

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
aus der Klinik und Poliklinik
für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
der Universitätsklinik Eppendorf
der Universität Hamburg
Direktor a.D.: Prof. Dr. med. Dr. h.c. J. Schulte am Esch

**Der opioidsparende Effekt des α_2 -Adrenozeptoragonisten
Dexmedetomidin
als perioperativ kontinuierliche Infusion
bei peripheren Gefäßeingriffen**

Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin

vorgelegt dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg von

Wibke Mewes
aus Hamburg

Hamburg, 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 12.11.2007

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r: Prof. Dr. Dr. J. Schulte am Esch

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. P. Tonner

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. D. Boehm

Prüfungsausschuss: 4. Gutachter/in: PD Dr. T. Krause

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	3
1.1 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	7
2. MATERIAL UND METHODEN	8
2.1 SCREENING	8
2.2 PRÄOPERATIVE PHASE	9
2.3 INTRAOPERATIVE PHASE	9
2.3.1 NARKOSEEINLEITUNG	9
2.3.2 NARKOSEVERLAUF	11
2.3.3 INTRAOPERATIVES HÄMODYNAMISCHES MANAGEMENT	12
2.3.4 NARKOSEAUSLEITUNG	13
2.4 POSTOPERATIVE PHASE	13
2.4.1 SCHMERZTHERAPIE	14
2.4.2 MANAGEMENT POSTOPERATIV AUFTRETENDER NEBENWIRKUNGEN	14
2.4.3 KLINISCHE EVALUATION	15
2.4.4 LABORUNTERSUCHUNGEN	17
2.5 STATISTIK	18
2.6. KRITIK DER METHODEN	18
3. ERGEBNISSE	21
3.1 INTRAOPERATIVER FENTANYLVERBRAUCH	22
3.2 POSTOPERATIVER MORPHINBEDARF	23
3.3 PAIN SCORE	25
3.4 PAIN RELIEF SCORE	26
3.5 SEDATION SCORE	27
3.6 RAMSAY SEDATION SCORE	28
3.7 SHIVERING SCORE	29
3.8 NAUSEA, VOMITUS, PRURITUS	29
4. DISKUSSION	30
4.1. STELLENWERT DER VORLIEGENDEN UNTERSUCHUNG	30
4.2. ANALGESIE	32
4.2.1. FENTANYLBEDARF	32
4.2.2. MORPHINBEDARF	33
4.3. SEDIERUNG	34
4.4. NAUSEA, VOMITUS, PRURITUS, SHIVERING	35
4.5. KOMPLIKATIONEN	36
4.6. SCHLUSSFOLGERUNGEN	36
5. ZUSAMMENFASSUNG	38
6. LITERATURVERZEICHNIS	39
7. DANKSAGUNG	47
8. LEBENS LAUF	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 : intraoperativer Fentanylverbrauch in $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{KG}\cdot\text{h}^{-1}$	22
Abbildung 2 : postoperativer Morphinverbrauch in mg	23
Abbildung 3 : postoperativer Morphinverbrauch (Zeitintervalle)	24
Abbildung 4 : Pain Score	25
Abbildung 5 : Pain Relief Score	26
Abbildung 6 : Sedation Score	27
Abbildung 7 : Ramsay Sedation Score	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Infusionsraten der Testsubstanz.....	10
Tabelle 2 : Ramsay Sedation Score	16
Tabelle 3 : Sedation Score	16
Tabelle 4 : Studienübersicht.....	19
Tabelle 5 : American Life Insurance Co. Recommended Weight Tables	20

1. Einleitung

Die Ziele der perioperativen Überwachung sind unter anderem, stabile Kreislaufverhältnisse zu wahren, die respiratorische Funktion aufrechtzuerhalten, und Stressreaktionen sowie Schmerzwahrnehmung über die gesamte Dauer zu minimieren <Flacke JW 1993>. Die gestiegene Lebenserwartung durch die Fortschritte in der Medizin konfrontiert den Anästhesisten mit immer kränkeren Patienten. Mittlerweile weist jeder zweite zu anästhesierende Patient, abgesehen von dem zu operierenden Leiden, wenigstens eine oder mehrere relevante Störungen des Gesundheitszustandes auf <Mangano DT 1990>. Speziell bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit muss man auf dem Boden einer generalisierten Arteriosklerose mit weiteren Organmanifestationen und eingeschränkter Kreislauffunktion rechnen. Trotz dieser Entwicklung ist eher eine Abnahme der intraoperativen Komplikationshäufigkeit zu verzeichnen. Dabei hat die zunehmende Sicherheit des Patienten im Operationssaal das Problem der Narkose- und Operationsletalität in die postoperative Phase verschoben. Durch Schmerzen werden z.B. neuroendokrine und inflammatorische Regelkreise aktiviert, die dann ihre exzitatorische Wirkung auf das kardiovaskuläre System voll entfalten. So stellen die Extubation und die unmittelbare anschließende postoperative Phase, die mit den höchsten perioperativen Katecholaminspiegeln einhergehen, die gefährlichste Zeitperiode dar, z.B. eine Myokardischämie zu entwickeln <Zaugg M 2000>. Mit der Gruppe der Opiode stehen potente Analgetika zur perioperativen Anwendung zur Verfügung, wodurch die für kardiale Risikopatienten besonders belastenden Schmerzreaktionen wie Tachykardie, Hypertension und Hyperventilation reduziert werden. Allerdings birgt die Anwendung von Opioiden eine Reihe bekannter Risiken. Eine typische Wirkung ist die Atemdepression. Sie beruht auf einer reduzierten Empfindlichkeit des medullären Atemzentrums gegenüber seinem physiologischen Stimulus, dem Kohlendioxid-Partialdruck, sowie einer Hemmung des pontinen Atemzentrums, das eine regelmäßige Atmung gewährleistet. Die für die Extubation maßgebliche ausreichende Spontanatmung schränkt die Anwendung der Opiode also gerade zum Ende der OP erheblich ein. Auch im weiteren Verlauf hängt die Morbidität einer suffizienten postoperativen Schmerzbehandlung unter anderem von Hyperkapnie und Hypoxie ab <Belleville et al. 1992>. Charakteristisch sind ebenso

eine über den Nucleus dorsalis nervi vagi ausgelöste zentrale Bradykardie, sowie eine durch Hemmung des Barorezeptorenreflexes verursachte Hypotonie. Andere häufige unerwünschte Wirkungen sind Übelkeit und Erbrechen. Beide haben unter anderem ihren Ursprung in der Chemozeptor-Triggerzone der Medulla oblongata. Auch der durch eine vermehrte Histaminausschüttung verursachte Juckreiz gehört zu den unerwünschten Nebenwirkungen nach Opioidgabe.

In letzter Zeit hat sich die Aufmerksamkeit auf die perioperative Anwendung von α_2 -Adrenozeptoragonisten, als eine effektive Möglichkeit den therapeutischen Anforderungen besser gerecht zu werden, gerichtet. α_2 -Adrenozeptoragonisten bewirken eine zentrale Dämpfung der Sympathikusaktivität durch Erregung adrenerger α_2 -Adrenozeptoren in der Medulla oblongata, der zentralen Regulationsstelle des Sympathikus. Inhibitorische Neurone, die bei der Modulation des Barorezeptorenreflexes beteiligt sind, sind noradrenerg gesteuert und werden von den α_2 -Adrenozeptoragonisten postsynaptisch erregt <Gross F 1983>. Auf spinaler Ebene hemmen die an der nozizeptiven Afferenz befindlichen postsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren die Erregungsweiterleitung zum Gehirn. Eine Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung nach präsynaptischer Erregung der α_2 -Adrenozeptoren wurde bestätigt, spielt hierbei aber nur eine untergeordnete Rolle <Mc Callum et al. 1998>. Außerdem greifen supraspinal aktivierte α_2 -Adrenozeptoren über absteigende hemmende Einflüsse ebenfalls auf spinaler Ebene in die Schmerzverarbeitung ein <Gebhart GF et al. 1984; Willer JC et al. 1984>.

Studien haben gezeigt, dass Clonidin als Prämedikation bei Patienten, die sich einer Operation an den Koronararterien unterzogen, den intraoperativen Bedarf an Fentanyl oder Sufentanil um 20-40% herabsetzt, wenn dieses nach hämodynamischen Kriterien <Dorman BH et al. 1993; Flacke JW et al. 1987; Quintin L et al. 1993>, oder Kriterien des EEG's verabreicht wurde <Ghignone M et al. 1986>. In verschiedenen anderen Studien wurde nach Clonidin eine Abnahme sowohl der hämodynamischen Antwort auf Schmerzreize <Bernard JM et al. 1991; Doak GJ, Duke PC 1993; Flacke JW et al. 1987; Quintin et al. 1990>, des Anästhetikaverbrauches <Bloor BC, Flacke WE 1982; Flacke JW et al. 1987;

Kaukinen S, Pyykkö K 1979>, des postoperativen O₂-Verbrauches <Delaunay L et al. 1991; Quintin L et al. 1991>, als auch des postoperativen Shiverings gezeigt <Flacke JW et al. 1987; Joris J et al. 1993; Takada et al. 2002>. Außerdem wurde eine Abnahme der Inzidenz und Schwere postoperativer myokardialer Ischämien nachgewiesen <Dorman BH et al. 1993; Quintin L et al. 1993>. Es scheinen also besonders Patienten mit koronarer Herzkrankheit vom Einsatz eines α_2 -Adrenozeptoragonisten zu profitieren <Kent M et al. 1990>. Clonidin ist bisher in Deutschland der am meisten verwendete α_2 -Adrenozeptoragonist in der Humanmedizin. Die Zulassung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für Clonidin in der Humanmedizin beschränkt sich auf seine ursprüngliche Indikation als Antihypertensivum und auf seinen Einsatz in der Intensivmedizin bei der Behandlung deliranter Entzugssymptome unterschiedlichster Ursache. Trotz dieser Einschränkung wird Clonidin jedoch auch zunehmend im Anästhesiebereich bei der Therapie postoperativen Shiverings und als epidurales Adjuvans für Lokalanästhetika oder Opioide zur postoperativen Schmerztherapie eingesetzt <Striebel HW et al. 1992>. Wegen der langen Halbwertszeit von 9 bis 12 Stunden und der daraus resultierenden schlechten Steuerbarkeit bei kontinuierlicher Verabreichung herrscht in der Humanmedizin noch Zurückhaltung vor systemischer Applikation während einer Anästhesie.

Ein neueres Imidazolin-Derivat ist Dexmedetomidin, das pharmakologisch aktivere Isomer des α_2 -Adrenozeptoragonisten Medetomidin <Savola JM, Virtanen R 1991>. Dexmedetomidin ist ein potenter, hoch spezifischer α_2 -Adrenozeptoragonist mit kurzer Halbwertszeit. Seine Spezifität zum α_2 -Adrenozeptor ist um den Faktor 8 höher als bei Clonidin <Coughlan MG et al. 1992>. Die Halbwertszeit liegt bei 2 bis 4 Stunden <Dyck JB et al. 1993>. Auch hier haben eine Reihe klinischer Studien gezeigt, dass Dexmedetomidin sowohl den Bedarf an volatilen, als auch an intravenösen Anästhetika reduziert <Aantaa R et al. 1990; Jaakola ML et al. 1992; Erkola O et al. 1994>, oder ganz ersetzt <Ramsay MA, Luterman DL 2004>. Die abnehmende Aktivität des sympathischen Nervensystems verbunden mit der abnehmenden Katecholamin-Plasmakonzentration durch Dexmedetomidin, sowie

dosisabhängige Abnahme der Inzidenz arterieller Hypertension und Tachykardie führen zu einer Verbesserung der perioperativen hämodynamischen Stabilität <Aantaa R et al. 1990; Jaakola ML et al. 1992; Erkola O et al. 1994>. Andere Studien deuten an, dass Dexmedetomidin das Risiko von kardialen Nebenwirkungen, einschließlich myokardialer Ischämien, vermindert <Talke PO, Mangano DT 1993; Talke PO, Mangano DT, Li J et al. 1993; Jalonen JB et al. 1997>. Die ventilatorischen Wirkungen von Dexmedetomidin scheinen minimal und generell ähnlich zu solchen anderer α_2 -Adrenozeptoragonisten (z.B. milde Hyperkapnie, geringfügige Hypoventilation) zu sein. Belleville et al. zeigten 1992 an jungen gesunden Probanden, dass Dexmedetomidin, im Gegensatz zu Opioiden, für Sedation und Analgesie sorgt, ohne zu einer signifikanten respiratorischen Depression zu führen. Außerdem senkt perioperativ angewendetes Dexmedetomidin die Inzidenz von postoperativem Shivering <Aho et al. 1991; Erkola et al. 1994; Jalonen JB et al. 1997>.

Sowohl Guo et al., als auch Hunter et al. fanden am Tiermodell, dass Dexmedetomidin spinal und supraspinal an den α_{2A} -Rezeptor bindet, der hauptsächlich an der Dämpfung des akuten Schmerzes beteiligt ist <Hunter JC et al. 1997; Guo TZ et al. 1996>. Gleichzeitig kommt es durch die Aktivierung supraspinaler α_{2A} -Rezeptoren auch zur Sedierung <Hunter JC et al. 1997; Lakhani PP et al. 1997; Mizobe T et al. 1996>. Guo et al. erklären die analgetische Wirkung nach supraspinal appliziertem Dexmedetomidin über absteigende Bahnen aus dem Locus coeruleus <Guo TZ et al. 1996>. Buerkle und Yaksh dagegen vermuten den Grund für eine analgetische Wirkung nach supraspinaler Applikation in einer nachfolgenden systemischen Umverteilung <Buerkle H, Yaksh TL 1998>.

Der Vorteil von Dexmedetomidin gegenüber Clonidin liegt vor allem in der höheren Affinität zu den α_2 -Adrenozeptoren. Asano et al. beschrieben dabei eine Korrelation zwischen Bindungsaffinität und antinozizeptiver Potenz, woraus eine größere antinozizeptive Wirkung von Dexmedetomidin im Vergleich zu Clonidin resultierte <Asano T et al. 2000>. Nach den vorliegenden Studien zu urteilen, stellt Dexmedetomidin im Vergleich zu Clonidin nicht nur eine adjuvante Therapie dar,

sondern kann im Gegensatz als potentes Analgetikum und Sedativum sogar eine Basistherapie sowohl für die Anästhesie, als auch für die postoperative Analgesiedierung darstellen.

1.1 Fragestellung und Zielsetzung

Die bisher aufgeführten Studien zeigen, dass sich Dexmedetomidin sowohl an zahlreichen Freiwilligen, als auch an einer großen Anzahl von Patienten, die sich einer Operation unterziehen mussten, als potentes Analgetikum und Sedativum bewiesen hat. Der perioperative Einsatz beschränkte sich dabei überwiegend auf ASA I- und ASA II-Patienten. Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen über perioperativ verabreichtes Dexmedetomidin, in die kardiovaskuläre Risikopatienten der ASA-Klassifikation III einbezogen wurden. Hierbei handelt es sich überwiegend um Narkosen für aorto-koronare Bypass-Operationen. Talke hat 1995 erstmals über den Einsatz von Dexmedetomidin bei gefäßchirurgischen, nicht kardiochirurgischen, koronarkranken Patienten berichtet. Die Untersuchungsergebnisse beschränken sich dabei auf die hämodynamischen Auswirkungen und den postoperativen Morphinbedarf <Talke P et al. 1995>.

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Multicenter-Studie ging es um die Sicherheit und Effektivität des perioperativ verabreichten Dexmedetomidins bei Patienten der ASA-Klassifikation II und III. Zur Beurteilung der Effektivität wurden der intraoperative Opioidverbrauch, postoperative Tachykardien, und postoperative Hypertension herangezogen. Außerdem wurde der postoperative Opioidverbrauch untersucht. Diese Arbeit soll den intra- und postoperativen opioidsparenden Effekt von Dexmedetomidin anhand zweier unterschiedlicher Dosierungen bei ASA II- und ASA III-Patienten aufzeigen, die sich einem peripheren Gefäßeingriff (femoro-femorale Bypass, femoro-popliteale Bypass, arterielle Rekonstruktion) unterziehen.

Wenn die perioperative Anwendung von Dexmedetomidin den Gebrauch der Opiode reduziert, ohne die adäquate Schmerzbehandlung zu vermindern, könnten die Vorteile ebenso reduzierte opioid-assoziierte Nebenwirkungen wie respiratorische Depression, Übelkeit, Erbrechen und Juckreiz beinhalten.

2. Material und Methoden

2.1 Screening

Bei der Untersuchung handelte es sich um eine Phase III, multizentrische, doppel-blind, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie, in der zwei unterschiedliche Dexmedetomidin-Dosierungen untersucht wurden.

Nach Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg wurden 9 gefäßchirurgische Patienten der ASA-Klassifikation III im Allgemeinen Krankenhaus Altona, Hamburg-Othmarschen untersucht.

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- vorgesehener elektiver peripher-vaskulärer Eingriff (peripher arterieller Bypass, wie z.B. femoro-femoraler Bypass oder femoro-poplitealer Bypass, und periphere arterielle Rekonstruktion)
- ASA-Klassifikation II oder III
- mindestens einstündige Operationsdauer
- Allgemeinanästhesie
- stationärer Krankenhausaufenthalt von mindestens 24 Stunden postoperativ

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- extremes Übergewicht (definiert als Körpergewicht oberhalb 50% der von der Metropolitan Life Insurance Co. festgesetzten Gewichtsgrenzen in Relation zur Körpergröße)
- unkontrollierbarer Hypertonus
- AV-Block 2., oder 3. Grades und Herzschrittmacher
- klinisch relevante Störung der Leber- und Nierenfunktion
- ungenügend eingestellter Diabetes mellitus
- medikamentöse Therapie mit α_2 -adrenerg agonistisch (z.B. Methyl-Dopa, Clonidin, Guanfacin, Guanabenz), und/oder antagonistisch wirksamen Substanzen (z.B. Phentolamin, Phenoxybenzamin), und/oder Reserpin, Guanethidin, und Urapidil innerhalb eines Zeitraumes von 30 Tagen präoperativ
- Allgemeinanästhesie innerhalb der letzten 7 Tage präoperativ

- Schwangerschaft
- Lebensalter unter 18 Jahren

2.2 Präoperative Phase

Nach Prüfung der Ausschlusskriterien und schriftlicher Einwilligung des Patienten erfolgte eine ausführliche körperliche Untersuchung und Anamneseerhebung innerhalb von zwei Wochen vor der geplanten Operation. Ein 12-Kanal-EKG, sowie Laboruntersuchungen aus dem klinikeigenen Labor wurden in die Untersuchung miteinbezogen. Die Patienten nahmen ihre hauseigene Medikation bis zum Tag vor der Operation weiter ein. Am Abend vor der Operation erhielten sie nach Bedarf 30 mg Flurazepam oder 25 mg Dikaliumclorazepat per os. Am Operationstag wurde ungefähr 30 Minuten vor Ankunft im OP-Bereich 7,5 mg Midazolam per os zur Prämedikation verabreicht. Spätestens eine Stunde vor Narkoseeinleitung wurde den Patienten ein 2-Kanal-EKG angelegt (modifizierte Ableitung V3/V5). Die Aufzeichnung wurde bis 24 Stunden nach Narkoseende fortgesetzt.

2.3 Intraoperative Phase

2.3.1 Narkoseeinleitung

Nach Ankunft im Operationsbereich erhielt jeder Patient einen peripher-venösen Zugang und einen arteriellen Katheter zur invasiven Blutdruckmessung. Die Punktion der Arteria radialis oder Arteria brachialis erfolgte in Lokalanästhesie. Dieser Vorgang wurde bei Bedarf mit kleinen Dosen Midazolam i.v. (max. 2 mg) tolerabel gemacht. 20 Minuten vor Narkoseeinleitung (entspricht 5 Minuten vor Infusionsstart der Testsubstanz) wurde mittels eines transportablen Monitors und angeschlossenen Computer (Protocol Systems, Propaq 104EL und Laptop) mit der automatisierten digitalen Datenaufzeichnung begonnen. Die Aufzeichnung von systolischem Blutdruck, diastolischem Blutdruck, arteriellem Mitteldruck, Herzfrequenz und Pulsoxymetrie erfolgte in 10 Sekunden Intervallen. Das invasive

Monitoring wurde bis 4 Stunden nach Infusionsende der Testsubstanz (entspricht 6 Stunden postoperativ) fortgesetzt; danach wurde bis 24 Stunden postoperativ auf ein nicht-invasives Monitoring umgestellt (syst. Blutdruck, diast. Blutdruck, Herzfrequenz und Pulsoxymetrie). Ausgangswerte für die Messungen waren die vor Infusionsbeginn der Testsubstanz und nach einer „ruhigen Phase“ (ohne wesentliche akustische oder mechanische Stimulation) von 5 Minuten erhobenen Vitaldaten. Sofern kein kontinuierliches Monitoring verfügbar war, wurden diese nach folgendem Zeitschema erhoben:

- minütlich in den 5 Minuten vor dem Infusionsstart der Testsubstanz bis zum ersten Hautschnitt
- alle 5 Minuten bis zum Narkoseende
- nach Ankunft im Aufwachraum
- alle 30 Minuten von der Ankunft im Aufwachraum bis 2 Stunden danach
- danach in 1 Stunden Intervallen bis 6 Stunden postoperativ
- nach 8 Stunden postoperativ
- danach in 4 Stunden Intervallen bis 24 Stunden postoperativ.

Die Infusion der Testsubstanz mittels einer Perfusorspritze begann spätestens 15 Minuten vor Beginn der Narkoseeinleitung (definiert als Zeitpunkt der ersten Thiopentalgabe). Sie bestand aus einer 10-minütigen Aufsättigungsphase und einer bis 2 Stunden nach OP-Ende andauernden Erhaltungsphase. Die angestrebten Steady-State-Plasmakonzentrationen waren $0 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ (Placebo; $n=3$), $0,3 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ (low-dose; $n=3$) und $0,6 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ (high-dose; $n=3$).

Tabelle 1: Infusionsraten der Testsubstanz

	Aufsättigungsphase (Zeit:0-10 min)	Erhaltungsphase (Zeit: 10 min - 2h nach OP Ende)
Infusionsrate Dosierung/Gruppe	$1,50 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$	$0,10 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$
$0,0 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ (Placebo)	$0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$	$0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$
$0,3 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ (low-dose)	$3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$	$0,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$
$0,6 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ (high-dose)	$6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$	$0,4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$

Während der Aufsättigungsphase der Testsubstanz wurde intravenös

5-10 ml·kg⁻¹KG Flüssigkeit zugeführt (NaCl oder Ringer-Lactat). Danach wurde je nach klinischem Bedarf infundiert.

Die Narkoseeinleitung wurde bei allen Patienten in gleicher Weise durchgeführt. Unter Präoxygenierung mit 100% Sauerstoff (5l/min) über die Maske wurde ein Fentanylbolus von 3 µg·kg⁻¹ verabreicht und danach kontinuierlich mit 1 µg·kg⁻¹KG·h⁻¹ Fentanyl infundiert. Dazu wurde Thiopental in 50 mg Schritten bis zum Bewusstseinsverlust titriert (Verlust des Lidreflexes sowie keine Reaktion auf Ansprache). Der Beginn der Einleitung war definiert als der Zeitpunkt der ersten Thiopentalgabe. Nach dem Bewusstseinsverlust wurde mit 0,1 mg·kg⁻¹KG Vecuronium relaxiert und intubiert. In Fällen, in denen Vecuronium kontraindiziert war, wurde ersatzweise mit Succinylcholin (1,5 mg·kg⁻¹KG) relaxiert. Nach der Intubation wurde, zusammen mit der kontinuierlichen Fentanylinfusion (1 µg·kg⁻¹KG), Lachgas (N₂O) bis zu 70% in Sauerstoff gestartet. Bei klinischer Indikation wurde Isofluran in einer Konzentration von 0-0,5 Vol.% dazu gegeben.

2.3.2 Narkoseverlauf

Zusätzlich zur Studienmedikation wurde die Narkose durch die kontinuierliche Fentanylinfusion, das Lachgas-Sauerstoff-Gemisch und bei Bedarf Isofluran in einer Konzentration von 0-0,5 Vol.% aufrechterhalten. Im Falle einer erforderlichen Muskelrelaxation wurde Vecuronium nach Bedarf verabreicht. Als Indikatoren einer unzureichenden Narkosetiefe wurden klinische Zeichen herangezogen (Tränen, Schwitzen, Bewegung, Schlucken, Hypertonie, Tachykardie). Die Beurteilung der Narkosetiefe oblag dem Anästhesisten. Wurde die Narkose als zu tief beurteilt, wurde zunächst die inspiratorische Konzentration von Isofluran reduziert oder die Applikation beendet. Wenn diese Maßnahme nicht ausreichte, wurde die Fentanylinfusion je nach Erfordernis alle 15 Minuten um 0,5 µg·kg⁻¹KG·h⁻¹ reduziert.

Wurde die Narkosetiefe als unzureichend beurteilt, wurde Fentanyl wie folgt eingestellt: Bolus Injektion: Ein Fentanylbolus von 1,5 µg·kg⁻¹KG bis zu sieben Mal in den ersten 4 Stunden (Total max. 10,5 µg·kg⁻¹KG). Danach konnte ein weiterer

Bolus von $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{KG}$ pro Stunde verabreicht werden. In den letzten 30 Minuten vor OP Ende sollte kein Fentanyl mehr gegeben werden.

Einstellung der kontinuierlichen Fentanylinfusion: Wenn innerhalb von 30 Minuten zweimal ein Fentanylbolus verabreicht wurde und dieses die Narkosetiefe nicht suffizient beeinflusste, wurde die kontinuierliche Fentanylinfusion um $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{KG}\cdot\text{h}^{-1}$ erhöht (max. bis $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{KG}\cdot\text{h}^{-1}$). Zusätzlich konnte nach jeder Erhöhung der Infusionsrate ein Fentanylbolus bis zu dem erlaubten Maximum von $10,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{KG}$ für die ersten 4 Stunden und danach $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{KG}\cdot\text{h}^{-1}$ gegeben werden.

Das expiratorische Maximum von Isofluran sollte 0,5 Vol.% nicht überschreiten. Sobald stabile Herzfrequenzen und Blutdruckwerte erreicht waren, wurde versucht, die Isofluran-Zufuhr zu minimieren und die Fentanylinfusion in $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{KG}\cdot\text{h}^{-1}$ Schritten auf $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{KG}\cdot\text{h}^{-1}$ zu reduzieren.

2.3.3 Intraoperatives hämodynamisches Management

Die Zielgrößen des intraoperativen systolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz waren durch die in der präoperativen Ruhephase ermittelten Ausgangswerte für jeden Patienten festgelegt. Angestrebt wurde ein systolischer Blutdruck von 30% ober-, oder unterhalb des ermittelten Ausgangswertes, der aber nicht höher als 180 mmHg und nicht niedriger als 90 mmHg sein sollte. Für die Herzfrequenz galten Grenzen von minimal 40/min und maximal 30% oberhalb des ermittelten Ausgangswertes, aber nicht über 100/min. Intraoperativ von diesen Richtwerten abweichende Werte, die in keinem Zusammenhang zum Flüssigkeitshaushalt oder der Narkosetiefe standen, wurden folgendermaßen behandelt:

Hypertension: Nitroglycerin $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ kontinuierlich i.v., oder Nitroprussidnatrium $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ kontinuierlich i.v. titriert bis zum Effekt.

Hypertension mit Tachykardie: Labetalol 5 mg i.v. oder Esmolol $0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ i.v. titriert bis zum Effekt.

Hypotension: Absetzen der vasodilatierenden Medikamente und/oder Etilerfrin 1 mg i.v. titriert bis zum Effekt.

Hypotension und Bradykardie: Atropin 0,5 mg i.v. und/oder Katecholamine wie Dopamin oder Adrenalin nach klinischer Einschätzung titriert bis zum Effekt.

Tachykardie: Labetalol 5 mg i.v. oder Esmolol 0,5 mg·kg⁻¹ i.v. titriert bis zum Effekt als Bolus oder kontinuierlich.

Bradykardie: Atropin 0,5 mg i.v. titriert bis zum Effekt.

2.3.4 Narkoseausleitung

30 Minuten vor dem geschätzten OP-Ende wurde die Fentanylinfusion und 10 Minuten vor OP-Ende das Isofluran abgestellt. Am Ende der Operation (letzte Hautnaht) und nach einer eventuellen Antagonisierung der neuromuskulären Blockade mit Neostigmin (bis zu 70 µg·kg⁻¹KG) und Atropin (bis zu 30 µg·kg⁻¹KG) wurde ebenfalls das Lachgas herausgenommen. Wenn keine Kontraindikationen bestanden, wurde der Patient noch im OP extubiert und in den Aufwachraum verlegt. Voraussetzung für die Extubation war ein wacher, oder erweckbarer Patient ohne neurologische Ausfälle, stabile Hämodynamik, kein Shivering, Temperatur >36°C, und Spontanatmung (< 25/min). Patienten, die nicht sofort extubiert werden konnten, wurden im Bedarfsfall mit Morphin (2 mg Bolus i.v.) und Midazolam analgosediert und in 30-minütigem Abstand auf ihre Extubationsfähigkeit überprüft.

2.4 Postoperative Phase

Die Zeitpunkte der ersten adäquaten Reaktion (gemessen an der Befolgung von Aufforderungen, sowie zeitlicher und örtlicher Orientierung) wurden dokumentiert. Vom Narkoseende bis zur Ankunft im Aufwachraum wurden alle respiratorischen Ereignisse gesondert dokumentiert, sofern diese als ungünstig für den Patienten

eingestuft wurden (z.B. Laryngospasmus, Bronchospasmus, Steigerung der Sekretion, Husten, usw.).

2.4.1 Schmerztherapie

Die postoperative Analgesie erfolgte in Form einer patientenkontrollierten Analgesie über eine PCA-Pumpe. Die Pumpe wurde auf einen Morphinbolus von 2 mg mit einem Abgabeintervall von 10 Minuten eingestellt. Äußerte sich ein Patient unzufrieden über die Schmerzbehandlung, oder bestanden eine übermäßige Sedierung oder andere negative Nebenwirkungen, die mit der Morphingabe im Zusammenhang standen, war es möglich, die Morphindosierung über PCA-Pumpe in 0,5 mg Schritten zu verändern. Tatsächliche Morphingaben und die Anzahl der versuchten Abrufe wurden für jede Stunde in einem Zeitraum von insgesamt 6 Stunden nach der Operation dokumentiert (d.h. während der Infusion der Testsubstanz und in den 4 Stunden danach).

2.4.2 Management postoperativ auftretender Nebenwirkungen

Die Richtwerte für das postoperative hämodynamische Management entsprachen den intraoperativen Kriterien. Bei angenommener suffizienter Sedierung, Analgesie und adäquater Flüssigkeitsbilanz wurden Abweichungen von den Richtwerten entsprechend der intraoperativen Maßgaben behandelt (siehe Abschnitt 2.3.3).

Bei einer Körpertemperatur von $< 35^{\circ}\text{C}$ wurden aktive Wärmemaßnahmen ergriffen (Wärmedecke).

Klinisch signifikante Übelkeit und Erbrechen konnten mit Metoclopramid 10 mg i.v., Shivering mit Pethidin 12,5 mg i.v. und Pruritus mit Diphenhydramin 25 mg i.v. behandelt werden.

Patienten die übermäßig sediert blieben und nicht extubationsfähig waren, wurden weiter beatmet und je nach klinischer Indikation vom Respirator entwöhnt. Der Zeitpunkt der Extubation wurde dokumentiert.

2.4.3 Klinische Evaluation

Das invasive Monitoring von Blutdruck und Herzfrequenz wurde 6 Stunden postoperativ, danach nicht-invasiv bis 24 Stunden postoperativ fortgeführt. Kurz vor dem Entfernen des arteriellen Katheters wurden drei nicht-invasive Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen im Abstand von 5 Minuten durchgeführt, um die Ergebnisse der nicht-invasiven Methode an die invasiv gemessenen Werte abzugleichen.

Nach Entfernen des arteriellen Katheters wurden die nicht-invasiven Messungen wie folgt dokumentiert:

- in 30-Minuten-Intervallen nach der Ankunft im Aufwachraum bis 2 Stunden postoperativ
- danach in 1-Stunden-Intervallen bis 6 Stunden postoperativ
- nach 8 Stunden postoperativ
- danach 4-stündlich bis 24 Stunden postoperativ

Die Atemfrequenz wurde nach demselben Zeitschema wie die Hämodynamik dokumentiert. Die Verlegungsfähigkeit des Patienten von der Intensivstation/Aufwachraum (stabile Vitalzeichen, keine Anzeichen respiratorischer Depression, keine exzessive Blutung, kontrolliertes Schmerzmanagement) wurde ab Ankunft im Aufwachraum, bzw. der Intensivstation, für die ersten 2 Stunden 30-minütig und danach stündlich erhoben. Diese Evaluation war unabhängig von der tatsächlichen Aufenthaltsdauer im Aufwachraum, bzw. der Intensivstation, wie sie im Studienprotokoll vorgesehen war und dem wirklichen Verlegungszeitpunkt.

Der Postanesthesia Recovery Score (Score für Atmung, Aktivität, Bewusstsein, Kreislaufzirkulation, Schmerz und Hautkolorit) wurde mit der Ankunft im Aufwachraum für die ersten beiden Stunden alle 30 Minuten und danach 4 Stunden lang stündlich erhoben oder bis ein Scorewert von mindestens 10 Punkten erreicht wurde. Die Sedierung des Patienten wurde über die Anwendung zweier verschiedener Scores beurteilt. Der Ramsay Sedation Score wurde vom Untersucher angewendet.

Tabelle 2 : Ramsay Sedation Score

1 = ängstlich, agitiert, ruhelos
2 = kooperativ, orientiert, ruhig
3 = reagiert auf Aufforderungen
4 = schläft, prompte Reaktion auf leichte Berührung oder lautes Ansprechen
5 = schläft, langsame Reaktion auf leichte Berührung oder lautes Ansprechen
6 = schläft, keine Reaktion

Ein weiterer 5-Punkte Score musste vom Patienten selbst vervollständigt werden.

Tabelle 3 : Sedation Score

0 = total wach
1 = noch schläfrig, kann wach bleiben wenn nötig
2 = nicke immer wieder ein
3 = schlafe ca. die Hälfte der Zeit
4 = sehr müde, kann nicht wach bleiben

Der Ramsay Sedation Score wurde immer vor jeder anderen Evaluation in der Studie dokumentiert, d.h. bevor der Patient für die Evaluation geweckt wurde. Beide Scores wurden kurz vor Beginn der Infusion der Testsubstanz, nach Ende der Aufsättigungsphase, direkt vor Beginn der Narkoseeinleitung, bei Ankunft im Aufwachraum (wenn möglich), alle 30 Minuten für die ersten 2 Stunden ab Ende der Operation und danach stündlich bis 6 Stunden postoperativ erhoben. Der postoperative Schmerz wurde anhand einer 11-Punkte-Skala (0 = kein Schmerz, 10 = schlimmster vorzustellender Schmerz) zu folgenden Zeitpunkten eingeschätzt: Direkt vor Applikation der Testsubstanz (Baseline), bei Ankunft im Aufwachraum (wenn möglich), in den nachfolgenden 2 Stunden alle 30 Minuten und für 4 Stunden (also insgesamt bis 6 Stunden postoperativ) in 1-Stunden-Intervallen. Schlafende Patienten wurden zu diesen Zeitpunkten geweckt. Die Zufriedenheit mit der Schmerzbeseitigung wurde auf einer 5-Punkte-Skala (0 = Schmerz ist kontrolliert, komplett zufrieden; 4 = keine Schmerzerleichterung, sehr unzufrieden mit der Medikation) nach Ankunft im Aufwachraum, in den

nachfolgenden 2 Stunden alle 30 Minuten und darauf folgend 4 Stunden lang in 1-Stunden-Intervallen erhoben. Schlafende Patienten wurden zu diesen Zeitpunkten geweckt.

Die postoperative Evaluation der nachbeatmeten Patienten wurde mit dem Zeitpunkt der Extubation begonnen und bis 24 Stunden nach OP-Ende fortgeführt. Wenn klinisch vertretbar, wurde bei diesen Patienten der arterielle Katheter für mindestens 4 Stunden nach Extubation belassen, um ein invasives Monitoring der Kreislaufparameter für wenigstens diese Zeitspanne zu erlauben.

Shivering, Nausea, Vomitus und Pruritus wurden basierend auf einer 4-Punkte-Skala (0 = kein, 1 = kaum, 2 = mäßig, 3 = sehr) erhoben und bei Ankunft im Aufwachraum, für die nächsten 2 Stunden 30-minütig und für die folgenden 4 Stunden stündlich dokumentiert.

24 Stunden postoperativ wurden die Patienten einer körperlichen Untersuchung unterzogen. Außerdem wurde ein 12-Kanal-EKG geschrieben und Laborwerte abgenommen. Die Patienten wurden zudem zu ihrem Gesamteindruck sowie zur Zufriedenheit mit der Schmerztherapie und ihrem körperlichen Zustand während der Erholungsphase befragt.

2.4.4 Laboruntersuchungen

Sowohl präoperativ, als auch 24 Stunden postoperativ wurden den Patienten Blutproben für Laboruntersuchungen entnommen. Zu den Untersuchungen gehörten Blutbild, Elektrolyte, Bikarbonat, Glukose, Kreatinin, Harnstoff-N, Harnsäure, Gesamt-Eiweiß, Albumin, Bilirubin, Transaminasen, LDH und alkalische Phosphatase. Außerdem waren im Rahmen des Studiendesigns zu folgenden Zeitpunkten Dexmedetomidin-Plasmaspiegelbestimmungen vorgesehen:

- 10 Minuten nach Beginn der Dexmedetomidin-Infusion
- am OP-Ende
- direkt vor Beendigung der Dexmedetomidin-Infusion
- 4 Stunden nach Beendigung der Dexmedetomidin-Infusion

Die Bestimmung der Serumkonzentrationen des Dexmedetomidins erfolgte nach den Methoden der Massen-Spektrophotometrie und der Gaschromatographie.

2.5 Statistik

Die statistischen Unterschiede der Gesamtstudie wurden mit ANOVA, H-Test nach Kruskal-Wallis, oder Varianzanalyse mit Messwiederholungen berechnet.

Differenzen von $p \leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Alle Daten wurden als Mittelwerte, bzw. Mittelwert und Range der Extreme ausgewiesen. Die Ergebnisse der Untersuchung in Hamburg wurden als Mittelwerte angegeben und mit den Ergebnissen der Gesamtstudie verglichen.

2.6. Kritik der Methoden

Trotz der Fülle des in diesem Material und Methodenteil beschriebenen gewonnenen Datenmaterials, konnte davon nur ein kleiner Teil in dieser Arbeit berücksichtigt werden.

Das Thema dieser Arbeit, der intra- und postoperative Opioidverbrauch, stellt nur einen Teilaspekt der beschriebenen Multicenter-Studie dar. So sind z.B. die gesamten Daten zur hämodynamischen Stabilität Thema anderer Untersuchungen.

Außerdem führte ein von uns nicht zu beeinflussender Konflikt innerhalb des Studienmanagements dazu, dass die digitalen online erfassten Daten nur begrenzt zur Verfügung standen.

Tabelle 4 : Studienübersicht

	intraoperative Phase							postoperative Phase			
	Screening	prä-operativ	15 min vor Einleit.	5 min vor Einleit.	Einleitung	30 min vor OP-Ende	OP-Ende	Ankunft Aufwachraum	0-2 Stunden postoperativ	2-6 Stunden postoperativ	6-24 Stunden postoperativ
Einverständniserklärung	x										
Anamnese	x										
körp. Untersuchung/Labor	x										
12-Kanal EKG	x										
Langzeit EKG			kontinuierlich								
SBP/DBP inv.,MAP,HF,SpO2			kontinuierlich								
nicht invasiver Blutdruck									alle 30 min	stündlich	alle 4 Stunden
Atemfrequenz									alle 30 min	stündlich	alle 4 Stunden
Infusion der Testsubstanz:											
Ausättigungsphase			x								
Erhaltungsphase			kontinuierlich								
Fentanylinfusion			kontinuierlich								
Fentanylbolus				x	nach Bedarf						
Thiopental					x						
PCA			kontinuierlich								
Ramsay Sedation Score		x		x				x	alle 30 min	stündlich	
Postanesth. Recovery Score								x	alle 30 min	stündlich	
Schmerz		x						x	alle 30 min	stündlich	
Schmerzbeseitigung								x	alle 30 min	stündlich	
Sedierung		x		x				x	alle 30 min	stündlich	
Shivering								x	alle 30 min	stündlich	
Nausea/Vomitus/Pruritus								x	alle 30 min	stündlich	

MAP= mean arterial pressure;HF=Herzfrequenz;SBP=systolischer Blutdruck;DBP=diastolischer Blutdruck;inv.=invasiv

Tabelle 5 : American Life Insurance Co. Recommended Weight Tables

Men

Height Feet-Inches	Height cm	Small Frame	Medium Frame	Large Frame	Limit lbs	+ 50% lbs	+ 50% kg
5-2	157	128-134	131-141	138-150	150	225	102
5-3	160	130-136	133-143	140-153	153	230	104
5-4	163	132-138	135-145	142-156	156	234	106
5-5	165	134-140	137-148	144-160	160	240	109
5-6	168	136-142	139-151	146-164	164	246	112
5-7	170	138-145	142-154	149-168	167	252	114
5-8	173	140-148	145-157	152-172	172	258	117
5-9	175	142-151	148-160	155-176	176	264	120
5-10	178	144-154	151-163	158-180	180	270	123
5-11	180	146-157	154-166	161-184	184	276	125
6-0	183	149-160	157-170	164-188	188	282	128
6-1	185	152-164	160-174	168-192	192	288	131
6-2	188	155-168	164-178	172-197	197	296	134
6-3	191	158-172	167-182	176-202	202	303	137
6-4	193	162-176	171-187	181-207	207	311	141

Women

Height Feet-Inches	Height cm	Small Frame	Medium Frame	Large Frame	Limit lbs	+ 50% lbs	+ 50% kg
4-10	147	102-111	109-121	118-131	131	197	89
4-11	150	103-113	111-123	120-134	134	201	91
5-0	152	104-115	113-126	122-137	137	206	93
5-1	155	106-118	115-129	125-140	140	210	95
5-2	157	108-121	118-132	128-143	143	215	97
5-3	160	111-124	121-135	131-147	147	221	100
5-4	163	114-127	124-138	134-151	151	227	103
5-5	165	117-130	127-141	137-155	155	233	105
5-6	168	120-133	130-144	140-159	159	239	108
5-7	170	123-136	133-147	143-163	163	245	111
5-8	173	126-139	136-150	146-167	167	251	114
5-9	175	129-142	139-153	149-170	170	25	116
5-10	178	132-145	142-156	152-173	173	260	118
5-11	180	135-148	145-159	155-176	176	264	120
6-0	183	138-151	148-162	158-179	179	269	122
6-1	185	141-154	151-165	161-182	182	273	124

Weights at ages 25-59 based on lowest mortality. Weight in pounds according to frame (in indoor clothing weighting 5 lbs. for men and 3 lbs. for women; shoes 1-inch heel)

3. Ergebnisse

Neun ASA III Patienten (2 Frauen, 7 Männer), die für einen peripheren Gefäßeingriff vorgesehen waren, wurden in Hamburg in die Studie eingeschlossen. Sie waren in einem Verhältnis 1:1:1 für die drei Gruppen (Dexmedetomidin: $0,0 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$; $0,3 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, $0,6 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) randomisiert. Das mittlere Gewicht betrug für die Placebo Gruppe 65,3 kg (Range 55 kg - 76 kg), die Low-Dose Gruppe 67,3 kg (Range 57 kg – 75 kg) und die High-Dose Gruppe 69,0 kg (Range 62 kg – 80 kg).

Insgesamt wurden 137 ASA II und III oder IV Patienten für die Studie randomisiert, wobei zwei Patienten keine Testsubstanz erhalten haben und 4 Patienten der Placebo-Gruppe, 1 Patient der Low-Dose Gruppe und 2 Patienten der High-Dose Gruppe aus der Studie vorzeitig ausgeschlossen wurden.

3.1 Intraoperativer Fentanylverbrauch

Die Ergebnisse des intraoperativen Fentanylverbrauchs werden als Mengenangabe pro kg Körpergewicht und Stunde ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) angegeben. Wie in Abbildung 1 dargestellt, ergab sich dabei eine Abnahme des intraoperativen Fentanylverbrauchs von $7,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ in der Placebo-, und Low-Dose Gruppe auf $4,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ in der High-Dose Gruppe (Abb.1).

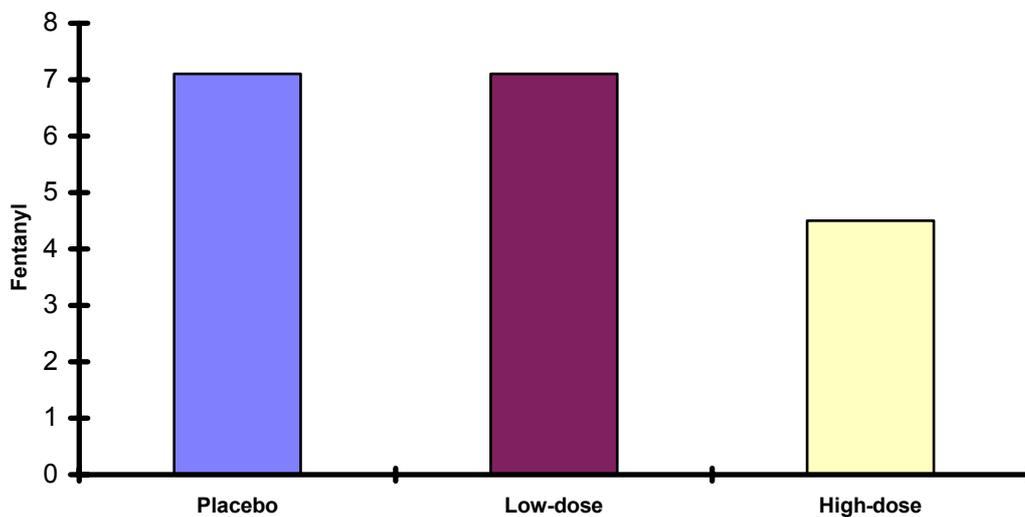


Abbildung 1 : intraoperativer Fentanylverbrauch in $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{KG}\cdot\text{h}^{-1}$

3.2 Postoperativer Morphinbedarf

Der Morphinverbrauch, gemessen in den ersten 6 Stunden postoperativ, nahm von 10 mg in der Placebo Gruppe auf 4 mg in der Low-Dose Gruppe und auf 0,6 mg in der High-Dose Gruppe ab (Abb.2).

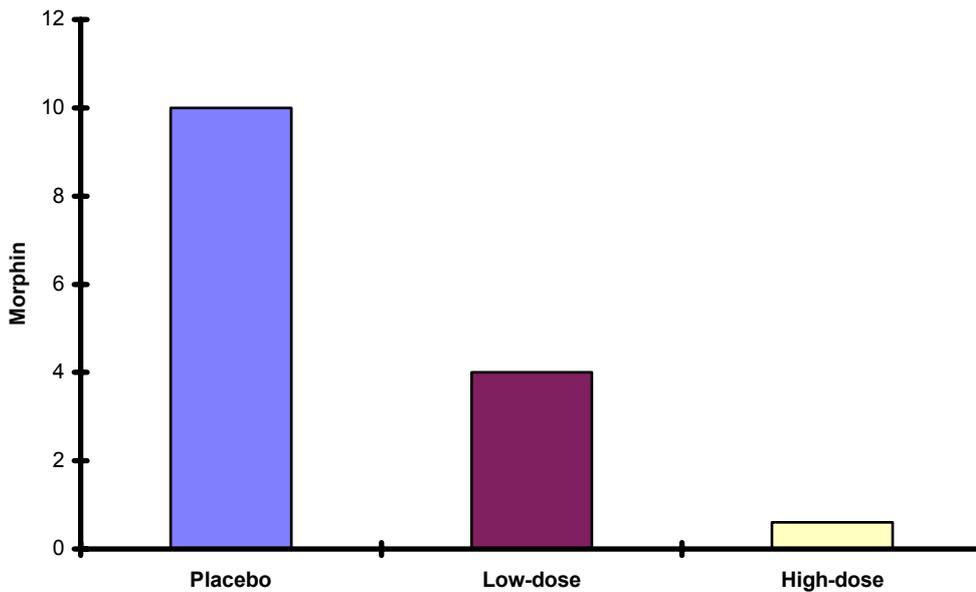


Abbildung 2 : postoperativer Morphinverbrauch in mg

Betrachtet man die einzelnen Intervalle, so betrug der Morphinbedarf in den ersten beiden Stunden postoperativ 2 mg in der Placebo Gruppe, 0 mg in der Low-Dose Gruppe und 0,6 mg in der High-Dose Gruppe. In dem darauf folgenden 4-Stunden-Intervall (2-6 Stunden postoperativ) ist der Morphinbedarf von 8 mg in der Placebo Gruppe auf 4 mg in der Low-Dose Gruppe und 0 mg in der High-Dose Gruppe gesunken (Abb.3).

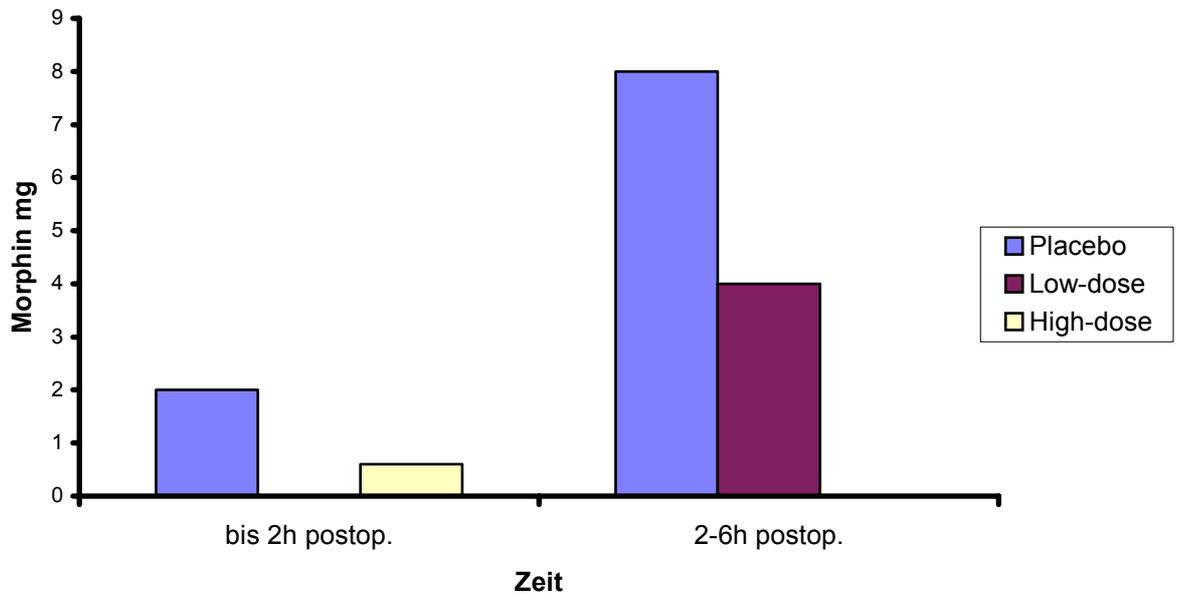


Abbildung 3 : postoperativer Morphiverbrauch (Zeitintervalle)

In der Gesamtauswertung der Multicenter-Studie war der Gesamtmorphinverbrauch der ersten 7 postoperativen Stunden innerhalb der verschiedenen Gruppen ähnlich (13 mg Placebo Gruppe, 10 mg Low-Dose Gruppe und 14 mg High-Dose Gruppe). Eine Auswertung zu den einzelnen Intervallen (bis 2 Stunden postoperativ und 2-6 Stunden postoperativ) liegt nicht vor.

3.3 Pain Score

Der Pain Score war in allen drei Gruppen vor der Infusion der Testsubstanz niedrig (0,67 Placebo Gruppe; 0,0 Low-Dose Gruppe und 0,0 High-Dose Gruppe). Nur nach 30 min und 1 Stunde war der Pain Score in der Placebo Gruppe geringfügig höher als in den beiden anderen Gruppen. In dem 2-6 Stunden-Intervall kehrt sich dieses Verhältnis um, d.h. der Wert in der High-Dose Gruppe ist geringfügig höher als die Werte in der Low-Dose-, und Placebo Gruppe (Abb.4).

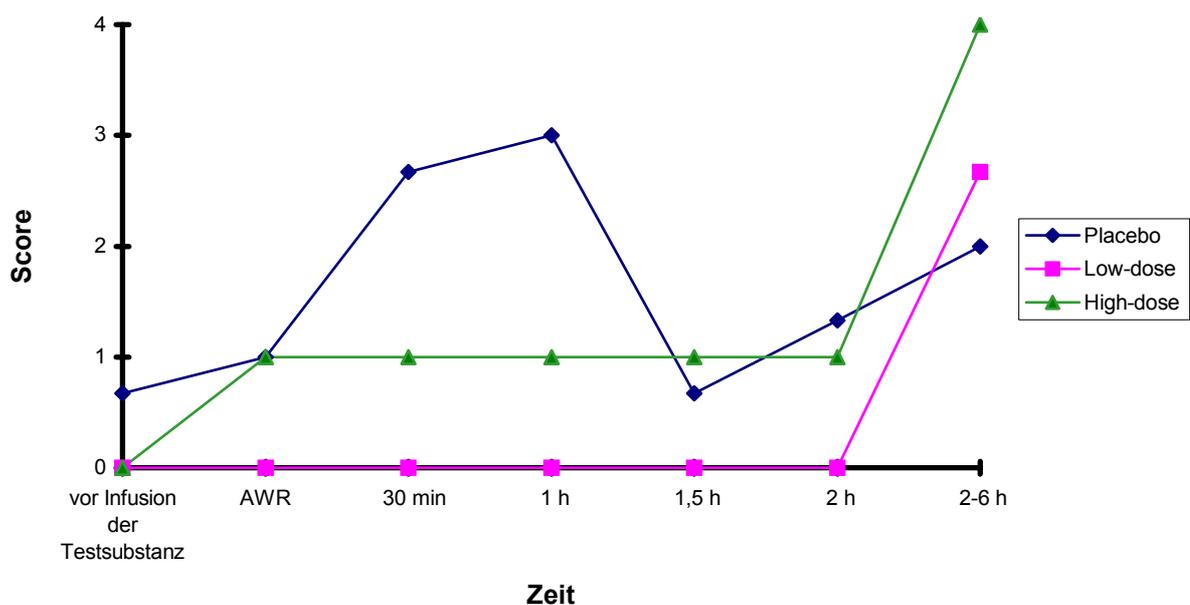


Abbildung 4 : Pain Score

Die Gesamtauswertung der Multicenter-Studie ergab einen statistisch signifikant höheren Wert in der Placebo Gruppe bei Ankunft im Aufwachraum (2,7) im Vergleich zu der Low-Dose Gruppe (1,1) zum selben Zeitpunkt ($p=0,005$). Danach wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mehr festgestellt.

3.4 Pain Relief Score

Der Pain Relief Score war bei Ankunft im Aufwachraum in allen Gruppen gleich. Während der folgenden Messungen bis 6 Stunden postoperativ zeigte sich der Score in der Placebo Gruppe gegenüber der High-Dose, und Low-Dose Gruppe leicht erhöht (Abb.5).

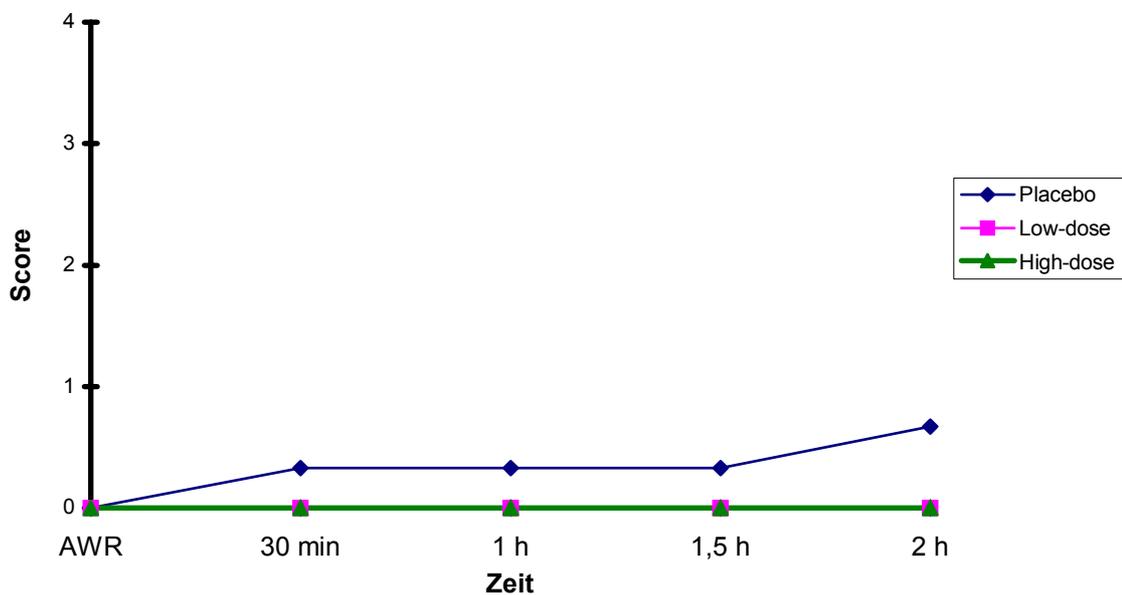


Abbildung 5 : Pain Relief Score

Die Gesamtauswertung der Multicenter-Studie ergab beim Pain Relief Score dagegen in der Placebo Gruppe einen statistisch signifikant höheren Wert sowohl verglichen mit der Low-Dose Gruppe bei Ankunft im Aufwachraum und nach 30 min ($p < 0,0001$), als auch verglichen mit der High-Dose Gruppe bei Ankunft im Aufwachraum ($p = 0,0008$).

3.5 Sedation Score

Der Sedation Score war vor Infusion der Testsubstanz in allen drei Gruppen niedrig (Placebo Gruppe 1; Low-Dose Gruppe 0,67; High-Dose Gruppe 0,67). 30 Minuten, 1 Stunde und 1,5 Stunden nach Ankunft im Aufwachraum war der Sedation Score der High-Dose Gruppe geringfügig höher als in der Low-Dose Gruppe und deutlich erhöht im Vergleich zur Placebo Gruppe. Nach 2 Stunden waren die Werte der Low-Dose, und der High-Dose Gruppe geringfügig höher, als die Werte der Placebo Gruppe (Abb.6).

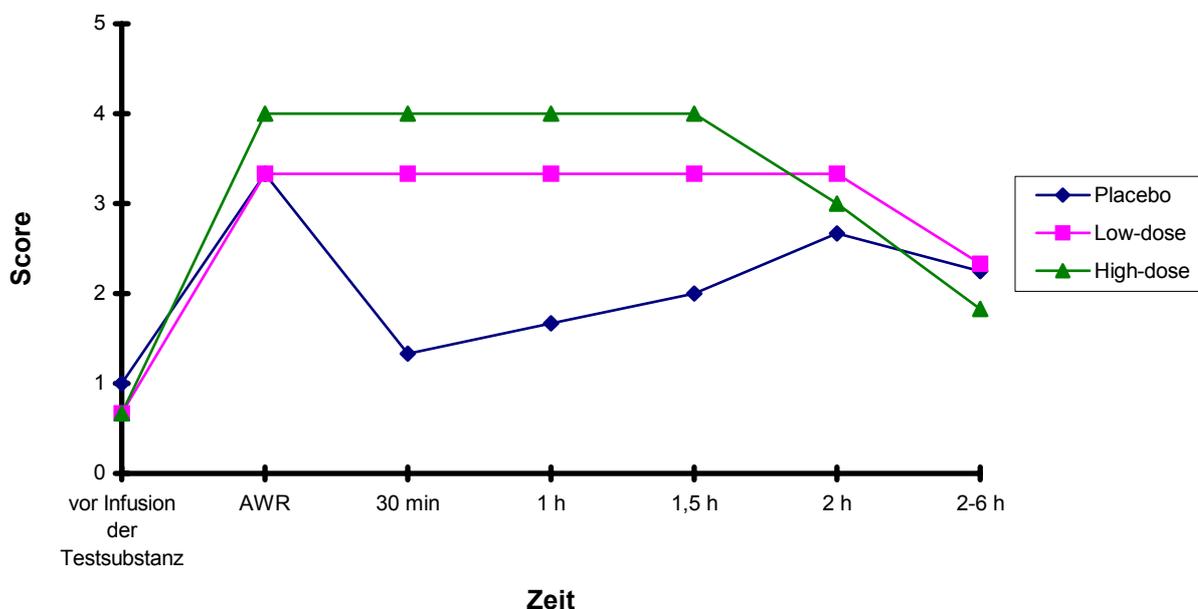


Abbildung 6 : Sedation Score

Die Gesamtauswertung der Multicenter-Studie ergab generell vergleichbare Sedation Scores der Placebo-, und Low-Dose Gruppe. Die Patienten der High-Dose Gruppe gaben bis 2 Stunden nach Ankunft im Aufwachraum leicht erhöhte Sedation Scores gegenüber der Placebo-, und der Low-Dose Gruppe an, wobei die Unterschiede nur nach 1 Stunde statistisch signifikant waren. Nach 2 Stunden waren die Sedation Scores in allen drei Gruppen vergleichbar.

3.6 Ramsay Sedation Score

Nach der Prämedikation mit Midazolam und vor Infusion der Testsubstanz war der Ramsay Sedation Score in allen drei Gruppen annähernd gleich (Patient war ruhig, orientiert und kooperativ). Vor Beginn der Einleitung stieg der Ramsay Sedation Score sowohl in der Low-Dose, als auch in der High-Dose Gruppe gegenüber der Placebo Gruppe etwas an. Von der Ankunft im Aufwachraum bis 6 Stunden danach war der Ramsay Sedation Score wieder in allen drei Gruppen annähernd gleich (Abb.7).

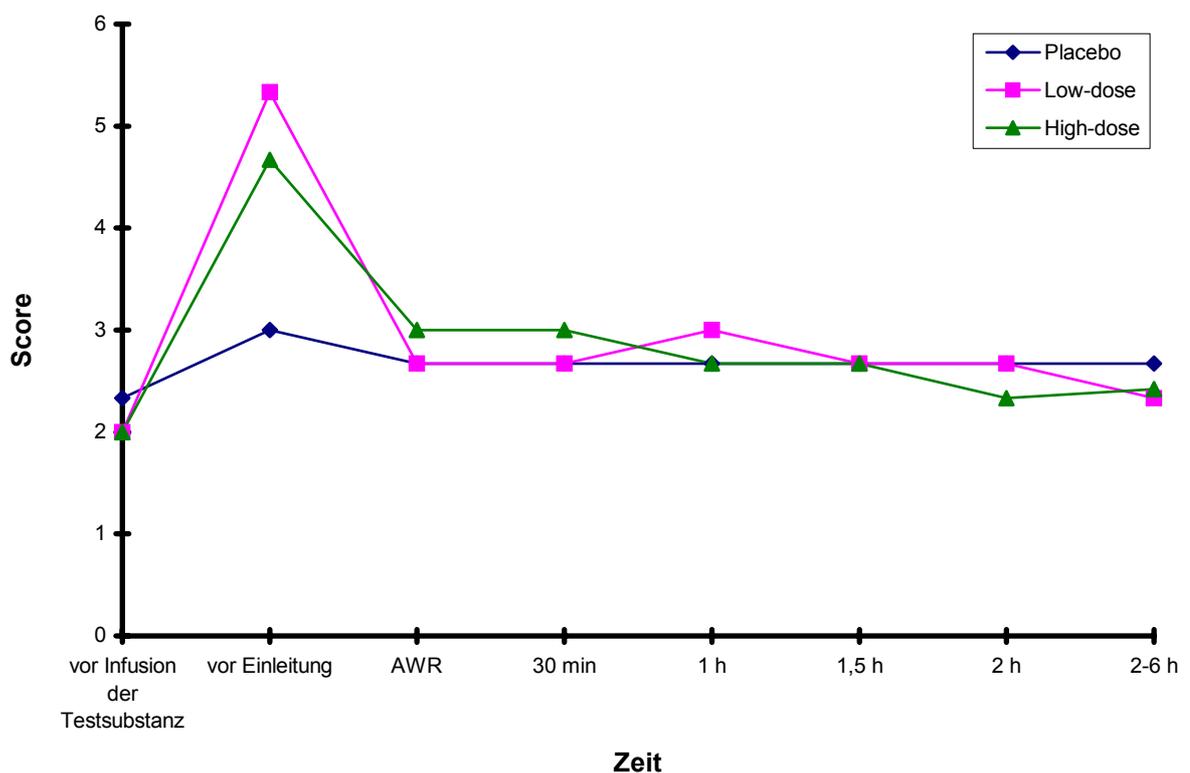


Abbildung 7 : Ramsay Sedation Score

Die Gesamtauswertung der Multicenter-Studie ergab ebenfalls einen Ramsay Sedation Score von 2 in allen drei Gruppen vor Infusion der Testsubstanz. Vor Einleitung beobachtete man eine dosisabhängige Zunahme des Ramsay Sedation Scores. Nach Ankunft im Aufwachraum war der Score in der High-Dose Gruppe

signifikant höher als in der Low-Dose und der Placebo Gruppe. In dem 30 Minuten Intervall wurden sowohl in der High-Dose als auch in der Low-Dose Gruppe signifikant höhere Werte gemessen als in der Placebo Gruppe. Danach bestanden zwischen den drei Gruppen keine weiteren signifikanten Unterschiede mehr.

3.7 Shivering Score

Die postoperative Evaluation des Shivering Scores ergab keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Dies gilt ebenso für die Gesamtauswertung der Multicenter-Studie.

3.8 Nausea, Vomitus, Pruritus

Postoperative Übelkeit trat während der Evaluation nur bei einem einzigen Patienten in den Intervallen 30 Minuten und 2-6 Stunden nach Ankunft im Aufwachraum auf. Vomitus wurde bei keinem der Patienten beobachtet. Pruritus wurde bei einem Patienten über die gesamte Dauer der postoperativen Evaluation beschrieben. Die Ergebnisse aus der Gesamtauswertung der Multicenter-Studie zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

4. Diskussion

Weltweit müssen sich Millionen Menschen mit KHK einem nichtkardialen operativen Eingriff unterziehen. Etwa 5-15% dieser Patienten erleiden dabei schwerwiegende kardiale Komplikationen <Zaugg M 2000>. Nach Mangano ist die koronare Herzkrankheit die häufigste Ursache perioperativer kardialer Morbidität. Er zeigte 1990 in einer prospektiven Studie, dass frühe postoperative Myokardischämien ungefähr doppelt so häufig sind wie prä- oder intraoperative Myokardischämien <Mangano DT 1990>. Myokardischämien in der perioperativen Phase gefährden Patienten nicht nur direkt, sondern können sich auch langfristig auf das Outcome auswirken. So können kardiale Komplikationen wie instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod mit einer fast 10-fach größeren Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten zwei Jahre nach einer Operation auftreten <Mangano DT 1990>. Die postoperative Myokardischämie steht praktisch immer im Zusammenhang mit einer erhöhten Herzfrequenz, so dass es besonders in dieser Phase gilt, stressbedingte Tachykardien zu vermeiden <Zaugg M 2000>. Dazu gehört neben der prophylaktischen Sympathikusblockade, dem Vermeiden hämodynamischer Abnormitäten und einer ausgeglichenen Volumen-, und Elektolytsubstitution, auch eine optimale Schmerztherapie. Eine optimale perioperative Schmerztherapie vermag den Sympathikotonus zu senken und damit sowohl den Schweregrad als auch die Häufigkeit postoperativer Ischämien zu reduzieren <Zaugg M 2000>. Auch die 9 gefäßchirurgischen Patienten der vorliegenden Untersuchung zeigten die beschriebenen kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonus (5/9; 55,6%) und koronare Herzkrankheit (4/9; 44,4%).

4.1. Stellenwert der vorliegenden Untersuchung

Die analgetische Potenz gehört zum typischen Wirkungsprofil aller α_2 -Adrenozeptoragonisten. Dexmedetomidin hat bereits in vielen Studien seine analgetische Potenz unter Beweis gestellt <Asano et al. 2000; Aho et al. 1991; Arain SR et al. 2004; Herr DL et al. 2003; Venn et al. 1999; Jalonen et al. 1997;

Scheinin H et al. 1993; Scheinin B et al. 1992>. Scheinin verabreichte eine Stunde vor Operationsbeginn $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ Dexmedetomidin intramuskulär zur Prämedikation und sah eine Reduktion des intraoperativen Fentanylbedarfs um bis zu 60% <Scheinin H et al. 1993>. Auch nach einer Einzeldosis von $0,6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ intravenös zu Narkosebeginn zeigte sich eine deutliche Einsparung des intraoperativen Fentanylbedarfs. Auch postoperativ hatten die Patienten einen geringeren Opioidbedarf als die Placebo-Gruppe <Scheinin B et al. 1992>. Aho et al. beschreiben in einer Studie 1991 nach $0,2$ bzw. $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ Dexmedetomidin intravenös zur postoperativen Schmerztherapie einen verminderten Opioidbedarf <Aho et al. 1991>. In allen drei Studien wurden ASA I und II Patienten untersucht. In der vorliegenden Untersuchung wurde der α_2 -Adrenozeptoragonist Dexmedetomidin in zwei unterschiedlichen Dosierungen perioperativ bei gefäßchirurgischen Patienten verabreicht. Ähnliche Studien zur kontinuierlichen intra-, bzw. perioperativen Gabe von Dexmedetomidin liegen vor, unterscheiden sich aber in wesentlichen Parametern wie Art des Patientenkollektives und Höhe der verabreichten Dosis voneinander. Bereits 1992 berichteten Aho et al. über Dexmedetomidin-Infusionen in Höhe von $0,36$, $0,51$, $0,60$ und $0,81 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ bei gesunden Frauen während abdomineller Hysterektomie. Nach einem Initialbolus von $10,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ über 10 Minuten und anschließender Infusion von $0,6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ senkten sie den Bedarf inhalativer Anästhetika um 90% <Aho et al. 1992>. Talke führte 1995 erstmalig eine Studie an koronarkranken gefäßchirurgischen Patienten durch. Er verabreichte Dexmedetomidin perioperativ kontinuierlich in einer Dosis, so dass Plasmaspiegel von $0,15 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, $0,30 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ bzw. $0,45 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ erreicht wurden. Postoperativ bestand keine Reduktion des Morphinbedarfes <Talke et al. 1995>. 1997 dokumentierten Jalonen et al. bei koronarkranken Patienten, die aorto-koronare Bypässe erhielten, eine signifikante Abnahme des Fentanylbedarfs nach kontinuierlicher intraoperativer Infusion von Dexmedetomidin. Sie benutzten dabei eine Dosierung von $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ in der 30-minütigen Aufsättigungsphase vor Einleitung und führten danach die Infusion mit $0,42 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ bis zum OP-Ende fort. Der postoperative Opioidbedarf war allerdings nicht geringer. Venn konnte 1999 bei Patienten nach kardialen-, oder allgemeinchirurgischen Eingriffen den postoperativen Morphinbedarf auf 50% senken. Er verabreichte Dexmedetomidin postoperativ nach einer 10-minütigen Aufsättigungsphase mit $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ für weitere 6 Stunden mit einer

Erhaltungsdosis von $0,2 - 0,7 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ <Venn et al. 1999>. Talke et al. haben 2000 wiederum bei gefäßchirurgischen Eingriffen Dexmedetomidin kontinuierlich von Beginn der Narkoseeinleitung bis 48 Stunden postoperativ infundiert, so dass Plasmaspiegel von $0,32-0,35 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ intraoperativ und $0,18-0,34 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ postoperativ erreicht wurden. Postoperativ zeigte sich kein Unterschied im Morphinbedarf <Talke et al. 2000>.

In der vorliegenden Studie wurde bei den Patienten nach der 10-minütigen Aufsättigungsphase mit $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ bzw. $6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ die kontinuierliche Infusion mit einer Dosierung von $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ bzw., $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ bis 2 Stunden postoperativ fortgesetzt, so dass ein Plasmaspiegel von $0,3 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ bzw. $0,6 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ erreicht wurde.

4.2. Analgesie

4.2.1. Fentanylbedarf

Die Patienten der High-Dose Gruppe benötigten intraoperativ weniger Fentanyl als die Patienten der Low-Dose-, und der Placebo Gruppe. Während in der Low-Dose-, und der Placebo Gruppe $7,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ Fentanyl für eine suffiziente Analgesie benötigt wurden, waren es in der High-Dose Gruppe nur $4,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. Dass dieses Ergebnis lediglich eine Tendenz für die analgetische Potenz von Dexmedetomidin aufzeigt, liegt zum einen sicherlich an der niedrigen Fallzahl. Zum anderen deuten die Ergebnisse von Aho et al. und Venn et al. an, dass für einen größeren Einspareffekt an Opioiden höhere Dexmedetomidindosierungen notwendig sind <Aho et al. 1992; Venn et al. 1999>. Allerdings unterscheiden sich die Studien in einem weiteren wesentlichen Punkt voneinander. Die Konzentration von Lachgas im Lachgas-Sauerstoff-Gemisch zur Aufrechterhaltung der Narkose war nur in einem sehr groben Rahmen vorgegeben (bis 70% in Sauerstoff). Im Gegensatz dazu verzichteten Jalonen et al. in ihrer Studie ganz auf Lachgas <Jalonen et al. 1997>. Aho et al. benutzten in ihrer Studie eine festgeschriebene Lachgaskonzentration von 70% in Sauerstoff <Aho et al. 1992>. Es wird vermutet, dass Lachgas unter anderem die Opioidrezeptoren über Freisetzung endogener Liganden im periaquäductalen Grau aktiviert <Fang et al. 1997; Guo et al. 1999>.

Die freigesetzten Opioidpeptide stimulieren absteigende noradrenerge Bahnen, wodurch über Noradrenalin mit Wirkung an α_2 -Adrenozeptoren am dorsalen Hinterhorn die nozizeptive Verarbeitung moduliert wird <Maze M, Fujinaga M 2000; Zhang CH et al. 1999>. Zurzeit sind drei α_2 -Adrenozeptorsubtypen beim Menschen beschrieben worden (α_2 -A, α_2 -B, α_2 -C). Guo et al. zeigten 1999 in ihrer Studie, dass Lachgas seine analgetische Wirkung über die Adrenozeptorsubtypen α_2 -B, und α_2 -C vermittelt. 20-25% Lachgas in Sauerstoff bedeuten dabei ein Morphinäquivalent von 15 mg <Chapman et al. 1943>. Außerdem ist unter Lachgasgabe eine Toleranzentwicklung beschrieben worden. In einer Studie wird ein rasches Ansteigen der antinozizeptiven Wirkung von Lachgas beschrieben mit einem Maximum nach 20-30 Minuten und einem kompletten Sistieren nach 150 Minuten <Ruprecht J et al. 1985>.

4.2.2. Morphinbedarf

Postoperativ dokumentierten wir eine dosisabhängige Abnahme des Morphinbedarfes nach Dexmedetomidin. Der Morphinverbrauch, gemessen in den ersten 6 Stunden postoperativ, nahm von 10 mg in der Placebo Gruppe auf 4 mg in der Low-Dose Gruppe und auf 0,6 mg in der High-Dose Gruppe ab. Dieses Ergebnis wurde in der Gesamtauswertung der Multicenter-Studie nicht bestätigt. Eine Erklärung hierfür könnte in der Tatsache liegen, dass einige Patienten der anderen Studienzentren in den ersten postoperativen Stunden außer Morphin via PCA-Pumpe andere Schmerzmittel erhalten haben. Abweichend vom Studienprotokoll wurde die zusätzliche Schmerzmedikation nicht in ein Morphinäquivalent umgerechnet. Unser Patientenkollektiv hat in den ersten 6 postoperativen Stunden ausschließlich Morphin erhalten.

Talke et al. haben weder in einer Studie im Jahr 1995, in der Plasmakonzentrationen von 0,15, 0,3, bzw. 0,45 ng·ml⁻¹ angestrebt wurden, noch in einer Studie im Jahr 2000, in der postoperative Plasmakonzentrationen von 0,18-0,34 ng·ml⁻¹ erreicht wurden, eine Reduktion des postoperativen Morphinbedarfes beobachtet <Talke et al. 1995; Talke et al. 2000>. Das entspricht geringfügig höheren Plasmakonzentrationen als in unserer Low-Dose Gruppe,

bzw. niedrigeren Plasmakonzentrationen als in unserer High-Dose Gruppe. Nach den Beobachtungen von Venn et al., die den postoperativen Morphinbedarf auf 50% senken konnten, sind höhere Dosierungen notwendig <Venn et al. 1999>.

Im Gegensatz dazu haben Erkola et al. keine Abnahme des postoperativen Schmerzmittelbedarfs festgestellt <Erkola et al. 1994>. Allerdings haben ihre Patientinnen Dexmedetomidin bereits als Prämedikation ca. 1 Stunde vor Einleitung erhalten, so dass die Wirkung bei einer Eliminationshalbwertszeit von 2 Stunden nach einer abdominalen Hysterektomie bereits abgeklungen sein dürfte. Dies wird unterstützt durch die Studie von Goyagi et al., die bei annähernd gleichem Versuchsaufbau nach Prämedikation mit Clonidin (Eliminationshalbwertszeit 8,5 Stunden) noch eine Abnahme des postoperativen Morphinbedarfs beobachteten <Goyagi et al. 1999>.

Die Auswertung des Pain-Scores ergab nur einen minimal höheren Pain-Score in der Placebo Gruppe für die ersten 2 Stunden postoperativ im Vergleich zur Low-Dose-, und High-Dose Gruppe. Allerdings ergab die Auswertung des Pain Relief Scores als Ausdruck der Zufriedenheit mit der Schmerztherapie einen erhöhten Score in der Placebo Gruppe verglichen zur High-Dose-, bzw. Low-Dose Gruppe. Auch wenn also keine analgetische Wirkung allein durch den Pain Score dargestellt wurde, so konnte doch eine Abnahme des Morphinbedarfs und ein tendenziell höherer Zufriedenheitsgrad mit der Schmerztherapie festgehalten werden.

4.3. Sedierung

In mehreren Studien wurde die sedierende Wirkung von Dexmedetomidin bereits beschrieben <Aantaa et al. 1990; Angst MS et al. 2004; Belleville et al. 1992; Hall et al. 2000; Herr DL et al. 2003; Hunter et al.1997; Koroglu et al. 2005; Nichols DP et al. 2005; Rabin et al. 1996>. Auch wir beobachteten einen erhöhten Sedation Score in den Intervallen 30 min, 1 Stunde, und 1,5 Stunden nach Ankunft im Aufwachraum in der High-Dose-, verglichen zur Placebo Gruppe. Bei einer in den unterschiedlichen Gruppen annähernd gleichen Dauer vom Ende der Operation

bis Ankunft im Aufwachraum (High-Dose Gruppe 22,6 min, Low-Dose und Placebo Gruppe 23,6 min), wurde in allen drei Gruppen einige Minuten nach dem 1,5 Stunden Intervall nach Ankunft im Aufwachraum die Infusion der Testsubstanz beendet (entspricht 2 Stunden postoperativ). Der Ramsay Sedation Score ergab nur vor Beginn der Einleitung einen Anstieg in der High- und Low-Dose Gruppe gegenüber der Placebo Gruppe. Obwohl die Patienten der High-Dose Gruppe einen höheren Sedierungsgrad angaben, waren alle Patienten nach Ankunft im Aufwachraum durchgehend leicht erweckbar und reagierten auf Aufforderungen. Dies geht konform mit den Ergebnissen von Venn et al.. Sie dokumentierten einen um 80% niedrigeren Midazolambedarf in der Dexmedetomidin-Gruppe zur suffizienten Sedierung. Daneben blieben die Patienten leichter erweckbar als nach Midazolam <Venn et al. 1999>. Auch Talke et al. stellten in ihrer Untersuchung 1995 einen höheren Sedierungsgrad bei leicht erweckbaren Patienten nach Dexmedetomidin dar. Der sedierende Effekt war am 2. postoperativen Tag unter laufender Dexmedetomidininfusion nicht mehr nachweisbar <Talke et al. 1995>. Das bestätigt die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen die einen Gewöhnungseffekt für Dexmedetomidin beschrieben haben <Rabin et al. 1996; Reid et al. 1994>. Die Sedierung ist zwar bei Anwendung von Dexmedetomidin im ambulanten Bereich unerwünscht, bei kardialen Risikopatienten auf der Intensivstation ist eine Stressabschirmung durch eine Sedierung aber positiv zu bewerten. Trotz der tieferen Sedierung in der High-Dose Gruppe gegenüber der Placebo Gruppe bis zum 1,5 Stunden Intervall nach Ankunft im Aufwachraum, konnten alle Patienten postoperativ prompt extubiert werden. Pulmonale Nebenwirkungen sind in keiner der Gruppen aufgetreten.

4.4. Nausea, Vomitus, Pruritus, Shivering

Trotz vieler Studien die den opioidsparenden Effekt von Dexmedetomidin untersucht haben, gibt es bisher nur sehr wenige Untersuchungen über die gleichzeitige Reduktion opioidassoziierter Nebenwirkungen. Sowohl Erkola et al. beobachteten nach Prämedikation mit Dexmedetomidin eine Abnahme postoperativen Shiverings <Erkola O et al. 1994>, als auch Jalonen et al., die in ihrer Studie 1997 Dexmedetomidin kontinuierlich intraoperativ infundierten. Aantaa

et al. dokumentierten 1990 eine Reduktion von Übelkeit bei den Patientinnen der Dexmedetomidin-Gruppe, die weniger Thiopental benötigten, als bei den Patientinnen der Placebo Gruppe. Ein antiemetischer Effekt von Dexmedetomidin wurde nicht ausgeschlossen. Dagegen dokumentierten Venn et al. sogar eine Zunahme von Nausea und Vomitus <Venn et al. 1999>.

In der vorliegenden Untersuchung wurden trotz perioperativer Reduktion des Fentanyl- und Morphinbedarfs keine Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen wie Pruritus, Nausea, Vomitus oder Shivering beobachtet. Postoperative Übelkeit trat während der Evaluation nur bei einem einzigen Patienten der High-Dose Gruppe in den Intervallen 30 Minuten und 2-6 Stunden nach Ankunft im Aufwachraum auf. Pruritus wurde bei einem Patienten der High-Dose Gruppe über die gesamte Dauer der postoperativen Evaluation beschrieben. Weitere Untersuchungen mit größerem Patientenkollektiv sind hier sicherlich notwendig.

4.5. Komplikationen

Schwerwiegende Komplikationen traten insgesamt bei zwei Patienten auf. Ein Patient der High-Dose Gruppe entwickelte am 2. postoperativen Tag eine venöse Thrombose des linken Beines, die mit Heparin behandelt wurde. Ein anderer Patient der Placebo Gruppe erlitt am 1. postoperativen Tag eine arterielle Minderperfusion des rechten Fußes, die auf die Behandlung mit Alprastadil nicht ansprach und eine Unterschenkelamputation nach sich zog. Beide Ereignisse wurden nicht im Zusammenhang mit Dexmedetomidin gewertet.

4.6. Schlussfolgerungen

Mit Dexmedetomidin steht ein potentes Medikament zur Reduktion des perioperativen Opioidverbrauches zur Verfügung.

Abhängig von der Dosierung lassen sich sowohl der intraoperative Fentanyl-, als auch der postoperative Morphinbedarf senken.

Dieser Effekt hat positive Auswirkungen auf die postoperative Phase, denn mit Reduktion der Opioidmenge minimieren sich gleichzeitig auch die typischen postanästhetischen Nebenwirkungen wie Atemdepression und Sedierung. Kardiovaskuläre Risikopatienten sind gerade in der frühen postoperativen Phase gefährdet, Komplikationen wie Myokardischämien und Herzrhythmusstörungen zu erleiden. Eine zusätzliche Atemdepression erhöht diese Gefahr. Dexmedetomidin hat zwar sedierende und analgetische Eigenschaften, führt aber postoperativ nicht zur Atemdepression.

Die beobachtete Sedierung war abhängig von der Dosierung. Im Sinne einer postoperativen Abschirmung ist dies als positiver Nebeneffekt zu werten. Eine Reduktion anderer Morphin-assoziiierter Nebenwirkungen wie Pruritus, Vomitus, Nausea oder Shivering konnte nicht beobachtet werden. Trotzdem waren die Patientin, die Dexmedetomidin erhielten, zufriedener mit der Schmerzmedikation, als die Patienten der Placebo-Gruppe.

Zur Bestätigung der in dieser Studie gemachten Beobachtungen und zur Detektion von kleinen Unterschieden zwischen den Gruppen sollten Studien mit einer größeren Patientenzahl durchgeführt werden. Wünschenswert wären zudem Studien ohne Lachgas sowie intraoperativer EEG-Überwachung zur Objektivierung der Narkosetiefe.

5. Zusammenfassung

Dexmedetomidin wirkt wie Opiode an spinalen und cerebralen α_2 -Adrenozeptoren.

Bei neun Patienten, die sich einem peripheren Gefäßeingriff unterzogen, wurde randomisiert entweder Dexmedetomidin in zwei Dosierungen oder Placebo perioperativ eingesetzt.

Additiv erhielten sie Fentanyl intraoperativ bzw. Morphin zur postoperativen Schmerztherapie.

Die Effektivität wurde anhand der zusätzlich benötigten Opioiddosen und eines Schmerzscore beurteilt.

Die Patienten der High-Dose Gruppe benötigten intraoperativ weniger Fentanyl und weniger Morphin postoperativ als die Vergleichsgruppen. Die Patienten der Low-Dose Gruppe dagegen benötigten genauso viel Fentanyl intraoperativ aber postoperativ ebenfalls weniger Morphin als die Placebo Gruppe.

Die Patienten der Dexmedetomidin Gruppen waren insgesamt zufriedener mit ihrer Schmerzmedikation.

Als Nebenwirkung trat in der High-Dose Gruppe ein erhöhter Sedation-Score im Vergleich zur Placebo Gruppe auf. Eine Abnahme opioidassoziierter Nebenwirkungen nach Dexmedetomidin konnte nicht beobachtet werden.

Die perioperative kontinuierliche intravenöse Dexmedetomidin Infusion hat sich als effektiv in der Einsparung von Opioiden erwiesen.

6. Literaturverzeichnis

1. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M et al.: Dexmedetomidine an alpha-2-adrenoceptor agonist reduces anesthetic requirements for patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1990; 73:230-5
2. Aantaa et al.: Dexmedetomidine premedication for minor gynecological surgery. *Anesth Analg* 1990; 70:407-412
3. Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K: Dexmedetomidine Infusion for Maintenance of Anesthesia in Patients Undergoing Abdominal Hysterectomy. *Anesth Analg* 1992; 75:940-6
4. Aho M, Erkola O, Scheinin H, Lethinen A-M, Korttila KT: Effect of Intravenously Administered Dexmedetomidine on Pain After Laparoscopic Tubal Ligation. *Anesth Analg* 1991; 73:112-8
5. Angst MS, Ramaswamy B et al.: Comparative Analgesic and mental Effects of Increasing Plasmaconcentration of Dexmedetomidine and Alfentanil in Humans. *Anesthesiology* 2004; 101:744-52
6. Arain SR; Ruehlow RM, Uhrich TD, et al.: The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg*, 2004; 98:153-8
7. Asano T, Dohi S, Ohta S, Shimonaka H, Iida H: Antinociception by Epidural and Systemic alpha-2-Agonists and Their Binding Affinity in Rat Spinal Cord and Brain. *Anesth Analg* 2000; 90:400-7
8. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M: Effects of intravenous dexmedetomidine in humans I. Sedation, ventilation and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992; 77:1125-33

9. Bernard JM, Bourelli B, Hommeril JL, Pinaud M: Effects of oral clonidine premedication and postoperative i.v. infusion on haemodynamic and adrenergic response during recovery from anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35:54-9
10. Bloor BC, Flacke WE: Reduction of halothane anesthetic requirements by clonidine, an alpha-2-adrenergic agonist. *Anesth Analg* 1982; 61:741-5
11. Buerkle H, Yaksh T L: Pharmacological evidence for different alpha-2-adrenergic receptor sites mediating analgesia and sedation in the rat. *Br J Anaesth* 1998; 81:208-215
12. Chapman WP, Arrowood JG, Beecher HK: The analgesic effects of low concentrations of nitrous oxide compared in man with morphine sulphate. *J Clin Invest* 1943; 22:871-5
13. Coughlan MG, Lee JG, Bosnjak ZJ et al.: Direct coronary and cerebral vascular responses to dexmedetomidine. Significance of endogenous nitric oxide synthesis. *Anesthesiology* 1992, 77:998-1006
14. Cunningham FE, Baugham VL, Tonkovich L et al.: Pharmacokinetics of dexmedetomidine in patients with hepatic failure (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 1999, 65:128
15. Delaunay L, Bonnet F, Duvaldestin P: Clonidine decreases postoperative oxygen consumption in patients recovering from general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991; 67:397-401
16. Doak GJ, Duke PC: Oral clonidine premedication attenuates the haemodynamic effects associated with ketamine anaesthetic induction in humans. *Can J Anaesth* 1993; 40:612-18
17. Dorman BH, Zucker JR, Verrier ED, Gartman DM, Slachman FN: Clonidine improves perioperative myocardial ischemia, reduces anesthetic requirement, and

alters hemodynamic parameters in patients undergoing coronary bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7:386-95

18. Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL: The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78:813-820

19. Erkola O, Korttila K, Aho M et al.: Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anaesth Analg* 1994; 79:646-53

20. Fang F, Guo TZ, Davies MF, Maze M: Opiate receptors in the periaqueductal gray mediate analgesic effect of nitrous oxide in rats. *Eur J Pharmacol* 1997; 336:137-41

21. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, Wong D, Dazza S, Stead SW, Laks H: Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1987; 67:909-17

22. Flacke JW, Flacke WE: The use of alpha-2-adrenergic agonists during general anaesthesia. *Anaesth Pharm Rev* 1993; 1:268-83

23. Gebhart GF, Sandkühler J, Thalhammer JG, Zimmermann M: Inhibition in spinal cord of nociceptive information by electrical stimulation and morphine microinjection at identical sites in midbrain of the cat. *J Neurophysiol* 1984; 51:75-89

24. Ghignone M, Quintin L, Duke PC, Kehler CH, Calvillo O: Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64:36-42

25. Gross F: Central alpha-adrenoceptors in cardiovascular regulation. *Chest* 1983; Suppl.83:293

26. Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T: Oral Clonidin Premedication Enhances Postoperative Analgesia by Epidural Morphine. *Anesth Analg* 1999; 89:1487-91
27. Guo TZ, Davies MF, Kingery WS, Patterson AJ, Limbird LE, Maze M: Nitrous oxide produces Antinociceptive Response via alpha-2b-, and/or alpha-2c-Adrenoceptor Subtypes in the Mice. *Anesthesiology* 1999; 90:470-6
28. Guo T-Z, Jiang J-Y, Buttermann AE, Maze M: Dexmedetomidine Injection into the Locus Ceruleus Produces Antinociception. *Anesthesiology* 1996; 84:873-81
29. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ: Sedative, Amnestic, and Analgesic Properties of Small-Dose Dexmedetomidine Infusions. *Anesth Analg* 2000; 90:699-705
30. Herr DL, Sum-Ping J, England M: ICU Sedation After coronary Bypass Graft Surgery: Dexmedetomidine-Based versus Propofol-Based Sedation Regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17:576-84
31. Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR et al.: Assessment of the role of Alpha-2-Adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharm* 1997; 122:1339-1344
32. Jaakola M-L, Ali-Melkkila T, Kanto J et al.: Dexmedetomidine reduces intraocular pressure, intubation responses, and anesthetic requirements in patients undergoing ophthalmic surgery. *Br J Anaesth* 1992; 68:570-5
33. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkilä H, Perttilä J, Salmenperä M, Valtonen M, Aantaa R, Kallio A: Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997; 86:331-345
34. Joris J, Banache M, Bonnet F, Sessler DI, Lamy M: Clonidine and ketanserin both are effective treatment for postanesthetic shivering. *Anesthesiology* 1993; 79:532-9

35. Kaukinen S, Pyykkö K: Potentiation of halothane anaesthesia by clonidine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1979; 23:107-11
36. Kent M, Thomsen B, Cicala R: Clonidine decreases ischemic events during coronary artery surgery. *Anesthesiology* 1990; 73:A129
37. Koroglu A, Demirbilek S, Teksan H et al.: Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. *Br J Anaesth* 2005; 11:S0007-0912
38. Lakhani PP, MacMillan LB, Guo TZ, McCool BA, Lovinger DM, Maze M, Limbird LE. Substitution of a mutant alpha-2a-adrenergic receptor via „hit and run“ gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:9950-5
39. Mangano DT: Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72:153-84
40. Maze M, Fujinaga M: Recent advances in understanding the actions and toxicity of nitrous oxide in humans. *Anaesthesia* 2000; 55:311-4
41. McCallum JB, Boban N, Hogan Q, Schmeling WT, Kampine JP, Bosnjak ZJ: The mechanism of alpha-2-adrenergic inhibition of sympathetic ganglionic transmission. *Anesth Analg* 1998; 87:503-10
42. Mizobe T, Maghsoudi K, Sitwala K, Tianzhi G, Ou J, Maze M: Antisense technology reveals the alpha-2a adrenoceptor to be the subtype mediating the hypnotic response to the highly selective agonist, dexmedetomidine, in the locus coeruleus of the rat. *J Clin Invest* 1996; 98:1076-80
43. Nichols DP, Berkenbosch JW, Tobias JD: Rescue sedation with dexmedetomidine for diagnostic imaging: a preliminary report. *Paediatr Anaesth* 2005; 15:199-203

44. Quintin L, Bonnet F, Macquin I, Szekely B, Becquemin JP, Ghignone M: Aortic surgery: Effect of clonidin on intraoperative catecholaminergic and circulatory stability. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34:132-7
45. Quintin L, Cicala R, Kent M, Thomsen B: Effect of clonidine on myocardial ischaemia: A double-blind pilot trial (letter). *Can J Anaesth* 1993; 40:85-6
46. Quintin L, Viale JP, Annat G, Hoen JP, Butin E, Cottet-Emard JM, Levron JC, Busserly D, Motin J: Oxygen uptake after major abdominal surgery: effect of clonidine. *Anesthesiology* 1991; 74:236-41
47. Rabin BC, B.A., Reid K, Guo T-Z, M.D., Gzstafsson E, M.D., Zhang C, M.D., Maze M, M.B.Ch.B.: Sympatholytic and minimum Anesthetic Concentration-Sparing Responses are Preserved in Rats Rendered tolerant to the Hypnotic and Analgesic Action of Dexmedetomidine, a selective alpha-2 Agonist. *Anesthesiology* 1996; 85:565-73
48. Ramsay MA, Luterman DL: Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology* 2004; 101:787-90
49. Reid et al.: Chronic administration of alpha 2 adrenergic agonists desensitizes rats to the anesthetic effects of dexmedetomidine. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 47:171-175
50. Ruprecht J, Dworacek B, Bonke B et al.: Tolerance to nitrous oxide in volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29:635-638
51. Savola J-M, Virtanen R: Central alpha-2-adrenoceptors are highly stereoselective for dexmedetomidine, the dextro enantiomer of medetomidine. *Eur J Pharmacol* 1991; 195:193-9
52. Scheinin B et al.: Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and preoperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68:126-131

53. Scheinin H et al.: Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 78:1065-75
54. Striebel HW, Koenigs D, Heil TH: Clonidin-Stellenwert in der Anästhesie. *Anaesthesist* 1992; 42:131-141
55. Talke PO, Mangano DT: Alpha-2-adrenergic agonists and peri-operative ischaemia. *Anaesth Pharm Rev* 1993; 1:310-15
56. Talke PO, Mangano DT, Li J et al.: Effect of dexmedetomidine on myocardial ischemia in vascular surgery patients: a safety and dose escalation study. *Anesthesiology* 1993; 79:A60
57. Talke P, Li J, Jain U, Leung J, Drasner K, Hollenberg M, Mangano DT: Effects of Perioperative Dexmedetomidine Infusion in Patients Undergoing Vascular Surgery. *Anesthesiology* 1995; 82:620-633
58. Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A et al.: The Hemodynamic and Adrenergic Effects of Perioperative Dexmedetomidine Infusion after Vascular Surgery. *Anesth Analg* 2000; 90:834-9
59. Takada K, Clark DJ, Davies MF, Tonner PH, Krause TKW, Bertaccini E, Maze M: Meperidine Exerts Agonist Activity at the Alpha-2B-Adrenoceptor Subtype. *Anesthesiology* 2002; 96:1420-1426
60. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, Vedio A, Singer M, Feneck R, Treacher D, Willatts SM, Grounds RM: Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999; 54:1136-1142
61. Willer JC, Roby A, Le Bars D: Psychophysiological and electrophysiological approaches to the pain - relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain* 1984; 107:1095-1112

62. Yeung JC, Yaksh TL, Rudy TA: Concurrent mapping of brain sites for sensitivity to the direct application of morphin and focal electrical stimulation in the production of antinociception in the rat. *Pain* 1977; 4:23-40

63. Zhang CH, Davies F, Guo TZ, Maze M: The analgesic effect of nitrous oxide is dependent on the release of Norepinephrine in the dorsal horn of the spinal cord. *Anesthesiology* 1999; 91:1401-407

64. Zaugg M: Kardioprotektion in der perioperativen Phase bei nichtkardialen Eingriffen. *Anesthesist* 2000; 49:570-585

7. Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. J. Schulte am Esch für die freundliche Überlassung des Themas und bei Herrn Prof. Dr. H. Bause für die Möglichkeit, die Untersuchung in seiner Abteilung durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. P. Tonner und Herrn Prof. Dr. J. Scholz danke ich herzlich für die Betreuung der Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern des AK Altona in Hamburg, die an der Studie direkt und indirekt beteiligt waren.

Herzlicher Dank gilt auch Herrn Dr. K.J. Slama für die Zeit die er mir zur Verfügung gestellt hat und nicht zuletzt für die Beharrlichkeit mit der er mich an die Beendigung dieser Arbeit erinnert hat.

Ganz besonders danke ich meinem Ehemann Herrn Holger Mewes für die Hilfe bei allen kleinen und großen Computerkatastrophen und für die Unterstützung bei der Bewältigung dieser Arbeit.

Außerdem bedanke ich mich herzlichst bei meinem Vater Alo Brackebusch und meinem Onkel Herrn Dr. Dr. Hans-Dieter Brackebusch, die sich nun bestens in den Bibliotheken der Uniklinik Kiel auskennen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. Leonie Kindermann, die sich mit ihrer zeitgleichen Dissertation als hervorragender Kummerkasten bewährt hat und immer einen konstruktiven Ratschlag parat hatte.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Mewes
Vorname: Wibke
Geburtsdatum: 09.06.1971
Geburtsort: Hamburg
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder (3 Jahre und 1 Jahr)
Anschrift: Im Winkel 5
21635 Jork
Nationalität: deutsch

Schulbildung

1978-1991 Grundschrift und Gymnasium
Buxtehude
1991 Erlangung der Hochschulreife

Studium

4/1992-5/1999 Studium der Humanmedizin an der Universität
Hamburg
5/1999 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Hamburg

Berufliche Tätigkeit

9/1999-3/2001 Ärztin im Praktikum in der Klinik für Anästhesie und
operative Intensivmedizin des Vivantes Klinikum
Spandau in Berlin
15.3.2001 Approbation als Ärztin
3/2001-6/2003 Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesie und
operative Intensivmedizin des Vivantes Klinikum
Spandau in Berlin
6/2003-12/2006 Mutterschutzfrist und Elternzeit
5/2004-3/2005 Teilzeitarbeit während der Elternzeit in der Klinik für
Anästhesie und operativer Intensivmedizin des Vivantes
Klinikum Spandau in Berlin

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht an einen Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.