbestimmung, ed. N.E.M.H.D.B. E. Spanuth, R. Koberstein. Vol. 63. 2011. 215.
23. Eriksson, S., M. Junikka, and K. Pettersson, *An interfering component in cardiac troponin I immunoassays-Its nature and inhibiting effect on the binding of antibodies against different epitopes*. Clin Biochem, 2004. **37**(6): p. 472-80.
24. Goser, S., et al., *Cardiac troponin I but not cardiac troponin T induces severe autoimmune inflammation in the myocardium*. Circulation, 2006. **114**(16): p. 1693-702.
25. Halwachs Baumann, G. and G. Halwachs-Baumann, *Labormedizin*. Kapitel 3, Kardiale Labordiagnostik. 2011.
26. Apple, F.S., A.H. Wu, and A.S. Jaffe, *European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials*. Am Heart J, 2002. **144**(6): p. 981-6.
27. Reichlin, T., et al., *Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays*. N Engl J Med, 2009. **361**(9): p. 858-67.
28. Heinrich, P. and P. Heinrich, *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. Kapitel 9 Enzyme in Forschung, Diagnostik und Therapie; Kapitel 5 Proteine - Struktur und Funktion, ed. W.S.H.R.K. T. Kriegel. 2014.
29. Fox, K., et al., *Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2006. **27**(11): p. 1341-81.
30. Karow, T., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 22. Aufl. ed. Kapitel 2, Kardiovaskuläre Pharmaka; Kapitel 8 Stoffwechselerkrankungen und Endokrinologie. 2019, Pulheim: [Selbstverl.].
31. Garg, R. and S. Yusuf, *Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials*. Jama, 1995. **273**(18): p. 1450-6.
32. Gruntzig, A., *[Percutaneous dilatation of experimental coronary artery stenosis-description of a new catheter system]*. Klin Wochenschr, 1976. **54**(11): p. 543-5.
33. Lauber, D.A. *PTCA einer verengten Koronararterie*. 12.04.2019]; Available from: [https://www.meinherzdeinherz.info/Herzkrankheiten/13KHK/09\\_KHK\\_Int.html](https://www.meinherzdeinherz.info/Herzkrankheiten/13KHK/09_KHK_Int.html).
34. Ziemer, G. and A. Haverich, *Herzchirurgie*. Kapitel 5 Prinzipien und Entwicklungsschritte der extrakorporalen Zirkulation; Kapitel 20 Koronare Herzerkrankung (KHK), ed. L.v. Segesser; and J.S.t. J. Cremer. 2010.
35. Ibelherr, W.B.M. <http://www.apotheken-umschau.de/>.
36. Lisboa, L.A., et al., *A prospective comparison of Doppler echocardiography and postoperative angiography in the assessment of left internal thoracic artery graft in 72 patients submitted to minimally invasive direct coronary artery bypass*. Heart Surg Forum, 2002. **5 Suppl 4**: p. S362-77.
37. Trappe, H.-J., *EKG-Kurs für Isabel*. Lektion 19 und 20. 2017.
38. Matteucci, C., *Sur un phenomene physiologique produit par les muscles en contraction*. . Ann. Chim. Phys. 6 1842: p. 339–341.
39. Waller, A.D., *A Demonstration on Man of Electromotive Changes accompanying the Heart's Beat*. The Journal of physiology, 1887. **8**(5): p. 229-234.

40. Ershler, I., *Willem Einthoven--the man. The string galvanometer electrocardiograph*. Arch Intern Med, 1988. **148**(2): p. 453-5.
41. Gertsch, M., et al., *Das EKG*. Kapitel 1 Theoretische Grundlagen; Kapitel 3 Das normale EKG und seine normalen Varianten. Vol. . 2008.
42. Horacek, T., *Der EKG-Trainer : [ein Selbstlernkurs zur sicheren EKG-Befundung ; mit EKG-Lineal]*. 2013.
43. Huppelsberg, W., *Kurzlehrbuch Physiologie*, ed. T. Verlag. Vol. 4. aktualisierte Auflage. 2013. 376 S.
44. Onmeda.de. *Das Herz: Physiologie*. 2016 16.11.2016]; Available from: <https://www.onmeda.de/anatomie/herz-physiologie-1683-5.html>.
45. Haverkamp, U.-P.D.m.W. *Ableitungen nach Einthoven, Goldberger*. 2018 [10.08.2018 cited 2018 17.01.2018]]; Available from: <https://www.fokus-ekg.de/inhalt-von-a-z/ekg-ableitungen/einthoven-ableitungen/>.
46. von Olshausen, K., K. Olshausenvon, and K.V. Olshausen, *EKG-Information*. Kapitel 1 Grundlagen. 2005.
47. Jmarchn, *Precordial electrodes necessary for a 12-lead ECG*. 2010.
48. Sanz, E. and M. Schuepbach, *Cardiogniometrie: a non-invasive electrocardiographic method to diagnose ischemic heart disease at rest*. GMS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, 2009. **Vol. 5(3)**.
49. Wilson, F.N. and F.D. Johnston, *The vectorcardiogram*. American Heart Journal, 1938. **16**(1): p. 14-28.
50. Chou, T.-C. and T.-C. Chou, *Clinical Vectorcardiography*. 1974.
51. Burch, G.E., *The history of vectorcardiography*. Medical history. Supplement, 1985(5): p. 131.
52. Frank, E., *An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography*. Circulation, 1956. **13**(5): p. 737-49.
53. v. Mengden, H.J., et al., *Pattern quantification of coronary artery stenosis by computerized analysis of multiple ECG parameters*. Klinische Wochenschrift, 1981. **59**(12): p. 629-637.
54. Erikssen, J. and C. Muller, *Comparison between scalar and corrected orthogonal electrocardiogram in diagnosis of acute myocardial infarcts*. Br Heart J, 1972. **34**(1): p. 81-6.
55. Rubulis, A., et al., *T vector and loop characteristics in coronary artery disease and during acute ischemia*. Heart Rhythm, 2004. **1**(3): p. 317-25.
56. Schupbach, W.M., et al., *Non-invasive diagnosis of coronary artery disease using cardiogniometry performed at rest*. Swiss Med Wkly, 2008. **138**(15-16): p. 230-8.
57. enverdis. *Die Cardiogniometrie (CGM)*. 2019 2019 [cited 2019; Available from: <http://www.enverdis.com/de/>].
58. Krüger, D., *Methoden in der naturwissenschaftsdidaktischen Forschung [Elektronische Ressource]*, ed. D. Krüger, I. Parchmann, and H. Schecker. 2014, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
59. (DGK), D.G.f.K., *Deutscher Herzbericht 2016*. Pressetext DGK 01/2017, 2017.
60. Huebner, T., et al., *Cardiogniometric parameters for detection of coronary artery disease at rest as a function of stenosis localization and distribution*. Med Biol Eng Comput, 2010. **48**(5): p. 435-46.
61. Huebner, T., et al., *Electrocardiologic and related methods of non-invasive detection and risk stratification in myocardial ischemia: state of the art and perspectives*. Ger Med Sci, 2010. **8**: p. Doc27.

62. Ghadrdoost, B., M. Haghjoo, and A. Firouzi, *Accuracy of cardiogoniometry compared with electrocardiography in the diagnosis of coronary artery disease*. Res Cardiovasc Med, 2015. **4**(1): p. e25547.
63. Zeljkovic, I., et al., *Effectiveness of cardiogoniometry compared with exercise-ECG test in diagnosing stable coronary artery disease in women*. Qjm, 2017. **110**(2): p. 89-95.
64. Weber, S., et al., *Comparison of Cardiogoniometry and ECG at Rest versus Myocardial Perfusion Scintigraphy*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2014.
65. Weber, A., et al., *Role of exercise cardiogoniometry in coronary artery disease diagnostics*. Clinical Research in Cardiology, 2017. **106**(8): p. 573-581.
66. Brown, O.I., et al., *Cardiogoniometry Compared to Fractional Flow Reserve at Identifying Physiologically Significant Coronary Stenosis: The CARDIOFLOW Study*. Cardiovascular Engineering and Technology, 2018.
67. Murray, R.G., et al., *Comparison of 12-lead and computer-analysed 3 orthogonal lead electrocardiogram in coronary artery disease*. British Heart Journal, 1976. **38**(8): p. 773-778.
68. Rissanen, S.M., et al., *Surface EMG and acceleration signals in Parkinson's disease: feature extraction and cluster analysis*. Med Biol Eng Comput, 2008. **46**(9): p. 849-58.
69. Spyridon Panagiotopoulos, H.D., Erhardt Godehardt, Marc Thöne, Arthur Lichtenberg, Bernd Korbmacher, *Validierung der Cardiogoniometrie in der Herzchirurgie*. 2014.
70. Lindekleiv, H., et al., *Echocardiographic screening of the general population and long-term survival: a randomized clinical study*. JAMA Intern Med, 2013. **173**(17): p. 1592-8.
71. Brown, O.I., et al., *The HF-CGM Study: An Analysis of Cardiogoniometric Axes in Patients With Cardiac Resynchronization Therapy*. IEEE Trans Biomed Eng, 2018. **65**(8): p. 1711-1716.

## **Danksagung**

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Bernhard Korbmacher für die wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungszeit meiner Dissertation. Insbesondere die konstruktive Art der regelmäßigen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene war eine große Hilfe für mich und haben mich stets positiv beeinflusst und ermutigt.

Ich danke den Mitarbeitern der Klinik für Herzchirurgie für die gute Hilfsbereitschaft diese Studie durchzuführen, sowie den Patienten, durch deren Teilnahme die Studie ermöglicht wurde.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meinen Eltern und meinem Bruder für die unermüdliche Stärkung und Motivierung danken.