Aus der Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Allgemeines Krankenhaus Altona, Hamburg-Othmarschen
Ltd. Arzt: Prof. Dr. H. Bause

Zum Einfluß von Dexmedetomidin auf die Hämodynamik und Analgesie bei Allgemeinanästhesien in der Gefäßchirurgie

Dissertation
zur Erlangung eines Doktors der Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von
Hannelore Vogt
aus
Hamburg

Hamburg 2001

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am : 7. Aug. 2001

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Dekan : Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß

Referent : Prof. Dr. H. Bause

Korreferent : Prof. Dr. J. Schulte am Esch

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Inhaltsverzeichnis 2
1 Einleitung 4
1.1 Kardiovaskuläre Risikopatienten 4
1.2 Anästhesieverfahren 5
1.3 Adjuvante perioperative Medikation 6
1.4 α2-Agonisten 8
1.5 Dexmedetomidin 10
1.5.1 Sympatholytische und kardiovaskuläre Effekte 11
1.5.2 Anästhetikaeinsparende Effekte 12
1.5.3 Analgetische Effekte 12
1.5.4 Sedative und anxiolytische Effekte 13
1.5.5 Andere Effekte 13
1.5.6 Nebenwirkungen 13
1.5.7 Fragestellung 14
2 Material und Methoden 15
2.1 Kriterien 15
2.2 Demographische Daten 16
2.3 Studiendesign 19
2.3.1 Präoperatives Vorgehen 20
2.3.2 Narkoseeinleitung und intraoperative Narkoseführung 20
2.3.3 Narkoseausleitung und postoperative Phase 23
2.3.4 Laboruntersuchungen 24
2.4 Kritik der Methoden 24
2.5 Auswertungen 25
2.5.1 Toleranzbereiche 25
2.5.2 Statistik 26
3 Ergebnisse 27
3.1 Demographische Daten 27
3.2 Klinische Daten 27
3.3 Intraoperative Daten 29

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

3.3.1 Herzfrequenz 31
3.3.2 Systolischer Blutdruck 33
3.3.3 Diastolischer Blutdruck 35
3.3.4 Mittlerer arterieller Blutdruck 36
3.3.5 Fentanyl – Verbrauch 37
3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse 38
3.4.1 Einfluß auf die Hämodynamik 38
3.4.2 Analgetische Potenz 39
4 Diskussion 40
4.1 Perioperative kardiale Morbidität 40
4.2 Hämodynamische Parameter 42
4.2.1 Intraoperativer Hypertonus 42
4.2.2 Intraoperative Hypotonie 43
4.2.3 Intraoperative Tachykardie 43
4.2.4 Intraoperative Bradykardie 44
4.3 Stellenwert der vorliegenden Untersuchung 44
4.3.1 Herzfrequenz 45
4.3.2 Blutdruck 48
4.3.3 Fentanylverbrauch 51
4.4 Schlußfolgerungen 52
5 Zusammenfassung 56
6 Tabellen und Graphiken 58
7 Literaturverzeichnis 60
8 Anlagen 73

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

1 Einleitung

1.1 Kardiovaskuläre Risikopatienten

Gestiegene Lebenserwartung der Menschen und Fortschritte in der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen konfrontieren den Anästhesisten häufig mit herzkranken Patienten. Die koronare Herzerkrankung und ihre schwerste Folge, der akute Myokardinfarkt, stellt von Morbidität und Mortalität her ein bedeutendes medizinisches Problem unserer Zeit dar und nimmt in der Todesursachenstatistik mit rund 50 % den ersten Rang ein [103]. Für Deutschland gibt es nur wenig verläßliche Zahlen, die Situation ist aber wahrscheinlich vergleichbar mit der in den USA, in denen ca. 25 % der Bevölkerung unter kardiovaskulären Erkrankungen leiden [66]. In Deutschland sterben rund 82.000 Personen im Jahr an Herz-Kreislaufkrankheiten [103]. Der akute Myokardinfarkt ist in 20.000 Fällen (11,5 %) die Todesursache, erst an zweiter Stelle der Todesursachenstatistik folgen bösartige Neubildungen [103]. Ende der 70er Jahre starben 30 % aller Herzinfarktpatienten bereits im Verlauf ihres Klinikaufenthaltes. Heute sind es dagegen nur noch zwischen 16 und 19 %. Verantwortlich für diese positive Entwicklung ist der zunehmende Einsatz aggressiver Akutmaßnahmen zur Reperfusion, wobei rund 40 % aller Infarktpatienten derzeit lysiert werden.

Insgesamt wurde in den letzten Jahren speziell in der Gefäßchirurgie eine Zunahme großer chirurgischer Eingriffe bei Patienten mit hohem Narkose- und Operationsrisiko beobachtet. Das heißt es werden pro Jahr ca. 2-3 Millionen nichtherzchirurgische Operationen an kardialen Risikopatienten vorgenommen [68]. Heute weist jeder zweite zu anästhesierende Patient, abgesehen von dem zu operierenden Leiden, wenigstens eine oder mehrere relevante Störungen des Gesundheitszustandes auf [66]. 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. Diese Tendenz wurde schon in der Studie des Baltimore Anesthesia Study Committee sichtbar, denn über 50 % tödlicher, teilweise anästhesiebedingter, Komplikationen wurden postoperativ beobachtet [80]. Auch neuere Untersuchungen bestätigen dieses Ergebnis. Dabei ist das Auftreten postoperativer Komplikationen eng mit den

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Vorerkrankungen des Patienten verbunden. Das postoperative Risiko ist insbesondere erhöht bei bronchopulmonalen und kardialen Vorerkrankungen sowie einer Operationsdauer von über 120 Minuten in der Abdominalchirurgie [66]. Die kardiale Gefährdung steigt deutlich an, wenn präoperativ ein Herzinfarkt vorliegt und im perioperativen Verlauf niedrige Blutdrucke registriert werden [85]. Die perioperative Reinfarktquote wird bei diesen Patienten abhängig von der Zeit des zurückliegenden Herzinfarktes mit 1,5-17 % angegeben [43]. Es ist jedoch nach wie vor ungeklärt, aus welchen Gründen und zu welchem Zeitpunkt ein perioperativer Reinfarkt bei Fehlen einer identifizierbaren Periode niedriger Blutdrucke ausgelöst wird. Vormittag und Mitarbeiter wiesen 1975 in diesem Zusammenhang bereits auf die Bedeutung der unmittelbaren postnarkotischen Reflexaktivierung als mögliche Herzinfarktursache hin [118]. Auch in der Untersuchung von Rao und Mitarbeitern aus dem Jahr 1983 wird die Verminderung der Häufigkeit des perioperativen Herzinfarktes auf eine blutdruckstabilisierende Therapie in der intraoperativen und frühen postnarkotischen Phase zurückgeführt [85].

1.2 Anästhesieverfahren

Die Frage, ob bestimmte Anästhesieverfahren, auch unter den möglichen Regionalanästhesietechniken, die Reinfarktrate oder Ischämiehäufigkeit entscheidend beeinflussen, läßt sich heute nicht eindeutig beantworten.

Obwohl die Periduralanästhesie durch Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens und Reduktion der perioperativen adrenergen Stimulation für kardiale Risikopatienten Vorteile zu haben scheint [14], gibt es bisher keine größere Untersuchung, die eine Überlegenheit dieses Regionalanästhesieverfahrens gegenüber Allgemeinanästhesie oder Kombination beider Verfahren für diese Patientengruppe zeigt [12, 17, 31, 123]. Insbesondere lassen sich perioperative Myokardischämien und postoperative kardiale Komplikationen bei kardiovaskulären Risikopatienten durch kombinierte Periduralanästhesie und Allgemeinanästhesie nicht reduzieren [12].

In älteren und jüngeren Untersuchungen wird kein Einfluß des Allgemeinanästhesieverfahrens auf die Reinfarkthäufigkeit gesehen. Reiz und Mitarbeiter fanden zwar in ihren Untersuchungen [86, 87] bei gefäßchirurgischen

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Patienten unter Isoflurananästhesie gehäuft Zeichen eines myokardialen Sauerstoffmangels, es blieb aber unklar, ob die Ischämieinzidenz Folge der Hypotension oder des spezifischen „coronary-steal-Phänomens" von Isofluran war. Rao und Mitarbeiter [85] sahen, daß Patienten, die in Allgemeinanästhesie mit Halothan/Enfluran und Lachgas-Sauerstoff-Gemisch operiert wurden, eine geringere Reinfarktrate hatten als Patienten, die mit „high-dose" Fentanyl versorgt wurden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Untersucher [64, 101] bei koronar-chirurgischen Patienten mit hochdosierter Fentanyl/O_2- Anästhesie, bei denen sie eine auffällige Häufung akuter intraoperativer Myokardischämien fanden. In einer jüngeren großen Untersuchung von Forrest aus dem Jahr 1990 [38] wurde allerdings kein Unterschied in der perioperativen Myokardinfarktinzidenz bei mit Halothan, Enfluran, Isofluran und Fentanyl narkotisierten Patienten gefunden. Slogoff untersuchte 1989 [100] die Myokardinfarktinzidenz bei koronarchirurgischen Patienten in Abhängigkeit vom verwendeten Anästhestikum Halothan, Enfluran, Isofluran oder Sufentanil und sah in allen vier Gruppen eine perioperative Infarkthäufigkeit von jeweils ca. 4%. Wenn auch nach Slogoff das verwendete Anästhestikum das Outcome des kardialen Risikopatienten nicht beeinflußt, so kann es aber doch die Leistung des Anästhesisten sein, wie in einer Studie von 1985 [98] dargelegt wird. In zahlreichen Untersuchungen konnte der Zusammenhang von Tachykardie und intraoperativer Myokardischämie herausgestellt werden [36, 60, 62, 99]. Hier liegen entscheidende Möglichkeiten des Anästhesisten, durch Beeinflussung der Tachykardie zum Wohle des koronarkranken Patienten zu handeln.

1.3 Adjuvante perioperative Medikation

Als Alternative zur Kontrolle von Hypertonus und Herzfrequenz durch hochdosierte Opioide und Inhalationsnarkotika wird seit Jahren der Einsatz von β-Blockern herausgestellt. 1973 berichtete Prys-Roberts [82] über positive Effekte auf das intraoperative Kreislaufverhalten hypertensiver Patienten bei Anwendung von Practolol. Kardioprotektive Effekte konnten ebenso für Esmolol [25, 47, 56, 75, 84], Metoprolol [65] und Atenolol [69, 119] gezeigt werden. Mangano [69] behandelte koronarkranke Risikopatienten prä-, intra- und postoperativ mit Atenolol und fand noch nach zwei

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Jahren bei ihnen weniger kardiovaskuläre Komplikationen und eine insgesamt geringere Mortalität als bei den Nichtbehandelten.

Neben dem ersten Ziel, während der Anästhesie eine Tachykardie zu reduzieren, liegt das zweite Ziel in der Vergrößerung des Koronararterien-Kalibers. Hierzu gehört die Fortführung der präoperativen antianginösen und antihypertensiven Therapie mit Nitraten und Kalzium-Antagonisten. Nitroglyzerin allein ist jedoch nicht in der Lage Myokardischämien zu reduzieren. Coriat [24] verabreichte koronarkranken Patienten intraoperativ kontinuierlich Nitroglyzerin und sah trotzdem eine hohe Inzidenz von Myokardischämien. Lediglich in hoher Dosierung mit 1 µg/kg/Min. konnte die Inzidenz gesenkt werden, die Nebenwirkungen Hypotonie durch Reduktion des Venentonus und Reflextachykardie waren allerdings behandlungsbedürftig und stellten den positiven Effekt in Frage. Nifedipin, Verapamil, Diltiazem, Nicardipin und Isradipin reduzieren den koronaren Gefäßwiderstand, ziehen jedoch als Nachteil ebenso wie Nitroglyczerin einen Anstieg der Herzfrequenz nach sich und zeigen einen dosisabhängigen negativ inotropen Effekt sowie einen unterschiedlichen epikardialen und subendokardialen Blutfluß [76].

Schon vor dem intraoperativen Einsatz von β-Blockern, Nitroglyzerin und Kalzium-Antagonisten hat es Versuche gegeben, die extremen Stimuli während einer Narkose, Laryngoskopie und Intubation, und ihre hämodynamischen Auswirkungen zu beeinflussen. Trotz tiefer Narkose werden Hypertonus und Tachykardie in dieser Phase der Narkose gerade bei kardiovaskulären Risikopatienten beobachtet. Stoelting untersuchte 1978 und 1979 den Einfluß von Lidocain [105] und Natriumnitroprussid [106] auf das Kreislaufverhalten während Laryngoskopie und Intubation. Intravenöses und auch topisch oropharyngeal verabreichtes visköses Lidocain konnten Hypertonie und Tachykardie nicht unterdrücken. Lediglich eine laryngo-tracheale topische Anwendung von Lidocain im Rahmen einer kurzdauernden Laryngoskopie vor der Intubation konnte den mittleren arteriellen Blutdruck und die Herzfrequenz nach der Intubation reduzieren. Natrium-Nitroprussid, vor der Intubation appliziert, verursachte zwar einen geringeren Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks, konnte den Anstieg der Herzfrequenz nach Intubation jedoch nicht beeinflussen.1980 verabreichte Curran [26] Droperidol fünf Minuten vor Narkoseeinleitung und registrierte einen geringeren

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Anstieg des Blutdruckes während der Intubation als in der Kontrollgruppe, allerdings auch unerwünschte Blutdruckabfälle vor der Intubation. Lidocain wird heute selten vor der Intubation als topisch wirksames Lokalanästhetikum eingesetzt. Droperidol, wesentlicher Bestandteil der klassischen Neuroleptanästhesie, kommt zur Zeit nur in kleinsten Mengen zum Einsatz, da die langwirkende Sedierung in hohen Dosen unerwünscht ist. Natrium-Nitroprussid wird wegen seiner stark hypotonen Wirkung allenfalls bei speziellen operativen Eingriffen in der Neurochirurgie, in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und beim Phäochromozytom eingesetzt, als Adjuvans zur Narkose wird es nicht verwendet.

1.4 α2-Agonisten

In den letzten Jahren ist die Stoffgruppe der α2-Agonisten in den Mittelpunkt klinischen und wissenschaftlichen Interesses gerückt. Jüngst konnte Stühmeier [108] zeigen, daß die orale Prämedikation mit 2 µg/kg Clonidin intraoperative hypertensive und tachykarde Phasen vermeidet und die Myokardischämie-Inzidenz von 39 % auf 24 % zu reduzieren vermag.

α2-Agonisten bewirken eine zentrale Dämpfung der Sympathikusaktivität durch Erregung adrenerger α2-Rezeptoren 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 α2-Agonisten postsynaptisch erregt [45]. Erregung auch präsynaptisch vorhandener α2-Rezeptoren spielt hierbei nur eine untergeordnete Rolle. Die zentrale Dämpfung der Sympathikusaktivität führt bei Patienten mit Hypertonus zur Blutdrucksenkung. Diese Wirkung wird bereits seit über dreißig Jahren bei der erfolgreichen Behandlung hypertensiver Patienten mit dem α2-Agonisten Clonidin ausgenutzt [76].

Die Idee, daß Clonidin ein wirksames und sinnvolles Adjuvans in der Anästhesie sein könnte, entstand in den späten siebziger Jahren. Ausgehend von der Beobachtung einer hypertensiven Krise nach präoperativem Clonidin-Entzug bei Patienten, die unter chronischer Clonidinmedikation standen [20], wurden Untersuchungen über den geplanten Einsatz perioperativ verabreichten Clonidins gemacht. Es konnte mit perioperativer Weiterführung einer bereits bestehenden Clonidin-Therapie nicht nur die

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

hypertensive Krise vermieden werden, sondern insgesamt ein stabileres perioperatives Blutdruckverhalten der Patienten beobachtet werden [57]. Es schlossen sich Studien an, die den Einsatz von Clonidin bei anästhesierten Patienten untersuchten, die nicht unter chronischer Dauermedikation standen. Patienten, die sich aorto-koronaren Bypassoperationen [37, 40, 61] oder anderen großen Eingriffen unterziehen mußten und perioperativ entweder intravenös [61], peroral [37, 40, 41] oder transdermal [96] Clonidin erhielten, zeigten einen deutlich geringeren Inhalationsanästhetika- und Opiatbedarf als Patienten ohne Clonidin-Gabe. Der bereits aus der Hypertonustherapie bekannte eher unerwünschte Nebeneffekt der Sedierung [76] wurde nun als erwünschte Wirkung gesehen. Sowohl die sedative als auch die analgetische Potenz des α2-Agonisten Clonidin konnte bestätigt werden. Der Ort analgetischer Wirksamkeit wurde in zentralen Rezeptorpopulationen im Locus coerulus der Medulla oblongata und in spinalen Rezeptorpopulationen des Hinterhornes gefunden [13]. Intrathekale [22] und epidurale [18] Anwendung dokumentierten die analgetische Potenz von Clonidin. Heute ist bekannt, daß die Ursachen der analgetischen Eigenschaften der α2-Agonisten durchaus komplex sind, denn sowohl spezifische α-adrenerge [121] als auch opioiderge [71], adenosinerge [109] und serotoninerge [28] Mechanismen werden diskutiert.

In ihrer Gesamtheit bestätigen die erwähnten Untersuchungen Eigenschaften des Clonidins, nämlich Sympathikolyse, Sedierung, Anxiolyse und Analgesie, die den Einsatz dieses und anderer α2-Agonisten in der Anästhesie interessant machen. Sympathikolyse führt zur Dämpfung der Stressantwort des Körpers auf anästhesiologische und chirurgische Stimuli wie Laryngoskopie, Intubation und Operation. Nach Clonidingabe sind deutlich erniedrigte Plasmakatecholaminspiegel im Blut operierter Patienten zu finden [83], und die Kreislaufverhältnisse dieser Patienten sind stabil ohne längere Phasen von Tachykardie und Hypertonie [37, 42]. Untersuchungen an koronarkranken Patienten zeigen, daß besonders intraoperative Phasen von Tachykardie und Hypertonie die Inzidenz für myokardiale Ischämien während einer Narkose erhöhen können [98]. Es scheinen also besonders Patienten mit koronarer Herzkrankheit vom Einsatz eines α2-Agonisten für die Narkose zu profitieren [58]. Sedierung, Anxiolyse und Analgesie sind wesentliche Bestandteile jeder Narkose. So ist eine Medikamentengruppe wie die α2-Agonisten mit diesen Eigenschaften ein

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

wirksames Adjuvans für die Allgemeinanästhesie, wenn nicht sogar ein Anästhetikum per se.

Clonidin ist in Deutschland zur Zeit der einzige zugelassene α2-Agonist in der Humanmedizin. Die Zulassung durch das Bundesgesundsheitsamt beschränkt sich auf seine ursprüngliche Indikation als Antihypertensivum und auf seinen Einsatz in der Intensivmedizin bei der Behandlung deliranter Entzugssyndrome unterschiedlichster Ursache. Trotz dieser Einschränkung wird Clonidin jedoch auch zunehmend im Anästhesiebereich bei der Therapie des postoperativen Shiverings und als epidurales Adjuvans für Lokalanästhetika oder Opiate zur postoperativen Schmerztherapie [107] eingesetzt. Während in der Veterinärmedizin der α2-Agonist Xylazin bereits seit über zwanzig Jahren erfolgreich als Adjuvans zur Narkose bei Tieren [21] eingesetzt wird, herrscht in der Humanmedizin noch Zurückhaltung vor systemischer Verabreichung während einer Anästhesie. Neben der langen Halbwertszeit von 9 bis 12 Stunden [27] und der daraus resultierenden schlechten Steuerbarkeit bei kontinuierlicher Verabreichung sind es aber auch die kardiovaskulären Nebenwirkungen, die den routinemäßigen Einsatz von Clonidin als Adjuvans zur Narkose bisher noch einschränken. Durch Reduktion des Sympathikotonus kommt es zur Erniedrigung des arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz, ein Effekt, der ebenfalls bei Anwendung von Opiaten und Inhalationsanästhetika auftritt. Es kann also zur Potenzierung von Hypotonie und Bradykardie führen. Andererseits kann sich bei zu schneller intravenöser Applikation von Clonidin ein kurzfristiger exzessiver Hypertonus mit begleitender Bradykardie entwickeln. Der Grund hierfür liegt in der Tatsache, daß Clonidin nicht nur zentrale, sondern auch periphere, in der Gefäßmuskulatur gelegene α2-Rezeptoren erregt. Die Erregung der peripheren α2-Rezeptoren führt zur Vasokonstriktion und passageren Blutdruckerhöhung [107].

1.5 Dexmedetomidin

Das wissenschaftliche und klinische Interesse an der Stoffgruppe der α2-Agonisten hat sich in den letzten Jahren darauf konzentriert, die bei dem Einsatz als Adjuvantien zur Anästhesie beschriebenen unerwünschten Nebenwirkungen zu minimieren. Veränderungen des pharmokologischen Profils standen dabei im Mittelpunkt des

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Interesses. α2- Agonisten mit größtmöglicher selektiver Wirksamkeit am α2-Rezeptor, zu vernachläßigender Wirksamkeit am α1-Rezeptor und kurzer Halbwertszeit zur besseren Steuerbarkeit konnten entwickelt werden. Dexmedetomidin ist ein solcher α2-Agonist mit potenter, hoch selektiver und spezifischer Wirksamkeit am α2-Rezeptor und kurzer Halbwertszeit. Seine Affinität zum α2-Rezeptor ist um den Faktor 1300 höher als zum α1-Rezeptor. Clonidin zeigt dazu im Vergleich eine Affinität zum α2-Rezeptor, die nur um den Faktor 220 größer ist als zum α1-Rezeptor [6]. Die Halbwertzeit von Dexmedetomidin liegt bei 2 bis 4 Stunden [30], die von Clonidin bei 9 bis 12 Stunden. Biochemisch gesehen ist Dexmedetomidin das rechts drehende Stereoisomer des Medetomidins, eines α2-Agonisten, der zu den Imidazolinen gehört wie Clonidin. Es wurde bisher lediglich in einigen europäischen Ländern in der Veterinärmedizin angewandt [35].

Dexmedetomidin gewinnt in der Anästhesie und Intensivmedizin zunehmend an Interesse, da die bereits für Clonidin beschriebenen sympatholytischen, kardiovaskulären, sedativen, analgetischen und anästethikasparenden Effekte ebenso für Dexmedetomidin nachgewiesen werden konnten. Zahlreiche Studien, in denen Dexmedetomidin perioperativ entweder als intramuskuläre Prämedikation [5, 10, 34, 94, 110, 115, 116] oder als einmalige [1, 3, 4, 8, 52, 93] oder kontinuierliche [10, 48, 51, 53, 111] intravenöse Gabe zur Narkose verabreicht wurde, belegen das Wirkungsprofil.

1.5.1 Sympatholytische und kardiovaskuläre Effekte

Dexmedetomidin beeinflußt den endogenen Katecholaminspiegel. Nach präoperativer intramuskulärer und perioperativer intravenöser Gabe von Dexmedetomidin sind im Vergleich zu Placebo die intraoperativ gemessenen Plasmaspiegel von Norepinephrin um 70 % [10] bis 90 % [53] erniedrigt und steigen während endotrachealer Intubation, chirurgischer Stimulation und Aufwachphase deutlich weniger an [9, 53]. Klinisch sichtbar wird dieser Effekt als Erniedrigung von Blutdruck und Herzfrequenz mit nur moderatem Anstieg bei erwähnten Stimuli. Je nach verabreichter Dexmedetomidin-Dosis sind die hämodynamischen Auswirkungen unterschiedlich ausgeprägt und

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

machen gelegentlich den Einsatz parasympatholytischer und vasopressorischer Substanzen wie Atropin und Phenylephrin erforderlich [4, 10, 8, 111]. Ein positiver Einfluß perioperativ verabreichten Dexmedetomidins auf die Myokardprotektion wird bisher nur vermutet, es fehlen Studien mit ausreichend großen Fallzahlen. Bei koronarkranken Patienten, die während ihrer aorto-koronaren Bypass-Operation kontinuierlich Dexmedetomidin intravenös erhalten, läßt sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe zwar das Ausmaß der ST-Streckenveränderungen verringern, die Inzidenz von intraoperativ neu aufgetretenen Myokardischämien aber nicht senken [48]. Allerdings kann die Inzidenz von intra- und postoperativen Tachykardien bei diesen Patienten signifikant gesenkt werden [53], ein Effekt, der nach heutigem Kenntnisstand einer besseren Koronardurchblutung zu Gute kommen muß [84].

1.5.2 Anästhetikaeinsparende Effekte

Dexmedetomidin reduziert bei perioperativer Verabreichung dosisabhängig sowohl die notwendige Einschlafdosis an Barbiturat [1, 4] als auch den Bedarf am Inhalationsnarkotikum Isoflurane [8], das für die Aufrechterhaltung der Narkose sorgt. Bis zu 30 % läßt sich der Isofluranebedarf einsparen, wenn Dexmedetomidin als Bolus zur Narkoseeinleitung gegeben wird. Unter kontinuierlicher Infusion während der Narkose läßt sich Isoflurane um bis zu 90 % reduzieren [2, 10]. Das Ausmaß der anästhetikaeinsparenden Effekte ist neben der verabreichten Dosis Dexmedetomidin auch von der Opiatemenge abhängig, die als analgetische Komponente ein wesentlicher Bestandteil der Narkose ist.

1.5.3 Analgetische Effekte

Patienten, die perioperativ Dexmedetomidin erhalten, benötigen im Vergleich zu Placebo intraoperativ bis zu 60 % weniger Fentanyl [94] und kommen postoperativ mit weniger Morphin aus als diejenigen, denen perioperativ das nichtsteroidale Analgetikum Diclofenac verabreicht wird [7]. Die mit Dexmedetomidin behandelten Patienten sind zwar im Aufwachraum deutlich sedierter als die, denen perioperativ

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Diclofenac oder Oxycodon gegeben wurde, Zeichen einer Atemdepression gibt es jedoch nicht [7].

1.5.4 Sedative und anxiolytische Effekte

Obwohl präoperativ verabreichtes Dexmedetomidin die Patienten schon vor der Narkoseeinleitung dosisabhängig sediert [3, 4, 8], ist die Aufwachzeit, gemessen als Zeit bis zur ersten verbalen Reaktion auf Ansprache nach Narkoseende, kürzer als bei Placebo-Gabe [116]. Lediglich nach intramuskulärer Prämedikation von Dexmedetomidin für einen kurzen chirurgischen Eingriff (Dilatation der Zervix mit Kürettage des Uterus) berichteten die Patienten über größere subjektiv empfundene Müdigkeit als nach Midazolam oder Placebo, objektive Kriterien der Sedierung belegen das jedoch nicht [5]. Anxiolytische Effekte sind für Dexmedetomidin beschrieben, die bei intramuskulärer Gabe von 2,5 µg/kg vergleichbar sind mit denen von 0,08 mg/kg Midazolam [94].

1.5.5 Andere Effekte

Dexmedetomidin, perioperativ angewandt, senkt sie Inzidenz von postoperativem Shivering [7, 34, 53]. Perioperativ intramuskulär [115, 116] und intravenös [52] verabreichtes Dexmedetomidin sediert kurzfristig augenchirurgische Patienten, die in Regionalanästhesie operiert werden , und senkt den Augeninnendruck um bis zu 32 %.

1.5.6 Nebenwirkungen

Von Patienten beschriebene subjektive Nebenwirkungen sind Müdigkeit [5, 3] und Mundtrockenheit [3, 4, 93]. Objektiv messbar sind Bradykardien, das heißt Herzfrequenzen von unter 40/Minute, die nach Atropingabe sofort zu beheben sind [10, 8, 111]. Vorwiegend treten sie intraoperativ, vereinzelt aber auch postoperativ [8] auf. Außerdem lassen sich intraoperativ hypotone Blutdruckphasen beobachten, die dosisabhängig sind und im Einzelfall mit Vasopressoren behandelt werden müssen [111]. Trotz dosisabhängiger Sedierung nach perioperativer Dexmedetomidingabe [3, 4,

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

8] kommt es nicht zur Atemdepression. Die beschriebenen Nebenwirkungen des Dexmedetomidins ergeben sich aus seiner nachgewiesenen sympatholytischen Eigenschaft als zental wirksamer α2-Agonist [54].

1.5.7 Fragestellung

Die zitierten Studien zeigen, daß Dexmedetomidin ein hochpotentes Analgetikum und Sedativum ist, vielleicht sogar ein Anästhetikum per se. Die Wirksamkeit von Dexmedetomidin wurde in den letzten Jahren sowohl an zahlreichen Freiwilligen [16, 30, 54] untersucht als auch bei einer großen Anzahl Patienten, die sich einer Operation unterziehen mußten [1-5, 7, 8, 10, 34, 48, 51, 53, 93, 94, 110, 111, 115, 116]. Der perioperative Einsatz beschränkte sich dabei überwiegend auf relativ gesunde ASA I- [1, 3, 4, 10, 8, 93] und ASA II-Patienten [5, 34, 94]. Es gibt bisher nur wenig Untersuchungen, in denen Dexmedetomidin kardiovaskulären Risikopatienten der ASA III-Klassifikation perioperativ verabreicht wurde. Dabei handelt es sich überwiegend um Narkosen für aorto-koronare Bypassoperationen [48, 51, 53]. Talke hat 1995 [111] erstmals über den Einsatz von Dexmedetomidin bei gefäßchirurgischen, nichtkardiochirurgischen, koronarkranken Patienten berichtet.

In der vorliegenden Studie wurden bis auf einen ASA II- nur ASA III-Patienten untersucht. Der α2-Agonist Dexmedetomidin wurde diesen Patienten in zwei verschiedenen Dosen perioperativ verabreicht und gegen Placebo getestet. Ziel der Untersuchung war es, zu prüfen, ob Dexmedetomidin die Zeiten intraoperativer hämodynamischer Stabilität, gemessen als ±20 %-Toleranzbereich von Herzfrequenz und Blutdruck, und den intraoperativen Opiatverbrauch beeinflußt.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

2 Material und Methoden

2.1 Kriterien

Nach Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg wurden im Zeitraum zwischen November 1996 und Juni 1997 22 gefäßchirurgische Patienten der ASA-Klassifikation II und III untersucht. Im Rahmen einer doppelblind, randomisiert und placebokontrollierten Multicenter-Studie der Firma Abbot sollte die Wirkung des perioperativ verabreichten α2-Agonisten Dexmedetomidin auf den Blutdruck, die Herzfrequenz und den Opiatverbrauch dieser Patienten beschrieben werden.

Aufgenommen in die Untersuchung wurden Patienten, die sich entweder wegen Aneurysma oder arterieller Verschlußkrankheit einem elektiven abdominellen Aortenersatz oder einem peripheren arteriellen Gefäßeingriff der unteren Extremität mit mindestens einer Stunde Operationszeit in Allgemeinanästhesie unterziehen mußten.

Folgende Ausschlußkriterien wurden festgelegt :

- extremes Übergewicht (definiert als Körpergewicht oberhalb 50 % der von der amerikanischen Metropolitan Life Insurance Co. [11] festgesetzten Gewichtsgrenzen in Relation zur Körpergröße)
- unkontrollierter Hypertonus
- AV-Block 2. und 3. Grades und Herzschrittmacherträger
- klinisch relevante Störung der Nieren- und Leberfunktion
- ungenügend eingestellter Diabetes mellitus
- medikamentöse Therapie mit α2-adrenerg agonistisch (z.B. Clonidin, Methyl-Dopa, 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 eines Zeitraumes von 7 Tagen präoperativ
- Schwangerschaft

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

- Lebensalter unter 18 Jahrren
- ASA-Klassifikation IV

2.2 Demographische Daten

13 Patienten (12 Männer, 1 Frau) mit einem Durchschnittsalter von 63,5 Jahren unterzogen sich einer rekonstruktiven Bauchaortenoperation, 8 von ihnen erhielten eine Aortenbifurkationsprothese, die anderen 5 eine Aortenrohrprothese. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 150 Minuten (Tabelle 1). 9 Patienten (7 Männer, 2 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 67,7 Jahren unterzogen sich einer peripheren Gefäßoperation der unteren Extremität (Tabelle 2). Sie erhielten in Abhängigkeit von der Lokalisation der chirurgischen Problematik unterschiedlichste rekonstruktive Eingriffe und Bypässe mit und ohne Fremdmaterial von der Beckenetage bis in die arterielle Peripherie wie z.B. A.profunda-Plastik, A.iliaca-Desobliteration, iliaco-femoraler Bypass, femoro-poplitaler Bypass, Prothesenschenkel-Verlängerung nach Aortenbifurkationsprothese und Cross over-Bypass. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 115 Minuten.

	Durchschnittliches Lebensalter in Jahren (± Standardabw.)	*Durchschnittliches Körpergewicht in KG (± Standardabw.)*	*Durchschnittliche Operationsdauer in Minuten (± Standardabw.)*
Männlich : 12	64 (± 7,6)	79,8 (± 9,9)	151 (± 53,7)
Weiblich : 1	57 (± 0)	51 (± 0)	138 (±0)
Gesamt : 13	63,5 (± 7,6)	77,6 (± 12,4)	150 (± 51,5)

Tabelle 1 : demographische Daten der Patienten mit Aorteneingriffen

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

	Durchschnittliches Lebensalter in Jahren (± Standardabw.)	*Durchschnittliches Körpergewicht in kg (± Standardabw.)*	*Durchschnittliche Operationsdauer in Minuten (± Standardabw.)*
Männlich : 7	68,3 (± 9,8)	66,7 (± 7,3)	100 (± 31,1)
Weiblich : 2	65,5 (± 9,2)	68,5 (± 16,3)	166 (± 113,1)
Gesamt : 9	67,7 (± 9,2)	67,1 (± 8,6)	115 (± 56,3)

Tabelle 2 : demographische Daten der Patienten mit peripheren Gefäßeingriffen

	Durchschnittliches Lebensalter in Jahren (± Standardabw.)	*Durchschnittliches Körpergewicht in KG (± Standardabw.)*	*Durchschnittliche Operationsdauer in Minuten (± Standardabw.)*
Männlich : 19	65,5 (± 8,5)	75 (± 10,9)	132 (± 52,2)
Weiblich : 3	62,7 (± 8,1)	62,7 (± 15,3)	157 (± 81,6)
Gesamt : 22	65,2 (±8,3)	73,3 (± 12,0)	136 (± 55,2)

Tabelle 3 : demographische Daten des gesamten Patientenkollektives

Als typische Risikofaktoren gefäßchirurgischer Patienten lagen in der Anamnese vor : Hypertonus, kompensierte Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit mit Angina

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

pectoris, Herzinfarkt, PTCA und aorto-koronarer Bypassoperation (Tabelle 4). Diabetes mellitus und chronische Bronchitis ergänzten die typischen Begleiterkrankungen (Tabelle 5).

	Hypertonus	*KHK*	*Herzinfarkt*	*Angina pectoris*	*ACVB oder PTCA*	*kompens. Herzinsuff.*
Aorten-OP: 13 Pat.	9 (69,2%)	4 (30,8%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)	3 (23,1%)	0 (0%)
Periphere Gefäß-OP: 9 Pat.	5 (55,6%)	4 (44,4%)	3 (33,3%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)
Gesamt : 22 Pat.	14 (63,6%)	8 (36,4%)	4 (18,2%)	4 (18,2%)	5 (22,7%)	1 (7,7%)

Tabelle 4 : Anzahl (prozentualer Anteil) der Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Mehrfachnennung)

	Chron. Bronchitis Emphysem	*Diabetes mellitus*
Aorten-OP: 13 Pat.	7 (53,8 %)	3 (23,1 %)
Periph. Gefäß-OP: 9 Pat.	4 (44,4 %)	0 (0 %)
Gesamt : 22 Pat.	11 (50 %)	3 (13,6 %)

Tabelle 5 : Anzahl (prozentualer Anteil) der Patienten mit pulmonalen und Stoffwechsel-Risikofaktoren

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Die Patienten waren mit den typischen oralen Medikamenten zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen therapiert (Tabelle 6).

	b-Blocker	*Ca-Anta-gonisten*	*ACE-Hemmer*	*Nitrate*	*Diuretika*	*Digitalis*	*ASS*
Aorten-OP: 13 Pat.	3 (23,1%)	4 (30,8 %)	4 (30,8 %)	4 (30,8 %)	2 (15,4 %)	0 (0 %)	8 (61,5 %)
Periphere Gefäß-OP: 9 Pat.	0 (0 %)	2 (22,2 %)	2 (22,2 %)	3 (33,3 %)	1 (11,1 %)	2 (11,1 %)	3 (33,3 %)

Tabelle 6 : Anzahl (prozentualer Anteil) der Patienten mit Medikamenteneinnahmen (Mehrfachnennungen)

Lediglich ein Patient aus der Aortengruppe konnte der ASA-Klassifikation II zugeteilt werden, alle anderen Patienten gehörten der ASA-Klassifikation III an.

2.3 Studiendesign

Getestet wurden gegen Placebo zwei unterschiedliche Dosen perioperativ verabreichten Dexmedetomidins entsprechend zwei verschiedener angestrebter Plasmakonzentrationen (Tabelle 7).

	Angestrebte Plasma-Konz. (ng/ml)	*Dosierung 10 Min.-Bolus (mg/kg/h)*	*Dosierung kontinuier-lich (mg/kg/h)*
Niedrige Dosis	0,3	3	0,2
Hohe Dosis	0,6	6	0,4

Tabelle 7 : Dexmedetomidin-Plasmakonzentrationen und -Dosierungen

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Die Herstellung der zwei unterschiedlich konzentrierten Dexmedetomidin- Lösungen und des Placebo erfolgte mit physiologischer Kochsalzlösung.

2.3.1 Präoperatives Vorgehen

Nach Prüfung der Ausschlußkriterien und schriftlicher Einwilligung des Patienten erfolgte eine ausführliche körperliche Untersuchung und Anamneseerhebung spätestens am Tag vor der geplanten Operation. Ein routinemäßig präoperativ angefertigtes 12-Kanal-EKG konnte in die Auswertungen mit einbezogen werden. Laboruntersuchungen aus dem klinikeigenen Labor lagen zum Zeitpunkt des Screenings vor, zusätzlich mußten aber spezielle durch das Studienprotokoll vorgeschriebene Untersuchungen aus Blutproben wiederholt werden, die am Operationstag spätestens direkt vor Narkoseeinleitung gewonnen wurden. Die Patienten nahmen ihre gewohnten Medikamente bis zum Tag vor der Operation ein und erhielten am Abend 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 Narkosebeginn wurde bei jedem Patienten ein 2-Kanal-Langzeit-EKG mit bipolarer modifizierter V3- und V5-Ableitung angelegt und mit der Aufzeichnung begonnen (Spacelabs Medical Holter Recorder Model 90205).

2.3.2 Narkoseeinleitung und intraoperative Narkoseführung

Nach Ankunft im Operationsbereich erhielt jeder Patient einen peripher venösen Zugang und eine invasive Blutdruckmessung durch Punktion der A. radialis oder A. brachialis. Dieser Vorgang erfolgte in Lokalanästhesie und wurde bei Bedarf mit kleinen Dosen Midazolam i.v. (maximal 2 mg) tolerabel gemacht. Gemessen bzw. abgeleitet wurden der invasive Blutdruck, das EKG, die Herzfrequenz und die Pulsoxymetrie über einen transportablen Monitor (Protocol Systems Propaq 104 EL). Ein angeschlossener Computer (Laptop Toshiba) registrierte in 10 Sekunden-Intervallen online die gemessenen Werte (Programmierung Charles Richardson, Ph.D., UCSF Anesthesia CPRL). Mittels eines Code-Systems aus Buchstaben und Zahlen wurden dort gleichzeitig alle Manipulationen am Patienten und die verabreichten Medikamente

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

protokolliert. Vor Narkoseeinleitung wurden diese Vitalparameter in einer fünfminütigen Ruheperiode ohne wesentliche akustische und mechanische Stimulation aufgezeichnet. Nach Abschluß dieser Phase ermittelte der Computer Durchschnittswerte für den systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck. Auf diese Weise konnten für jeden Patienten Ausgangsblutdruckwerte erstellt werden, die gleichzeitig als Richtwerte für das intraoperative Narkosemanagement des Kreislaufverhaltens dienten. Nach Ablauf der Ruheperiode erfolgte die Infusion des Dexmedetomidins in einer 50 ml-Lösung (2µg/ml oder 4µg/ml) bzw. Placebo in einer Perfusor-Spritze mit einer Spritzenpumpe (Graseby). Ein Bolus von 1,5 ml/kg/h wurde für 10 Minuten infundiert, anschließend wurde auf eine kontinuierliche Erhaltungsdosis von 0,1 ml/kg/h reduziert. Die Narkoseeinleitung schloß sich direkt an die Verabreichung des Bolus an. Unter Präoxygenierung mit 100 % Sauerstoff (5 Liter/Min.) über die Maske wurden 3 µg/kg Fentanyl verabreicht, anschließend Thiopental in 50 mg-Boli titriert bis zum Bewußtseinsverlust mit Verlust des Augenlidreflexes. Nach Gabe von 0,1 mg/kg Vecuronium wurde intubiert. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde dem Patienten im Anschluß an den Intubationsvorgang Fentanyl in einer kontinuierlichen Rate von 1 µg/kg/h über eine weitere Spritzenpumpe zugeführt. Außerdem wurden dem inhalativen Gasgemisch 70 % Lachgas beigemischt. Mit Beginn der Zufuhr inhalativer Gase begann deren endexpiratorische Konzentrationsmessung im Nebenstrom (Capnomac, Firma Datex) und deren Online-Aufzeichnung über den schon erwähnten Computer. Anschließend wurden eine Magensonde, ein zentraler Venenkatheter (nur bei Aorteneingriffen), ein Blasenkatheter (nur bei Aorteneingriffen und voraussichtlich länger dauernden peripheren Gefäßeingriffen) und weitere periphere Venenzugänge gelegt.

Die weitere intraoperative Narkoseführung erfolgte entsprechend dem Studienprotokoll:
Vertiefen der Narkose bei klinischen Zeichen nicht ausreichender Narkosetiefe (Tränen, Schwitzen, Bewegung, Schlucken, Hypertonus, Tachykardie) :

1. Bolusgabe Fentanyl 1,5 µg/kg i.v.
2. nach zwei Bolusgaben innerhalb von 30 Minuten ohne sichtbaren Erfolg Steigerung der kontinuierlichen Fentanyl-Zufuhr auf 2 µg/kg/h bis auf 3 µg/kg/h nach weiteren unwirksamen Fentanyl-Bolusgaben.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

3. Beimischung von Isoflurane bis zu einer endexpiratorischen Konzentration von 0,5 Vol.%.

Abflachen der Narkose :

1. Reduzierung der Isoflurane-Zufuhr
2. Reduzierung der kontinuierlichen Fentanyl-Zufuhr in Schritten von 0,5 µg/kg/h

Relaxierung :

Die Relaxierung erfolgte nach klinischen Bedürfnissen mit Repetitionsdosen von 2 mg Vecuronium.

Management der Hämodynamik :

Die Zielgrößen des intraoperativen systolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz waren durch die in der präoperativen Ruhephase ermittelten Durchschnittswerte für jeden Patienten festgelegt. Angestrebt wurde ein systolischer Blutdruck von 30 % oberhalb oder unterhalb des ermittelten Durchschnittswertes, der aber nicht höher als 180 mm Hg und nicht niedriger als 90 mm Hg sein durfte. Die Herzfrequenz sollte zwischen minimal 40/Min. und maximal 30 % oberhalb des Durchschnittswertes, aber nicht über 100/Min. liegen. Bei Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen mit Überschreiten der vorgegebenen Grenzwerte wurde zuerst die Tiefe der Narkose überprüft und ggf. korrigiert und ein mögliches Volumen- und Flüßigkeitsdefizit ausgeglichen. Erst dann kam es zum Einsatz spezifischer hämodynamisch wirksamer Medikamente bei folgenden Konstellationen von systolischem Blutdruck und Herzfrequenz :

- Hypertension : Nitroglyzerin 2 µg/kg/Min. kontinuierlich i.v. mit Titration bis zum Effekt
- Hypertension mit Tachykardie : Esmolol (Brevibloc®) 0,5 mg/kg i.v. mit Titration bis zum Effekt als Bolus oder kontinuierlich
- Hypotension : ggf. Absetzen des Nitroglyzerins und/oder Etilefrin (Effortil®) 1mg i.v. mit Titration mit zum Effekt

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

- Hypotension mit Bradykardie : Atropin 0,5 mg i.v. und/oder Katecholamine wie Dopamin oder Adrenalin nach klinischer Einschätzung mit Titration bis zum Effekt
- Tachykardie : Esmolol 0,5 mg/kg i.v. mit Titration bis zum Effekt als Bolus oder kontinuierlich
- Bradykardie : Atropin 0,5 mg i.v. mit Titration bis zum Effekt

2.3.3 Narkoseausleitung und postoperative Phase

30 Minuten vor dem geschätzten Ende der Operation (letzte Hautnaht) wurde die Fentanyl-Infusion beendet, 10 Minuten vor Ende das ggf. verwendete Isoflurane abgestellt. Die Lachgas-Zufuhr erfolgte bis zur letzten Hautnaht. Die Patienten mit peripheren Gefäßeingriffen erhielten nach klinischem Ermessen Atropin und Neostigmin zur Antagonisierung des Relaxans, wurden noch im OP extubiert und in den Aufwachraum verlegt. Die Patienten mit Aorteneingriffen blieben intubiert und wurden zur Nachbeatmung auf die Intensivstation gebracht und erst dort nach Vorliegen von Normothermie, stabiler Kreislaufsituation, tolerabler Oxygenierung und ausreichender Atemmechanik extubiert.

Die Dexmedetomidin-Infusion wurde weitergeführt, bei den Patienten mit peripheren Gefäßeingriffen bis 2 Stunden, bei den Patienten mit Aorteneingriffen bis 12 Stunden nach Operationsende. Das invasive Monitoring über die blutige Druckmessung wurde auch postoperativ online in 10 Sekunden-Intervallen mit dem Computer aufgezeichnet, bei den Aorteneingriffen noch für 16 Stunden, bei den peripheren Gefäßeingriffen für 6 Stunden. Das hämodynamische Management in der postoperativen Phase unterlag den gleichen Kriterien wie intraoperativ, das heißt beim Überschreiten der bekannten Richtgrößen für systolischen Blutdruck und Herzfrequenz kamen die schon erwähnten Medikamente zum Einsatz, wenn andere Ursachen wie Schmerz oder Volumen- und Flüßigkeitsverschiebungen ausgeschlossen waren. Die postoperative Analgesie erfolgte in Form der patientenkontrollierten Analgesie über eine PCA-Pumpe (Firma Abbott), die Bolusgaben von 2 mg Morphin lieferte mit einer Sperrzeit von 10 Minuten. Bei Bedarf wurde die Bolusmenge an die Schmerzsituation des Patienten angepaßt. Das

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Holter-Langzeit-EKG zeichnete in der Aortengruppe bis 36 Stunden nach OP-Ende, in der Patientengruppe mit peripherem Gefäßeingriff bis 24 Stunden nach OP-Ende auf.

2.3.4 Laboruntersuchungen

Beiden Patientengruppen wurden präoperativ und postoperativ 24 bzw.48 Stunden nach OP-Ende Blutproben für umfangreiche Laboruntersuchungen entnommen: Blutbild, Elektrolyte, Bikarbonat, Glukose, Kreatinin, Harnstoff-N, Harnsäure, Gesamt-Eiweiß, Albumin, Bilirubin, Transaminasen, LDH und alkalische Phosphatase. Außerdem waren im Rahmen des Studiendesigns Dexmedetomidin-Plasmaspiegelbestimmungen vorgeschrieben zu verschiedenen Zeitpunkten :

1. 10 Minuten nach Beginn der Dexmedetomidin-Infusion
2. am OP-Ende
3. direkt vor Beendigung der Dexmedetomidin-Infusion
4. direkt 4 Stunden nach Beendigung der Dexmedetomidin-Infusion

Alle Blutproben wurden verschickt an das Labor Unilabs Clinical Trials, Limited in London und nach den dort vorgegebenen Richtlinien untersucht. Die Bestimmung der Serumkonzentration des Dexmedetomidins erfolgte nach den Methoden der Gas-Chromatographie und der Massen-Spektrophotometrie.

2.4 Kritik der Methoden

Trotz der Fülle des nach den beschriebenen Studienbedingungen gewonnenen Datenmaterials fand nur ein kleiner Anteil in dieser vorliegenden Auswertung Berücksichtigung. Mehrere Gründe sind die Ursache. Zum einen stellt das Thema der vorliegenden Arbeit, die Stabilität der intraoperativen Hämodynamik und der Opiatverbrauch, nur einen Teilaspekt der umfassenden Multicenter-Studie dar, in der es um die Sicherheit und Effizienz perioperativ verabreichten Dexmedetomidins geht. Außerdem ist die gesamte postoperative Phase Gegenstand von anderen, zur Zeit noch nicht veröffentlichten Untersuchungen. Zum anderen stellte sich nach Abschluß der

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Studie und erster Test-Auswertungen heraus, daß eine zeitliche Synchronisation von Narkoseverlauf und Medikamentengabe mit Vitaldaten inklusive Langzeit-EKG durch das verwendetete Computerprogrammes lediglich in begrenztem Umfang möglich war. Hinzu kam ein von uns nicht zu beeinflussender Konflikt innerhalb des Managements der Studie, der dazu führte, daß die digitalen online erfaßten Daten des Computers nur zum Teil zur Verfügung standen. So mußte sich unser zur Auswertung herangezogenes Datenmaterial auf die Vitalparameter Blutdruck und Herzfrequenz und den Opiatverbrauch beschränken.

2.5 Auswertungen

2.5.1 Toleranzbereiche

Das Computerprogramm lieferte aus den 10 sekündlichen Online-Aufzeichnungen für jeden Patienten ein Diagramm des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz über die Zeit der Narkose, vergleichbar einem in der täglichen Praxis benutzen Narkoseprotokoll (siehe Anlagen, Abb.1-22). Diese Diagramme der Narkoseverläufe bildeten die Grundlage der Auswertungen. Die während der Ruheperiode vor Narkosebeginn ermittelten Ausgangswerte für systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck und für die Herzfrequenz wurden als sogenannte Grundlinie markiert. Ausgehend von dieser Grundlinie wurde für jeden dieser Parameter ein Referenzbereich von ±20 % Abweichung rechnerisch ermittelt und als weitere Linie im Diagramm erfaßt. Je nach Stabilität der Kreislaufparameter ergaben sich unterschiedliche Häufigkeiten und Größen der Flächen, die sich außerhalb des Referenzbereiches befanden. Das Ausmessen in Millimetern und Umrechnen in Minuten ergab so für jeden Patienten die Zeit, in der Blutdruck oder Herzfrequenz außerhalb der festgelegten ±20 %-Grenze lagen. Durch Substraktion dieser Zeit von der Gesamtanästhesie-Zeit ließ sich die Anzahl an Minuten ermitteln, in denen Blutdruck und Herzfrequenz sich innerhalb dieser gesetzten Grenzen bewegten. Wegen der zum Teil sehr unterschiedlich langen Operationsdauer wurden die so ermittelten Zeiten in Relation zur Gesamtanästhesie-Zeit gebracht. Beispiel: Während einer Gesamtanästhesie-Zeit von 90 Minuten lag die Herzfrequenz 60

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Minuten innerhalb der gesetzten ±20 %-Grenzen, das heißt der in die Auswertung eingehende Wert ist 0,66.

2.5.2 Statistik

Die statistische Beratung erfolgte durch Herrn Dr. U. Pichlmayer (Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin am Universitätskrankenhaus Eppendorf, Direktor Prof. Dr. Höhne), die statistische Berechnung mit dem Computerprogramm Winstat für Excel durch Herrn Dr. H.-J. Fuchs, Oberarzt der Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am Allgemeinen Krankenhaus Altona, (Ltd.Arzt Prof. Dr. H. Bause).

Die demographischen Daten der Patienten und die hämodynamischen Ausgangswerte vor Narkoseeinleitung wurden mittels deskriptiver Statistik durch Erhebung der Mittelwerte und Standardabweichungen beschrieben.

Die intraoperativen hämodynamischen Ergebnisse wurden graphisch in Form von Zeitverläufen wiedergegeben (Anhang, Abb.1-22). Für den Vergleich der 3 Gruppen wurden alle gemessenen und errechneten Parameter beschreibend als Mediane im Box- und Whisker-Diagramm nach Tukey dargestellt und statistisch mit dem Mann-Whitney U-Test und dem Kruskal-Wallis H-Test getestet. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgesetzt.

Die intraoperativen Ergebnisse des Fentanylverbrauches lagen als Mengenangabe pro kg Körpergewicht und Stunde vor. Für den Vergleich der 3 Gruppen wurden alle errechneten Parameter beschreibend als Mediane im Box- und Whisker-Diagramm nach Tukey dargestellt und statistisch mit dem Mann-Whitney U-Test und dem Kruskal-Wallis H-Test getestet. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgesetzt.

Wegen des inhomogenen Patientenguts und der sehr kleinen Gruppen ist die Irrtumswahrscheinlichkeit im Sinne einer explorativen Datenanalyse nach Tukey [112] nicht interpretierbar. Sie wird deshalb weder im Ergebnisteil besprochen noch in der Diskussion interpretiert.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

3 Ergebnisse

Die untersuchten 22 Patienten gliedern sich in drei Gruppen: Placebo-Gruppe mit 8 Patienten, DEX 1-Gruppe (niedriger Plasmaspiegel 0,3 ng/ml) mit 7 Patienten und DEX 2-Gruppe (hoher Plasmasspiegel 0,6 ng/ml) mit ebenfalls 7 Patienten.

3.1 Demographische Daten

Hinsichtlich der demographischen Daten Lebensalter und Körpergewicht unterschieden sich die drei Gruppen nicht voneinander. Operationsdauer und Anästhesiedauer differierten zum Teil erheblich. Die Relationen Anästhesiedauer zu Operationsdauer waren allerdings in den Gruppen vergleichbar (Tab. 8).

	Placebo n = 8	*DEX 1 (0,3 ng/ml) n = 7*	*DEX 2 (0,6 ng/ml) n = 7*
Lebensalter (Jahre)	62,8 (± 5,9)	67,0 (± 11,1)	66,1 (± 5,8)
Körpergewicht (KG)	76,0 (± 13,5)	72,4 (± 8,1)	71,1 (± 11,9)
Operationsdauer (Min.)	128,3 (± 36,7)	119,3 (± 46,2)	174,9 (± 55,2)
Anästhesiedauer (Min.)	207,5 (± 52,3)	210,3 (± 77,8)	251,7 (± 73,7)
Relation Anästhesiedauer/OP-Dauer	0,62 (± 0,06)	0,56 (± 0,06)	0,69 (± 0,05)

Tabelle 8 : demographische Daten, Anästhesiedauer, OP-Dauer im Mittelwert (±Standardabweichung)

3.2 Klinische Daten

Hinsichtlich der klinischen Daten zeigten die drei Gruppen in ihrer Gesamtheit das typische Spektrum kardiovaskulärer, pulmonaler und Stoffwechsel-Erkrankungen einer

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

gefäßchirurgischen Abteilung. Der Hypertonus war in der Placebo- und in der DEX 1-Gruppe bei 5/8 bzw. 5/7 Patienten vertreten, in der DEX 2-Gruppe bei 4/7. In der DEX 1-Gruppe waren mit 4/7 die meisten koronarkranken Patienten zu finden, von denen Dreiviertel bereits einen Herzinfarkt hatten und die Hälfte mit einem aorto-koronaren Bypass versorgt waren, während in der Placebo- und in der DEX 2-Gruppe nur 2/8 bzw. 2/7 Patienten koronarkrank waren. Pulmonale Erkrankungen wie chronische Bronchitis und Emphysem fanden sich in der DEX 1-Gruppe bei 6/7 Patienten und waren damit hier wesentlich häufiger vertreten als in der Placebo- (2/8) und in der DEX 2-Gruppe (3/7) (Tab. 9).

	Placebo *n=8*	*DEX 1 (0,3 ng/ml)* *n=7*	*DEX 2 (0,6 ng/ml)* *n=7*
Hypertonus	5 (62,5%)	5 (71,4%)	4 (57,1%)
KHK	2 (25,0%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)
Herzinfarkt	1 (12,5%)	3 (42,9%)	0
ACVB	1 (12,5%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)
PTCA	0	1 (14,3%)	0
Komp. Herzinsuff.	0	0	1 (14,3%)
Diabetes mellitus	2 (25,0%)	0	1 (14,3%)
Chron. Bronchitis, Emphysem	2 (25,0%)	6 (85,7%)	3 (42,9%)
Komp. Niereninsuff.	2 (25,0%)	0	0
Periph. Gefäß-OP	3 (37,5%)	3 (42,9%)	3 (42,9%)
Aorten-OP	5 (62,5%)	4 (57,1%)	4 (57,1%)

Tabelle 9 : Klinische Daten , Anzahl der Patienten (prozentualer Anteil)

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Die Häufigkeiten der beiden verschiedenen Operationen peripherer Gefäßeingriff und Aorteneingriff waren in den drei untersuchten Gruppen nahezu gleich verteilt. In der Placebogruppe waren 5/8, in der DEX 1- und DEX 2- Gruppe 4/7 Aortenoperationen, periphere Gefäßoperationen waren mit 3/8 bzw. 3/7 vertreten (Tab. 9).

Die präoperativen Ausgangswerte für den systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck und für die Herzfrequenz vor Beginn der Dexmedetomidin- bzw. Placebo-Gabe lagen in der physiologischen Schwankungsbreite eines überwiegend hypertonen Patientengutes. Auffällig war, daß die Patienten aus der DEX 2-Gruppe mit einem mittleren Wert von 163 mm HG einen deutlich höheren systolischen Ausgangsblutdruck zeigten als die aus der Placebo- (140 mm HG) oder der DEX 1-Gruppe (147 mm HG). Höher war auch der diastolische Blutdruck mit 78 mm HG gegenüber 71 bzw. 74 mm HG und zwangsläufig der mittlere arterielle Blutdruck mit 106 mm HG gegenüber 94 bzw. 98 mm HG (Tab. 10).

	Placebo *n=8*	*DEX 1 (0,3 ng/ml)* *n=7*	*DEX 2 (0,6 ng/ml)* *n=7*
RR syst. (mm HG)	140,6 (± 17,2)	147,0 (± 16,3)	163,3 (± 18,6)
RR diast. (mm HG)	71,3 (± 8,7)	74,6 (± 5,7)	78,4 (± 9,3)
MAP (mm HG)	94,4 (± 10,5)	98,7 (± 8,2)	106,4 (± 11,1)
Herzfrequenz (Anzahl pro Minute)	68,8 (± 5,5)	71,3 (± 8,6)	68,7 (± 9,3)

Tabelle 10 : Ausgangswerte für Blutdruck und Herzfrequenz, Mittelwerte (±Standardabweichung)

3.3 Intraoperative Daten

Untersucht wurden die intraoperativen Parameter Herzfrequenz, systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck. Es wurde ein Toleranzbereich von ±20% festgelegt, der sich aus den gemittelten Ausgangswerten der fünfminütigen

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Ruhephase vor Narkoseeinleitung ergab. Gemessen und errechnet wurden die Zeiten, in denen sich die erwähnten Vitalparameter während der Narkose innerhalb dieses Toleranzbereiches bewegten, und in Relation zur Gesamtanästhesiezeit gesetzt. Diese Relationszeiten wurden zwischen den drei Patientengruppen DEX 1, DEX 2 und Placebo verglichen. Außerdem wurde der unterschiedliche intraoperative Fentanylverbrauch, gemessen in µg/kg/h, in den drei Gruppen untersucht.

Die Auswertung erfolgte jeweils mit dem Box- und Whisker-Diagramm nach Tukey, in dem die Mediane, die Minimum- und Maximumwerte und die 25er und 75er Perzentilen der drei Gruppen gegenübergestellt werden. Es wurde der H-Test nach Kruskal-Wallis mit der Fragestellung durchgeführt, ob eine statistisch signifikante Wirkung des Dexmedetomidins in Bezug auf den untersuchten Parameter zu beschreiben war. Der U-Test nach Mann-Whitney stellte einen statistischen Vergleich zwischen der Wirksamkeit der beiden unterschiedlichen Dexmedetomidindosierungen her.

Die folgenden Tabellen 11, 12, und 13 geben die in den Box- und Whisker-Diagrammen (Abb.23-27) erscheinenden Daten wieder.

	Median	*25er Perzentile*	*75er Perzentile*
Herzfrequenz	0,88	0,66	0,91
Syst. Blutdruck	0,77	0,63	0.80
Diast. Blutdruck	0,88	0,75	0,89
Mittl. art. Blutdruck	0,81	0,74	0,87
Fentanylverbrauch	6,51	5,70	7,42

Tabelle 11: Zeitverhältniswerte (Zeit innerhalb des Toleranzbereiches/Anästhesiezeit) und Fentanylverbrauch (µg/kg/h) in der Placebo-Gruppe

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

	Median	*25er Perzentile*	*75er Perzentile*
Herzfrequenz	0,77	0,65	0,85
Syst. Blutdruck	0,69	0,44	0,79
Diast. Blutdruck	0,82	0,62	0,90
Mittl. art. Blutdruck	0,74	0,69	0,76
Fentanylverbrauch	5,61	3,82	6,44

Tabelle 12: Zeitverhältniswerte (Zeit innerhalb des Toleranzbereiches/Anästhesiezeit) und Fentanylverbrauch (µg/kg/h) in der DEX 1-Gruppe

	Median	*25er Perzentile*	*75er Perzentile*
Herzfrequenz	0,76	0,21	0,92
Systol. Blutdruck	0,67	0,51	0,77
Diast. Blutdruck	0,73	0,52	0,91
Mittl. art. Blutdruck	0,65	0,40	0,85
Fentanylverbrauch	3,95	2,83	5,34

Tabelle 13: Zeitverhältniswerte (Zeit innerhalb des Toleranzbereiches/Anästhesiezeit) und Fentanylverbrauch (µg/kg/h) in der DEX 2-Gruppe

3.3.1 Herzfrequenz

Aus dem Box- und Whisker-Diagramm (Abb.23) ist ersichtlich, daß die ermittelten Zeitverhältniswerte in allen drei Patientengruppen relativ weit gestreut liegen.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

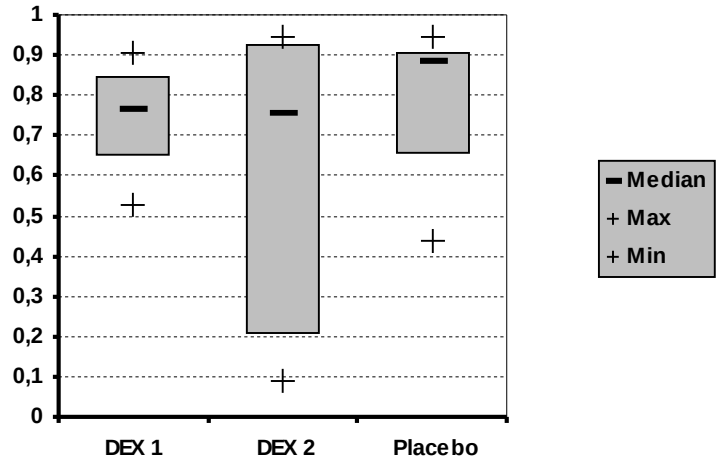

Abbildung 23: Zeitrelationen der Herzfrequenz im Toleranzbereich (Median, Maximum, Minimum, 25er bis 75er Perzentilenbereich grau unterlegt)

Der H-Test nach Kruskal-Wallis ergab mit p = 0,80 keine signifikanten Unterschiede in den drei Gruppen, das heißt es ließ sich für Dexmedetomidin keine Wirksamkeit nachweisen. Die Herzfrequenz der Verum-Gruppen lag gleich lange im ±20 %- Bereich wie die Placebo-Gruppe. Allerdings liegt der Medianwert in der Placebogruppe mit 0,88 über dem in der DEX 1- (0,77) und auch über dem in der DEX 2-Gruppe (0,76). In der Placebogruppe blieb die Herzfrequenz länger im Toleranzbereich, nämlich in 88 % der Gesamtanästhesiezeit, als in den beiden DEX-Gruppen. In der DEX 2-Gruppe mit der höheren Dexmedetomidin-Dosierung lag die Herzfrequenz in 24 % der Gesamtanästhesiezeit unterhalb der Toleranzgrenzen. Die Inzidenz der Atropin-Gaben in der DEX 2-Gruppe zeigt die Relevanz dieser Bradykardien (Tab. 14).

Wenn auch keine statistisch signifikante Wirksamkeit des Dexmedetomidins ihn Bezug auf die intraoperativen Schwankungen der Herzfrequenz nachzuweisen ist, so ist doch ein Trend in der DEX 2-Gruppe zur interventionsbedürftigen Bradykardie festzustellen. In dieser Gruppe waren mehr als drei mal soviel Atropin-Gaben pro Anästhesieminute notwendig wie in der Placebogruppe und fast doppelt so viel wie in der Gruppe mit der kleinen Dexmedetomidin-Dosis.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

	0,5 mg Atropin-Boli *(absolut/pro Anästhesieminute)*
DEX 1-Gruppe	4/0,004
DEX 2-Gruppe	13/0,007
Placebo-Gruppe	3/0,002

Tabelle 14: Anzahl der intraoperativen Atropin-Gaben (Mehrfach-Gaben pro Patient), Anästhesiezeit entspricht Summe der Einzelzeiten innerhalb einer Gruppe

3.3.2 Systolischer Blutdruck

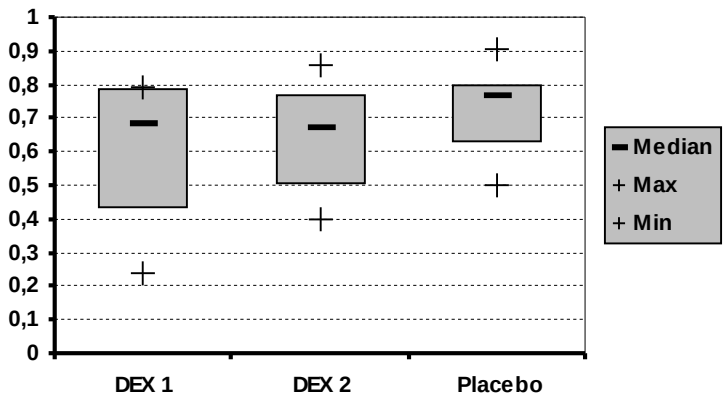

Abbildung 24: Zeitrelationen des systolischen Blutdruckes im Toleranzbereich (Median, Maximum, Minimum, 25er bis 75er Perzentilenbereich grau unterlegt)

Im Box-und Whisker-Diagramm (Abb.24) läßt sich eine relativ große Streuung der ermittelten Werte wie bei der Herzfrequenz beschreiben. In der Placebo-Gruppe hat sie die geringste Ausprägung. Mit einem p = 0,256 war im H-Test nach Kruskal-Wallis kein Unterschied in der Dauer der Stabilität des systolischen Blutdrucks beim Vergleich

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

der drei Patientengruppen festzustellen. Die Medianwerte weisen mit 0,69 in der DEX 1- , mit 0,67 in der DEX 2- und mit 0,77 in der Placebo-Gruppe keine Differenzen auf, das heißt in allen drei Gruppen bewegte sich der intraoperative systolische Blutdruck in 69 – 77 % der Gesamtanästhesiezeit im Toleranzbereich von ±20 %. Wenn auch keine Unterschiede in der Dauer der Blutdruckstabilität nachweisbar waren, so wurden klinisch unterschiedliche Mengen an Antihypertensiva und Sympathomimetika in den drei Patientengruppen intraoperativ benötigt, um den Blutdruck in den geplanten Grenzen zu halten (Tab.15).

	1mg Effortil â -Boli (absolut/pro Anästh.-Minute)	*Dopamin-Minuten (absolut/% der Anästhesiezeit)*	*Nitroglyzerin-Minuten (absolut/% der Anästhesiezeit)*
DEX 1	18 / 0,012	0 / 0	16 / 1,07
DEX 2	18 / 0,010	152 / 8,70	187 / 10,62
Placebo	4 / 0,002	0 / 0	383 / 23,09

Tabelle 15 : Einsatz von Sympathomimetika und Antihypertensiva, Anästhesiezeit entspricht Summe der Einzelzeiten innerhalb einer Gruppe

Sympathomimetika wurden in den beiden Dexmedetomidin-Gruppen häufiger verabreicht als in der Placebo-Gruppe. Bei den Effortil®-Gaben pro Anästhesieminute wird dies besonders deutlich. Dopamin kam lediglich in der Gruppe mit der hohen Dexmedetomidin-Dosierung zur Anwendung. Nitroglyzerin wurde zur Blutdrucksenkung in allen drei Gruppen angewandt, allerdings mit unterschiedlicher Häufigkeit. Die Placebo-Gruppe brauchte in 23 % der Gesamt-Anästhesiezeit Nitroglyzerin, die Patientengruppe mit der höheren Dexmedetomidin-Dosis benötigte es in 10 % der Zeit, lediglich die DEX 1-Gruppe zeigte nur in 1 % der Gesamtzeit einen Bedarf. Diese Beobachtung ist von Bedeutung, wenn man unterstellt, daß Dexmedetomidin dosisabhängig den Blutdruck senken sollte. Der U-Test nach Mann-Whitney zeigte beim Vergleich zwischen DEX 1- und der Placebo-Gruppe ($p = 0,052$) statistisch signifikante Unterschiede in der Dauer der Stabilität des systolischen

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Blutdruckes, während im Vergleich zwischen DEX 2- und der Placebo-Gruppe mit einem p = 0,124 keine Signifikanz zu beschreiben war. Ein Unterschied zwischen den beiden DEX-Gruppen ließ sich bei einem p = 0,474 nicht erkennen.

3.3.3 Diastolischer Blutdruck

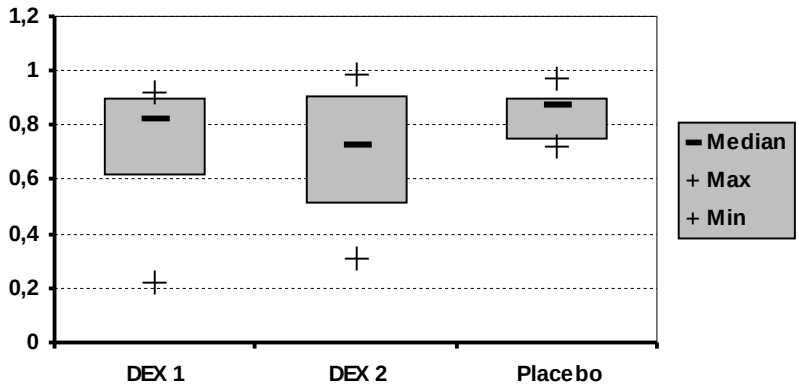

Abbildung 25: Zeitrelationen des diastolischen Blutdruckes im Toleranzbereich (Median, Maximum, Minimum, 25er bis 75er Perzentilenbereich grau unterlegt)

Es wird aus dem Box- und Whisker-Diagramm (Abb.25) ersichtlich, daß die ermittelten Werte relativ weit gestreut sind. In der Placebo-Gruppe ist dieses Phänomen noch am wenigsten ausgeprägt. Die Medianwerte liegen zwischen 0,73 (DEX 2-Gruppe) und 0,88 (Placebo-Gruppe), das heißt der diastolische Blutdruck ließ sich in der DEX 2-Gruppe in 73 %, in der DEX 1-Gruppe in 82 % und in der Placebo-Gruppe in 88 % der Gesamtanästhesiezeit in dem gewünschten Toleranzbereich halten. Der H-Test nach Kruskal-Wallis ergab mit p = 0,528 keine statistische Signifikanz bei der Testung auf Unterschiedlichkeit der Stabilitätsdauer des diastolischen Blutdruckes. Auch der U-Test nach Mann-Whitney, der die DEX 1- mit der Placebo-Gruppe und die DEX 2- mit der Placebo-Gruppe vergleicht, zeigte bei p = 0,209 bzw. p = 0,149 keine Signifikanz.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

3.3.4 Mittlerer arterieller Blutdruck

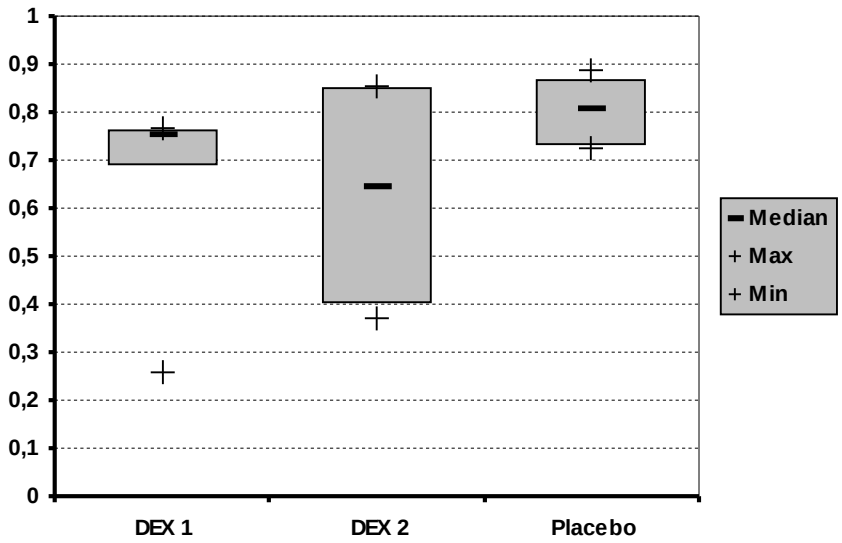

Abbildung 26: Zeitrelationen des mittleren arteriellen Blutdruckes im Toleranzbereich (Median, Maximum, Minimum, 25er bis 75er Perzentilenbereich grau unterlegt)

Auch dieses Box- und Whisker-Diagramm (Abb.26) demonstriert große Streuungen der ermittelten Werte, in der DEX 2-Gruppe besonders ausgeprägt, in der DEX 1-Gruppe minimal, allerdings mit einem Minimumwert als Ausreißer. Die Medianwerte betragen 0,75 in der DEX 1-Gruppe, 0,65 in der DEX 2-Gruppe und 0,81 in der Placebo-Gruppe. Das bedeutet: innerhalb des ±20 %-Toleranzbereiches bewegte sich der mittlere arterielle Blutdruck in der DEX 2-Gruppe in 65 %, in der DEX 1-Gruppe in 75 % und in der Placebo-Gruppe in 81 % der Gesamtanästhesiezeit. Eine Signifikanz ergab sich im H-Test nach Kruskal-Wallis mit $p = 0{,}122$ bei der Testung auf Unterschiedlichkeit der drei Gruppen allerdings nicht. Beim Vergleich der DEX 1- mit der Placebo-Gruppe und der DEX 2- mit der Placebo-Gruppe im U-Test nach Mann-Whitney zeigte sich jedoch beide Male mit $p = 0{,}041$ ein Unterschied.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

3.3.5 Fentanyl – Verbrauch

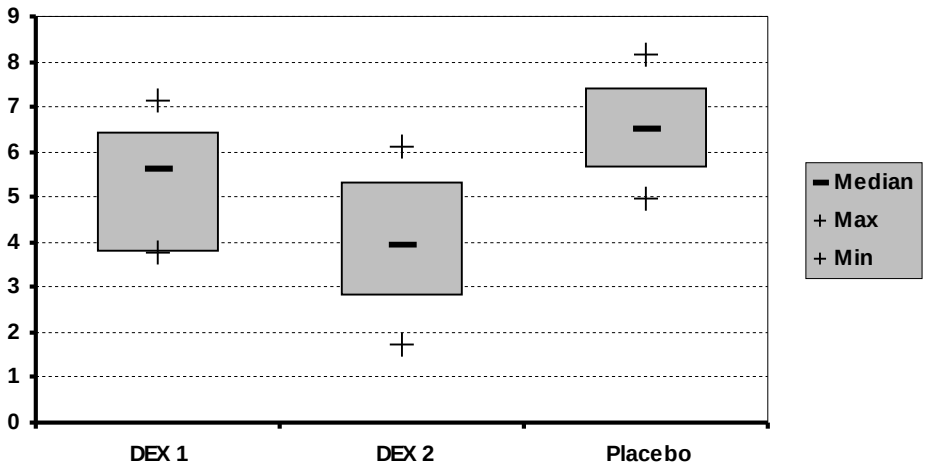

Abbildung 27: Fentanylverbrauch in µg/kg/h (Median, Maximum, Minimum, 25er bis 75er Perzentilenbereich grau unterlegt)

Das Box- und Whisker-Diagramm (Abb.27) zeigt die unterschiedlichen Fentanyldosierungen pro kg KG und Stunde Anästhesiezeit in den drei Patientengruppen. In der Placebo-Gruppe war der Bedarf mit 6,50 µg/kg/h am größten. Die Patienten, die Dexmedetomidin erhielten, brauchten weniger, nämlich 5,61 µg/kg/h in der DEX 1-Gruppe und nur 3,95 µg/kg/h in der DEX 2-Gruppe. Im H-Test nach Kruskal-Wallis war dieser unterschiedliche Fentanyl-Verbrauch mit $p = 0{,}010$ statistisch signifikant. Der U-Test nach Mann-Whitney zeigte beim Vergleich der DEX 1- mit der Placebo-Gruppe und der DEX 2- mit der Placebo-Gruppe nochmals mit $p = 0{,}041$ bzw. $p = 0{,}002$ einen deutlichen Unterschied. Der extrem niedrige p-Wert beim Vergleich DEX 2- mit Placebo-Gruppe ließ vermuten, daß auch zwischen den beiden Dexmedetomidin-Dosen nochmals ein signifikanter Unterschied in der analgetischen Wirksamkeit zu finden war. Der U-Test zwischen DEX 1- und DEX 2-Gruppe bestätigte diese Vermutung bei einem $p = 0{,}071$ nicht.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

3.4.1 Einfluß auf die Hämodynamik

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, daß intraoperativ verabreichtes Dexmedetomidin die Dauer der Stabilität der Herzfrequenz und des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruckes innerhalb eines ±20 %-Toleranzbereiches nicht beeinflußte. Ordnet man die im H-Test nach Kruskal-Wallis ermittelten p-Werte für die vier Parameter Herzfrequenz, systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutrduck nach ihrer Größe, so ergibt sich folgende Rangliste :

	P – Werte im H-Test nach Kruskal-Wallis
Mittlerer arterieller Blutdruck	0,122
Systolischer Blutdruck	0,256
Diastolischer Blutdruck	0,528
Herzfrequenz	0,803

Tabelle 16: Rangliste der p-Werte

Im Vergleich der vier Parameter wird die Stabilitätsdauer der Herzfrequenz durch Dexmedetomidin mit geringster Wahrscheinlichkeit beeinflußt, die des mittleren arteriellen Blutdruckes mit größter Wahrscheinlichkeit.

Es gab intraoperative Phasen von Bradykardie, Hypotonie und Hypertonie, die therapiebedürftig waren. Die Medianwerte im Box- und Whisker-Diagramm (Tab.13) zeigen, daß bei Verabreichung der höheren Dexmedetomidindosis die Herzfrequenz in 24 % der Anästhesiezeit außerhalb der Toleranzgrenze von ±20 % lag und mit Atropingaben behandelt werden mußte. Die Atropinboli pro Anästhesieminute waren hier mehr als drei mal so häufig nötig (0,007) wie in der Placebo-Gruppe (0,002) und fast doppelt so häufig nötig wie in der DEX 1-Gruppe (0,004) (Tab.14).

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Bei den Patienten der Verum-Gruppen mußte häufiger ein Sympathomimetikum eingesetzt werden als in der Placebo-Gruppe. In der Placebo-Gruppe war die Anzahl der erforderlichen 1 mg Effortil®-Boli pro Anästhesieminute (0,002) um eine Zehnerpotenz niedriger als in der DEX 1- (0,012) und in der DEX 2-Gruppe (0,010). Dagegen benötigten die Placebo-Patienten häufiger ein Antihypertensivum intraoperativ als die Dexmedetomidin-Patienten. Nitroglyzerin war bei den Patienten, die Dexmedetomidin in der geringen Dosis erhielten, am seltensten nötig, nämlich nur in 1,07 % der Gesamt-Anästhesieminuten, während die Patienten, die Dexmedetomidin in der hohen Dosis erhielten, Nitroglyzerin in 10,62 % der Gesamt-Anästhesiezeit brauchten. In der Placebo-Gruppe war Nitroglyzerin in 23,09 % der Gesamt-Anästhesieminuten erforderlich

3.4.2 Analgetische Potenz

Die Patienten, die Dexmedetomidin erhielten, benötigten intraoperativ signifikant weniger Fentanyl als die Placebogruppe. Das galt sowohl für die niedrige Dosierung mit 0,3 µg/kg/h als auch für die hohe Dosierung mit 0,6 µg/kg/h. Ein Unterschied in der analgetischen Potenz zwischen den beiden Verum-Gruppen ließ sich statistisch nicht nachweisen.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

4 Diskussion

4.1 Perioperative kardiale Morbidität

Gefäßchirurgische Patienten, die sich einem rekonstruktiven Eingriff der abdominellen Aorta oder der peripheren Gefäße unterziehen müssen, haben häufig zahlreiche kardiovaskuläre Risikofaktoren. Hypertonus und koronare Herzkrankheit stehen im Mittelpunkt. Hypertonus kann zu koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Schlaganfall führen, bereits manifeste koronare Herzkrankheit birgt das Risiko von Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt oder sogar Herztod. Die häufigste kardiovaskuläre Erkrankung ist zwar der Hypertonus, aber die koronare Herzkrankheit verursacht die höchste Morbidität und Mortalität [66]. Es ist daher offensichtlich, daß perioperative Morbidität und Mortalität hauptsächlich durch diese kardiale Ursache bestimmt sind. Perioperative kardiale Morbidität ist auch bei nicht herzchirugischen Eingriffen die Hauptodesursache nach Operation und Anästhesie [66]. Chirurgische Patienten mit Bauchaortenaneurysma und arterieller Verschlußkrankheit der zentralen und peripheren Gefäße zeigen eine besonders hohe Prävalenz des Risikofaktors koronare Herzkrankheit. So fand Hertzer [49] unter 1000 Patienten mit dieser Operationsindikation 30 % mit schwerer, revaskularisationsbedürftiger koronarer Herzkrankheit. Sogar 44 % der Patienten mit auffälliger kardialer Anamnese und pathologischem EKG hatten eine schwere koronare Herzkrankheit, während nur 15 % der Patienten mit normalen kardiologischen Befunden schwer koronarkrank waren. Einfluß eines bestehenden Hypertonus auf die Inzidenz interventionsbedürftiger koronarer Herzkrankheit konnte Hertzer bei dieser Untersuchung nicht feststellen. Nach Mangano [66] ist die koronare Herzkrankheit die häufigste Ursache perioperativer kardialer Morbidität. Mangano untersuchte in einer prospektiven Studie [67] 474 Männer mit manifester oder vermuteter koronarer Herzkrankheit, die sich einem allgemeinchirurgischen Eingriff unterzogen. 20 % der Patienten zeigten myokardiale Ischämien bereits präoperativ, 25 % intraoperativ und 41 % früh postoperativ. Aus den frühen postoperativen myokardialen Ischämien resultierten kardiale Komplikationen wie instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod mit einer 9,2 mal größeren Wahrscheinlichkeit während der Hospitalisationsphase und mit einer 2,8 mal größeren Wahrscheinlichkeit im Langzeitverlauf. In der Phase der

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Narkoseausleitung und während der Zeit im Aufwachraum sind kardiovaskuläre Risikopatienten also besonders gefährdet. Die endogenen Katecholamine als Marker des Sympathikotonus zeigen nicht nur intraoperativ sondern auch postoperativ noch erhöhte Spiegel [46, 78]. Dieser Effekt ist Ursache der häufig beobachteten postoperativen stressinduzierten Tachykardie, die gerade für koronarkranke Patienten gefährlich ist. Insgesamt sind die Ursachen perioperativer myokardialer Ischämien allerdings vielschichtig, denn 50 % bis 80 % gehen nicht mit akuten Änderungen von Herzfrequenz oder Blutdruck einher [99,113].

Welchen Einfluß ein präoperativ bestehener Hypertonus auf die perioperative kardiale Morbidität hat, wird kontrovers diskutiert. Von Knorring [117] und Prys-Roberts [81] fanden bei Patienten mit unbehandeltem, schlecht behandeltem und labilem Hypertonus eine höhere Inzidenz an perioperativer Blutdrucklabilität, Dysrhythmie und myokardialer Ischämie, während Goldman [43] und Rao [85] feststellten, daß präoperativer Hypertonus nicht das Auftreten perioperativer kardialer Probleme vermehrt.

Auch die 22 gefäßchirurgischen Patienten der vorliegenden Untersuchung zeigten die beschriebenen kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonus und koronare Herzkrankheit. Der Hypertonus war am häufigsten vertreten, nämlich bei 14/22 (63,7%) Patienten, die koronare Herzkrankheit kam bei 8/22 (36,4%) Patienten vor. In Bezug auf die Art der durchgeführten Operationen, Rekonstruktionen der abdominellen Aorta und der peripheren Gefäße der unteren Extremität, waren die Patienten dieser Studie vergleichbar mit denen, die Hertzer [49] untersucht hat. Hertzers Untersuchung stammt allerdings aus dem Jahre 1984 und enthält daher noch einen hohen Anteil an Patienten mit schwerer Koronarkrankheit. Im Laufe der vergangenen 16 Jahre hat die Revaskularisationschirurgie der Koronargefäße auch an älteren Patienten erheblich zugenommen, ein Grund für das Fehlen von Patienten mit interventionbedürftiger koronarer Herzkrankheit in der vorliegenden Studie. Ein weiterer Grund ist die übliche Praxis, Patienten mit so schwerer Beeinträchtigung ihrer koronaren Leistung nicht einer elektiven Gefäßoperation zu unterziehen. 5/22 (22,7%) Patienten unseres Kollektives waren bereits mit aorto-koronaren Bypässen oder perkutaner transluminaler Koronarangioplastie versorgt.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Die perioperative kardiale Morbidität wird entscheidend mitbestimmt von präoperativ vorhandenen Risikofaktoren, insbesondere von der koronaren Herzkrankheit. Aber auch intraoperative Faktoren wie Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz haben einen erheblichen Einfluß auf das perioperative „Outcome“. In welchem Maße intraoperative hämodynamische Instabilität die perioperative kardiale Morbidität beeinflußt wird im Folgenden diskutiert.

4.2 Hämodynamische Parameter

4.2.1 Intraoperativer Hypertonus

Die Rolle des akuten intraoperativen Hypertonus wird zum Teil kontrovers diskutiert. Rao [85] und Goldman [43] fanden keinen Zusammenhang zwischen Hypertonus und Outcome, Lieberman [62] sah keine Korrelation zwischen Hypertonus und intraoperativer myokardialer Ischämie. Steen [104] dagegen wies in seiner Untersuchung eine höhere perioperative Reinfarktrate bei intraoperativ hypertensiven Patienten nach als bei normotensiven. Rao [85] untersuchte ebenfalls die perioperative Reinfarktrate. Keiner seiner Reinfarktpatienten entwickelte intraoperativ allein einen Hypertonus, es bestand immer die Kombination von Hypertonus mit Tachykardie, die bei 3 von 8 Patienten zum Reinfarkt führte. Es ist unbestritten, daß der Hypertonus das Angebot und den Verbrauch des myokardialen Sauerstoffes beeinflußt [66]. Akute Drucksteigerung im Ventrikel verursacht Erhöhung der Wandspannung und bedingt somit eine Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauches. Gesundes Myokard kann sich dieser Situation anpassen. Durch Anheben des diastolischen Blutdruckes über den linksventrikulären enddiastolischen Druck wird eine ausreichende Koronarperfusion aufrechterhalten [120]. Beim insuffizienten Ventrikel allerdings kann der endiastolische Druck den diastolischen Blutdruck übersteigen und damit einen Abfall des koronaren Perfusionsdruckes zur Folge haben [29]. Trotz dieser Erkenntnisse, so Mangano in seinem Artikel über perioperative kardiale Morbidität [66], haben die bisher zu diesem Thema durchgeführten Studien keinen kausalen Zusammenhang zwischen akuter intraoperativer Hypertension und Myokardischämie feststellen können. Unter anderen fanden Rao [85], Fegert [36] und Slogoff [98], daß nur weniger als 15 % der myokardialen Ischämieepisoden mit einem Hypertonus vergesellschaftet sind.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

4.2.2 Intraoperative Hypotonie

Die Rolle einer intraoperativen Hypotonie wird weniger kontrovers diskutiert. Hypotonie führt zwar zu einer Reduktion der Wandspannung des Ventrikels und zu einer Reduktion des myokardialen Sauerstoffbedarfes, der Effekt auf den koronaren Blutfluß bestimmt aber entscheidend die Auswirkungen. Überschreitet der Abfall des diastolischen Blutdruckes ein gewisses Maß, so werden die autoregulativen Mechanismen der Koronarien außer Kraft gesetzt, der koronare Perfusionsdruck sinkt und mindert das myokardiale Sauerstoffangebot [50]. Unter anderen bestätigen die Studien von Kotter [60], Rao [85] und Steen [104] einen Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypotonie und myokardialer Ischämie. Kotter fand, daß während kardiovaskulärer Operationen 25 % der ischämischen Ereignisse einhergingen mit einem Abfall des systolischen Blutdruckes um 20 % und mehr. Rao sah in einer intraoperativen Hypotension den wichtigsten hämodynamischen Parameter, der eine mögliche myokardiale Ischämie hervorrufen kann. 9 von 12 seiner Patienten, die intraoperativ hypoton waren, erlitten perioperativ einen Reeinfarkt. Auch Steen berichtet über eine signifikant höhere Reeinfarktrate bei Patienten, die intraoperativ über mehr als 10 Minuten einen Abfall ihres systolischen Blutdruckes um 30 % und mehr zeigten. Intraoperative Hypotonie scheint also die perioperative kardiale Morbidität ganz wesentlich zu beeinflussen.

4.2.3 Intraoperative Tachykardie

Auch die intraoperative Tachykardie und ihre Bedeutung für perioperative kardiale Morbidität sind Gegenstand wissenschaftlichen und klinischen Interesses. Erhöhung der Herzfrequenz führt bei verkürzter diastolischer Ventrikelfüllungszeit und gesteigerter Ventrikelleistung pro Minute zu einer Reduktion des myokardialen Sauerstoffangebotes und einem Anstieg des Sauerstoffverbrauches [50]. Dieser pathophysiologische Mechanismus erklärt den Zusammenhang von Tachykardie und myokardialer Ischämie. Zahlreiche Studien belegen eine kausale Beziehung zwischen intraoperativer Tachykardie und myokardialer Ischämie. Unter anderen gehören dazu die Untersuchungen von Fegert [36], Slogoff [98] und Kotter [60]. Die Kombination von intraoperativer Tachykardie und Hypotonie scheint in Bezug auf die Entwicklung einer myokardialen Ischämie besonders gefährlich zu sein, vermutet Lieberman [62] anhand seiner Studie.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

4.2.4 Intraoperative Bradykardie

Die Bedeutung intraoperativer Bradykardie für die perioperative kardiale Morbidität, inbesondere für die myokardiale Ischämie, ist bisher von geringem wissenschaftlichen Interesse gewesen.

4.3 Stellenwert der vorliegenden Untersuchung

Die intraoperativ gemessenen hämodynamischen Parameter Blutdruck und Herzfrequenz und ihr möglicher Einfluß auf die perioperative kardiale Morbidität bilden den wissenschaftlichen und klinischen Hintergrund, vor dem die vorliegende Studie stattgefunden hat. Es wird deutlich, wie wichtig es gerade bei Patienten mit besonders hoher Prävalenz für eine koronare Herzkrankheit ist, für stabile hämodynamische intraoperative Verhältnisse zu sorgen. Die Stoffgruppe der α2-Agonisten ist in der Lage, durch Senkung des Sympathikotonus die Hämodynamik zu stabilisieren [72]. Ihr Einsatz ist daher bei kardiovaskulären Risikopatienten in der Gefäßchirurgie von besonderer Bedeutung.

In der vorliegenden Untersuchung wurde der α2-Agonist Dexmedetomidin in zwei verschiedenen Dosen intraoperativ bei gefäßchirurgischen Patienten verabreicht. Ähnliche Studien zur kontinuierlichen intraoperativen Gabe von Dexmedetomidin liegen vor, unterscheiden sich aber in wesenlichen Parametern wie Art des Patientenkollektives und Höhe der verabreichten Dosis voneinander. Bereits 1992 berichtete Aho [10] über Dexmedetomidin-Infusionen in Höhe von 0,36, 0,51, 0,60 und 0,81 µg/kg/h bei gesunden Frauen während abdomineller Hysterektomie. Talke [111] führte 1995 erstmalig eine Studie an koronarkranken gefäßchirurgischen Patienten durch. Er verabreichte Dexmedetomidin kontinuierlich in einer Dosis, so daß Plasmaspiegel von 0,15 ng/ml, 0,30 ng/ml bzw. 0,45 ng/ml erreicht wurden. 1997 untersuchte dann Jalonen [53] koronarkranke Patienten, die aorto-koronare Bypässe erhielten, und dosierte Dexmedetomidin in einer Menge von 0,42 µg/kg/h. In der vorliegenden Studie erhielten die Patienten nach einem Bolus 0,2 µg/kg/h bzw. 0,4 µg/kg/h, so daß ein Plasmaspiegel von 0,3 ng/ml bzw. 0,6 ng/ml erreicht wurde.

In allen drei erwähnten Studien konnte eine verbesserte intraoperative hämodynamische Stabilität für Patienten mit Dexmedetomidin beschrieben werden. Die Ergebnisse der

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

vorliegenden Untersuchung allerdings zeigen, daß intraoperativ verabreichtes Dexmedetomidin die Dauer der Stabilität von Herzfrequenz und Blutdruck innerhalb eines Toleranzbereiches nicht beeinflußt. Mehrere Gründe für diese unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse sind denkbar. Zum einen sind die Fallzahlen pro Gruppengröße in der vorliegenden Studie recht klein, und die ermittelten Messwerte weisen eine große Streuung auf. Zum anderen unterscheidet sich die vorliegende Untersuchung durch die Art der erhobenen Messwerte von den zitierten Studien. In der eigenen Untersuchung werden Zeitverhältniswerte, nämlich Minuten innerhalb des Toleranzbereiches in Relation zu Gesamtanästhesie-Minuten, ermittelt, Aho [10] Talke [111] und Jalonen [53] arbeiteten mit den Absolutwerten von Blutdruck und Herzfrequenz. Wenn auch die statistische Auswertung dieser Untersuchung Grenzen in der Interpretation der Ergebnisse aufzeigt, so sind die beobachteten klinischen Befunde, gemessen am intraoperativen Verbrauch von Atropin, Etilefrin (Effortil®) und Nitroglyzerin relevant und diskussionswürdig.

4.3.1 Herzfrequenz

Bei den 14 Patienten, die intraoperativ Dexmedetomidin erhielten, war die Zeit, in der die Herzfrequenz innerhalb des Toleranzbereiches von ±20 % lag, kürzer als in der Placebo-Gruppe. Bei einem Plasmaspiegel von 0,6 ng /ml, also bei hoher Dosierung mit 0,4 µg/kg/h, kam eine Bradykardie so häufig vor, daß der Bedarf an 0,5 mg Atropin-Boli mehr als dreimal so hoch war wie ohne Dexmedetomidin. Aho [10] machte ähnliche Erfahrungen. Bei einer Dosierung von 0,6 µg/kg/h war die Herzfrequenz seiner Patientinnen in der ersten Stunde der Operation signifikant niedriger als mit Placebo, 4 von 10 Patientinnen brauchten Atropin, während in der Placebo-Gruppe kein Atropin benötigt wurde. Auf die Gesamtdauer der Operation bezogen gab es allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen Dexmedetomidin- und Placebo-Gruppe. Auch bei Talkes [111] Patienten, die Dexmedetomidin erhielten, war in 44 % ein Anticholinergikum intraoperativ notwendig, die Placebo-Patienten hatten keinen Bedarf. Lediglich Jalonen [53] fand bei seinen kardiochirurgischen Patienten keine höhere Inzidenz für intraoperative Bradykardie. Er sah den Grund dafür zum einen in der Scopolamin-Prämedikation aller Patienten und zum anderen in der Tatsache, daß die meisten seiner koronarkranken Patienten mit einem langwirkenden β-Blocker behandelt

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

waren und wegen schon bestehender β-Blockade bei zusätzlicher Symathikusblockade keinen weiteren Herzfrequenzabfall zeigen konnten. Die Patienten der vorliegenden Untersuchung waren nicht regelhaft mit Atropin prämediziert, und nur 3 von 22 standen unter präoperativer Therapie mit β-Blockern.

Nicht nur bei kontinuierlicher intravenöser, sondern auch bei intramuskulärer Gabe von Dexmedetomidin als Prämedikation [9, 34, 94] und bei einmaliger intravenöser Gabe mit Anästhesiebeginn [4, 8, 93] wird von Bradykardien berichtet. Aho [9] verabreichte Dexmedetomidin eine Stunde vor gynäkologischer Laparoskopie in drei verschiedenen Dosen, maximal 2,4 µg/kg, intramuskulär und sah dosisabhängige Bradykardien, die besonders postoperativ im Aufwachraum behandlungsbedürftig wurden. Erkola [34] und Scheinin [94] konnten in ihren Untersuchungen diese Ergebnisse bestätigen. Sie verabreichten 2,5 µg/kg Dexmedetomidin intramuskulär eine Stunde präoperativ und berichteten über intra- und postoperative Bradykardien, Scheinins Dexmedetomidin-Patienten benötigten intraoperativ 3 bis 4 mal häufiger Atropin als die Placebogruppe. Scheinin [93] verabreichte Dexmedetomidin auch intravenös als Einzel-Dosis zur Narkoseeinleitung in einer Dosierung von 0,6 µg/kg und beobachtete niedrige intraoperative Herzfrequenzen, fand aber keinen Unterschied zur Placebogruppe. Aantas [4] Ergebnisse nach Gabe von 0,67 bzw. 1,0 µg/kg Dexmedetomidin zur Narkose für eine uterine Cürettage waren vergleichbar. Aho [8] verabreichte 0,3 bzw. 0,6 µg/kg Dexmedetomidin intravenös zur abdominellen Hysterektomie und sah schon vor Narkoseeinleitung niedrigere Herzfrequenzen in der Dexmedetomidin-Gruppe mit der höheren Dosierung. Während in Scheinins und Aantas Studien von notwendigen Atropin-Gaben nicht berichtet wird, benötigten bei Aho 2 Patienten von 24 aus der 0,6 µg-Dexmedetomidin-Gruppe, bzw. jeweils einer von 24 aus der 0,3 µg- und der Placebogruppe einmalige Atropingaben postoperativ.

Die Bradykardie gehört zum typischen pharmakologischen Wirkprofil aller α2-Agonisten [72], sie wird hervorgerufen durch die zentrale Sympathikolyse. So beschrieben unter anderen Kulka [61] und Ghignione [40] schon für Clonidin, den Prototypen der α2-Agonisten, eine erhöhte Inzidenz von Bradykardien bei perioperativer Gabe. Die McSPI-EUROPE Research Group mit ihrem Direktor Mangano [73] konnte berichten, daß auch Mivazerol, ein neuer α2-Agonist mit

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

allerdings geringerer Selektivität zum α2-Rezeptor als Dexmedetomidin, bei intraoperativer Gabe zu mehr Bradykardien führte. Manganos Arbeitsgruppe verabreichte entweder 0,75 oder 1,5 µg/kg/h Mivazerol kontinuierlich zur Narkose und fand bei beiden Dosierungen im Vergleich zur Placebogruppe intraoperativ und postoperativ höhere Inzidenzen von Bradykardien. In der Häufigkeit der medikamentösen Intervention mit Atropin unterschieden sich die Mivazerol-Gruppen jedoch nicht von der Placebo-Gruppe.

Neben gehäuftem Auftreten von Bradykardien wird auch über weniger intraoperative tachykarde Phasen berichtet. Aho [10] sah mildere Herzfrequenzanstiege nach Intubation bei den Patientinnen, die Dexmedetomidin erhalten hatten. Talke [111] allerdings konnte zwar Zeitdifferenzen der Tachykardien in den unterschiedlichen Gruppen tendenziell feststellen, fand aber keine Signifikanz. Jalonen [53] wiederum sah eine höhere Inzidenz für Tachykardien in der Placebo-Gruppe. Auch für Clonidin [32] und Mivazerol [73] ist eine Abnahme intraoperativer tachykarder Phasen beschrieben worden. In der vorliegenden Untersuchung läßt sich keine eindeutige Aussage über den Einfluß von Dexmedetomidin auf die Häufigkeit von intraoperativen Tachykardien machen. Das liegt an der Formulierung der Fragestellung dieser Studie und an der Art, wie die entspechenden Daten ermittelt wurden. Gemessen wurden Zeiten, in denen die einzelnen hämodynamischen Parameter innerhalb eines gewünschten Toleranzbereiches von ±20 % lagen. Die Zeiten verkürzten sich zwangsläufig, wenn die Grenzen überschritten wurden. Es wurde jedoch nicht ermittelt, in welcher Richtung die Grenzüberschreitung erfolgte. Ob Bradykardie oder Tachykardie ließ sich nur bei Zuordnung einer möglichen medikamentösen Intervention klären. In Bezug auf die Bradykardien schien die Zuordnung leicht, denn die notwendigen Atropin-Gaben in den Patientengruppen unterschieden sich deutlich. Die Behandlung einer Tachykardie mußte jedoch wegen ihrer vielschichtigen Ursachen mit verschiedenen Pharmaka erfolgen. Nach Vertiefung der Narkose und Korrektur eines Volumendefizites war die medikamentöse Intervention mit einem β-Blocker nach Studienprotokoll die letzte Maßnahme. β-Blocker-Gabe war bei keinem der Studien-Patienten intraoperativ notwendig, somit fehlte ein dem Atropin vergleichbares Medikament, das eine Zuordnung der Grenzüberschreitungen zu Bradykardie oder Tachykardie möglich machte. Es bleibt zu vermuten, daß eine möglicherweise vorhandene Reduktion

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

tachykarder Grenzüberschreitungen gar nicht erkannt werden konnte, wenn sie in der Gesamtzeit übertroffen wurde von einer Zunahme bradykarder Grenzüberschreitungen. Die Zeiten der Zunahme könnten erheblich länger als die Zeiten der Reduktion sein, das heißt der resultierende Nettoeffekt Bradykardie-Zunahme würde die gleichzeitige Tachykardie-Reduktion nicht erkennen lassen.

4.3.2 Blutdruck

In der vorliegenden Studie wird der Einfluß von Dexmedetomidin auf die Stabilität des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruckes untersucht. Bei Durchsicht der Literatur stellt sich heraus, daß im allgemeinen in den Studien mit dieser Thematik systolischer und/oder mittlerer arterieller Blutdruck Gegenstand der Auswertungen sind. Lediglich in den Arbeiten von Ghignone [41] und Engelman [32] über perioperative Hämodynamik bei Clonidin-Verabreichung wird der diastolische Blutdruck als Parameter der Kreislauffunktion in die Auswertungen mit einbezogen. Die vorgelegte Untersuchung zeigt zwar keinen Einfluß des Dexmedetomidins auf die Stabilität aller drei Blutdruckparameter, der diastolische Blutdruck scheint dabei aber, betrachtet man die Rangliste der p-Werte, mit geringster Wahrscheinlichkeit beeinflußt zu werden. Aus diesem Grund werden im weiteren Verlauf lediglich systolischer und mittlerer arterieller Blutdruck diskutiert. Der diastolische Blutdruck bleibt jedoch nicht unberücksichtigt, da er in die Berechnung des mittleren arteriellen Blutdruckes mit eingeht.

Im Gegensatz zur statistischen Aussage der vorliegenden Untersuchung in Bezug auf den Blutdruck stehen die klinischen Beobachtungen. In den drei Patientengruppen gab es deutliche Unterschiede im intraoperativen Bedarf von Sympathomimetika und Antihypertonika. In der Verum-Gruppe in niedriger und hoher Dosierung waren häufiger Medikamente wie Etilefrin (Effortil®) oder Dopamin erforderlich, um den Blutdruck in den gewünschten Grenzen zu halten. Hypotonie ist ebenso wie Bradykardie ein Effekt des erniedrigten Sympathikotonus und damit eine typische Wirkung aller α2-Agonisten [72]. Für Clonidin [32] wurde sie ebenso beschrieben wie für Mivazerol [73]. Auch die bisherigen Untersuchungen mit Dexmedetomidin zeigen ähnliche Befunde. Sowohl bei gesunden Freiwilligen [16, 54], als auch bei

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

anästhesierten kardiovaskulären Risikopatienten [53, 111] führte Dexmedetomidin-Gabe zu hypotonen systolischen Blutdruckwerten. Talkes [111] gefäßchirurgische Patienten hatten Dexmedetomidin-Plamaspiegel von 0,15, 0,30 bzw.0,45 ng/ml. Sie zeigten in der mittleren und in der hohen Dosierung signifikante Abfälle des systolischen Blutdruckes. Fast alle Patienten, auch die aus der Placebo-Gruppe, brauchten intraoperativ vasoaktive, den Blutdruck anhebende Medikamente. Ein Unterschied zwischen den Gruppen fand sich dabei nicht. Auch die Placebo-Patienten der vorliegenden Untersuchung benötitgen Sympathomimetika, hier sogar deutlich weniger als die Dexmedetomidin-Patienten. Eine Aussage über den Unterschied in den drei Patientengruppen ist nicht möglich. Klinische Erfahrungen bestätigen, daß kardiovaskuläre Risikopatienten häufig schon nach Verabreichung üblicher Narkotika und Anästhetika hypoton reagieren können und vasoaktive Substanzen benötigen. Das erklärt möglicherweise den Bedarf an Sympathomimetika in den Placebo-Gruppen Talkes und der vorliegenden Arbeit. Jalonen [53] verabreichte kardiochirurgischen Patienten intraoperativ Dexmedetomidin in einer Dosis von 0,42 µg/kg/h, vergleichbar mit der hohen Dosis dieser Studie, und fand auch hier niedrigere systolische Blutdruckwerte als in der Placebo-Gruppe. Der Effekt war allerdings nur vor und während der extrakorporalen Zirkulation sichtbar. Der Einsatz von notwendigen Sympathomimetika wurde von Jalonen nicht untersucht. Aho [10] verabreichte nach Bolus-Gabe 0,6 µg/kg/h Dexmedetomidin zur abdominellen Hysterektomie und sah intraoperativ keine Unterschiede im mittleren arteriellen Blutdruck zur Placebo-Gruppe. Allerdings zeigten die Dexmedetomidin-Patientinnen einen dosisabhängigen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes während der präoperativen Bolusgabe, der als typische passagere Erregung von α-Rezeptoren in der glatten Gefäßmuskulatur bei hoher α2-Agonisten-Dosierung über kurze Zeit gedeutet wurde. In der vorliegenden Untersuchung wurde dieser Effekt nicht beobachtet. Möglicherweise war der deutlich niedrigere Bolus von 6 µg/kg/h Dexmedetomidin hierfür ursächlich. Ahos Patientinnen erhielten dagegen 10,2 µg/kg/h als Bolus-Gabe. Auch die kontinuierliche Rate lag mit 0,6 µg/kg/h deutlich über der in Jalonens (0,42 µg/kg/h), Talkes (maximal 0,45 µg/kg/h) und der vorliegenden Arbeit (maximal 0,4 µg/kg/h). Um so erstaunlicher ist die Tatsache, daß Aho bei dieser hohen Dosierung keine Änderung des intraoperativen mittleren arteriellen Blutdruckes fand. Eine Erklärung für dieses Phänomen liegt

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

möglicherweise in der Tatsache, daß Ahos Patientinnen relativ gesund waren.Talke, Jalonen und die vorgelegte Arbeit dagegen untersuchten ausschließlich kardiovaskuläre Risikopatienten. Die klinische Erfahrung zeigt, daß der Blutdruck gerade bei diesen Patienten besonders sensibel auf Narkotika aller Art reagiert und deshalb den Einsatz von Sympathomimetika notwendig macht. Ein weiterer Aspekt, der die unterschiedliche Reaktion des Blutdruckes auf Dexmedetomidin in den verschiedenen Untersuchungen deuten mag, ist Schellers [95] Vermutung, daß die hämodynamischen Effekte von Dexmedetomidin durch die Art des Inhalationsnarkotikums beeinflußt werden könnten. Studien an Hunden [55, 114], die mit Halothan und Dexmedetomidin oder Halothan und Placebo anästhesiert wurden, fanden keinen Unterschied des mittleren arteriellen Blutdruckes während der Narkose zwischen den Gruppen. Mit Isoflurane und Dexmedetomidin narkotisierte Hunde [15, 122] zeigten sogar einen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Auch die Patienten in den zitierten und der vorliegenden Studie wurden mit unterschiedlichen Inhalationsnarkotika anästhesiert. Jalonen [53] verwendete Enflurane, Aho [10] und Talke [111] Isoflurane. In der vorgelegten Untersuchung dagegen wurde laut Studienprotokoll nur dann Isoflurane mit maximal 0,5 Vol.% endexpiratorisch verabreicht, wenn die Narkose trotz Steigerung der Fentanyldosis zu flach erschien. Insgesamt nur 7 der 22 Patienten benötigten Isoflurane, 4 aus der Placebo-Gruppe, 2 aus der Gruppe mit der niedrigen, einer aus der Gruppe mit der hohen Dexmedetomidin-Dosis.

Neben der unterschiedlich häufigen Sympathomimetika-Gabe fallen in der vorliegenden Arbeit auch die unterschiedlich langen Zeiten auf, in denen Nitroglyzerin als Antihypertensivum verabreicht werden mußte. Besonders erwähnenswert ist, daß Patienten, die Dexmedetomidin in der hohen Dosis erhielten, noch in 10 % der Anästhesiezeit Nitroglyzerin brauchten, um mit ihrem systolischen Blutdruck in der Toleranzgrenze zu bleiben, während das niedrig dosierte Dexmedetomidin lediglich in 1% der Anästhesiezeit Nitroglyzerin erforderlich machte. Ohne Dexmedetomidin erhöhte sich diese Zeit sogar auf 23 %. In der eigenen Arbeit scheint die antihypertensive Wirkung des Dexmedetomidins nicht dosisabhängig zu sein. Eine statistische Auswertung dieser Befunde gibt es nicht, so daß hier nur ein Trend zu erkennen ist. Talke [111] hat den intraoperativen Bedarf des β-Blockers Esmolol zur

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Senkung des Blutdruckes untersucht. Seine Patienten, die Dexmedetomidin in hoher Dosis (Plasmaspiegel 0,45 ng/ml) erhielten, brauchten introperativ keinen β-Blocker. Die niedrig dosierten Patienten (Plasmaspiegel 0,15 ng/ml) erhielten fünf mal mehr Esmolol als die mittel dosierten (Plasmaspiegel 0,30 ng/ml). In der Placebo-Gruppe war der β-Blocker sechs mal häufiger als in der Gruppe mit mittlerer Dosierung nötig. Es scheint also hier im Unterschied zur vorliegenden Untersuchung dosisabhängige antihypertensive Wirksamkeit des Dexmedetomidins zu bestehen. Allerdings war der beschriebene Unterschied in Talkes vier Patientengruppe lediglich als Trend sichtbar. Auch Jalonen [53] fand in seiner Studie einen geringeren intraoperativen Nitroglyzerin-Bedarf bei den Patienten, die 0,42 µg/kg/h Dexmedetomidin erhielten, allerdings waren die Ergebnisse ebenfalls statistisch nicht signifikant. Manganos Untersuchungen mit Mivazerol [73] zeigten ähnliche Ergebnisse. Obwohl die Inzidenz intraoperativer hypertensiver Phasen mit zwei verschiedenen Mivazerol-Dosen niedriger war als mit Placebo, gab es keine Unterschiede in der therapeutischen Intervention zwischen den Gruppen.

Auch in der vorliegenden Arbeit benötigen die drei Patientengruppen unterschiedlich große Mengen von vasoaktiven Substanzen. Diese Beobachtung veranlaßt zu der Aussage, daß die typischen hypotonen und antihypertensiven Effekte des Dexmedetomidins tatsächlich existierten, auch wenn sie statistisch nicht berechenbar waren. Wahrscheinlich bewegten sich die hervorgerufenen Schwankungen des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruckes noch größtenteils im vorgegebenen Toleranzbereich von ±20 %, sodaß eine Änderung der Stabilitätsdauer gar nicht erkannt werden konnte. Das erklärt möglicherweise den fehlenden Unterschied in der Dauer der Stabilität aller Blutdruckparameter zwischen den Patientengruppen.

4.3.3 Fentanylverbrauch

In der vorgelegten Studie benötigten alle Patienten, die Dexmedetomidin erhielten, intraoperativ weniger Fentanyl als die Placebo-Gruppe. Sowohl für die niedrige Dosierung mit 0,3 µg/kg/h als auch für die hohe Dosierung mit 0,6 µg/kg/h zeigten die Auswertungen einen Unterschied. Hiermit bestätigt sich die analgetische

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

dosisabhängige Potenz des Dexmedetomidins. Während in der Placebo-Gruppe 6,50 µg/kg/h Fentanyl für eine suffiziente Analgesie erforderlich waren, waren es mit niedriger Dexmedetomidin-Dosis nur 5,61 µg/kg/h. Mit hoher Dosis konnte die Fentanylmenge sogar bis fast um die Hälfte auf 3,95 µg/kg/h reduziert werden. Die analgetische Potenz gehört zum typischen Wirkprofil aller α2-Agonisten. Sie wurde sowohl für Clonidin [32, 37, 40] als auch für Dexmedetomidin [53, 93, 94] beschrieben. Scheinin [94] verabreichte eine Stunde vor Operationsbeginn 2,5 µg/kg Dexmedetomidin intramuskulär zur Prämedikation und sah eine Reduktion des intraoperativen Fentanylbedarfes um bis zu 60 %. Dexmedetomidin wurde auch als Einzel-Dosis von 0,6 µg/kg intravenös mit Narkosebeginn gegeben [93]. Es zeigte sich auch hier eine deutliche Einsparung des intraoperativen Fentanyls. Auch postoperativ hatten die Patienten einen geringeren Opiatbedarf als die Placebo-Gruppe. Während B. Scheinin [93] und H. Scheinin [94] relativ gesunde ASA I- und ASA II-Patienten untersuchten, ging es in Jalonens Studie [53] um kardiovaskuläre Risikopatienten wie in der vorgelegten Untersuchung. Jalonen verabreichte koronarkranken Patienten 0,42 µg/kg/h Dexmedetomidin intravenös, eine Dosierung vergleichbar mit der höheren aus der vorgelegten Studie. Auch seine Dexmedetomidin-Patienten benötigten weniger Fentanyl intraoperativ, der postoperative Opiatbedarf war allerdings nicht geringer. Der postoperative Opiatverbrauch der drei hier untersuchten Patientengruppen wurde zwar im Rahmen der Multicenter-Studie dokumentiert, ging aber in die Auswertung der vorliegenden Teiluntersuchung nicht ein. Er wird das Thema weiterer Arbeiten sein.

4.4 Schlußfolgerungen

Die analgetische Potenz intraoperativ verabreichten Dexmedetomidins konnte in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden. Es ist folglich möglich, bei Anwendung dieses α2-Agonisten während der Narkose Opiate einzusparen. Dieser Effekt hat positive Auswirkungen auf die postoperative Phase, denn mit Reduktion der Opiatmenge minimieren sich gleichzeitig auch die typischen postnarkotischen Nebenwirkungen wie Atemdepression und Sedierung. Kardiovaskuläre Risikopatienten sind gerade in der frühen postoperativen Phase gefährdet, Komplikationen wie Myokardischämien und Herzrhythmusstörungen zu erleiden. Eine zusätzliche

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Atemdepression erhöht diese Gefahr. Dexmedetomidin hat zwar auch sedierende Eigenschaften, führt aber postoperativ nicht zur Atemdepression. Seine kurze Halbwertszeit von zwei bis vier Stunden führt dazu, daß die analgetische Wirksamkeit relativ schnell abklingt und in der späten postoperativen Phase nicht mehr vorhanden ist. Nach ausgedehnten chirurgischen Eingriffen wird man also besonders in der späten postoperativen Phase auf Opiate zur Schmerztherapie nicht verzichten können.

Dexmedetomidin zeigte in der vorliegenden Untersuchung keinen Einfluß auf die Stabilitätsdauer der hämodynamischen Parameter Herzfrequenz und Blutdruck, obwohl Unterschiede im Gebrauch von Atropin, Sympathomimetika und Antihypertensiva bestanden, aber nicht statistisch erfaßt waren. Das hier benutzte Meß- und Auswertungsverfahren könnte Ursache für diese Diskrepanz sein. Während in den meisten zitierten Studien Absolutwerte der Hämodynamik in die statistischen Berechnungen eingingen, wurde in der vorgelegten Untersuchung eine Änderung der Parameter erst meßbar, wenn der vorgegebene Toleranzbereich über- oder unterschritten wurde, das heißt es konnten nur erhebliche Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz erfaßt werden.

Trotz dieser Einschränkung ließ sich auch in dieser Studie bei Anwendung von Dexmedetomidin eine Tendenz zur Bradykardie feststellen. In der Placebo-Gruppe bewegte sich die Herzfrequenz in 88 % der Anästhesiezeit im Toleranzbereich, mit hoher Dexmedetomidin-Dosierung nur noch in 76 % der Zeit. Nach Durchsicht der Originaldaten und Zuordnung zu den Atropinmengen war es möglich, die Zeiten außerhalb des Toleranzbereiches als überwiegend bradykarde Phasen zu deuten. Die Kontrolle der Herzfrequenz ist besonders von Bedeutung bei kardiovaskulären Risikopatienten, die für Myokardischämien in der intra- und vor allen Dingen frühen postoperativen Phase gefährdet sind [66]. Ischämien treten häufig im Zusammenhang mit Tachykardien auf, es läßt sich aufgrund der pathophysiologischen Veränderungen sogar ein kausaler Zusammenhang vermuten [36, 60, 62, 84, 98]. Das Ziel der anästhesiologischen Versorgung bei kardiovaskulären Risikopatienten muß also sein, intra- und postoperative Tachkardien zu vermeiden. Mit der Stoffgruppe der β-Blocker ist das bereits möglich. In mehren Studien konnte belegt werden, daß bei perioperativer Gabe von Practolol [82], Esmolol [84] und Atenolol [69] eine Reduktion der Inzidenz myokardialer Ischämien erreicht werden konnte. Mit Atenolol behandelte Patienten

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

zeigten sogar nach zwei Jahren noch eine deutlich geringere Mortalität und Inzidenz schwerwiegender kardialer Komplikationen als die Placebogruppe. Perioperative β-Rezeptoren-Blockade stellt damit die erste anerkannte Therapie zur Verbesserung der perioperativen Überlebenrate dar [70]. Auch mit α2-Agonisten wie Dexmedetomidin läßt sich die perioperative Herzfrequenz senken wie die zitierten Studien und die eigene vorliegene Untersuchung belegen. Die resultierende Bradykardie ist allerdings häufig so ausgeprägt, daß Atropin eingesetzt werden muß. Ein positiver Effekt von Dexmedetomidin oder anderer selektiver α2-Agonisten auf die Myokardprotektion konnte bisher nur vermutet werden [48, 73], denn es fehlen Studien an kardiovaskulären Risikopatienten mit ausreichend großer Fallzahl. Auch die vorgelegte Untersuchung konnte zu diesem Thema keine Aussage bringen. Zum einen waren auch hier die drei Patientengruppen recht klein, zum anderen standen die Auswertungen des Holter-EKG, mit dem Ischämien hätten aufgedeckt werden können, aus organisationstechnischen Gründen nicht zur Verfügung. Vor kurzem wurden jedoch erstmals Untersuchungen an 2854 Patienten mit nachgewiesener oder vermuteter koronarer Herzkrankeit mit dem perioperativ verabreichten α2-Agonisten Mivazerol veröffentlicht [79]. Die Studie erstreckte sich über einen Untersuchungszeitraum von 30 Tagen. Es wurde eine geringere Inzidenz kardialer Todesfälle bei den mit Mivazerol behandelten Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit gesehen. Außerdem konnte im Vergleich mit nicht behandelten Patienten ein Trend zur Senkung der postoperativen Myokardrate festgestellt werden. Perioperative β-Rezeptoren-Blockade repräsentiert trotz ihrer Nebenwirkungen wie Herzinsuffizienz und Bradykardie den derzeitigen Goldstandard einer myokardialen ischämischen Prophylaxe [19]. Es ist bisher nicht ausreichend belegt, ob auch perioperative zentrale Sympathikolyse durch α2-Agonisten wie Dexmedetomidin ähnliche positive Effekte für die Myokardpotektion bietet, zumal sie häufig deutliche und behandlungsbedüftige Bradykardien als Nebenwirkung zeigt.

Dexmedetomidin zeigte in der vorgelegten Studie keinen Einfluß auf die Stabilitätsdauer des systolischen, diastolischen und mittleren ateriellen Blutdruckes. Deutliche Unterschiede im Gebrauch von Dopamin, Etilefrin (Effortil®) und Nitroglyzerin waren zwischen den Gruppen allerdings vorhanden. Der systolische Blutdruck lag in allen drei Patientengruppen im Median in 69 % bis 77 % der Anästhesiezeit im gewünschten Toleranzbereich. Der mittlere arterielle Blutdruck lag

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

in der Gruppe mit der hohen Dexmedetomidin-Dosis in 65 % der Zeit, in der Gruppe mit der niedrigen Dosis in 75 % der Zeit und in der Placebo-Gruppe in 81 % der Anästhesiezeit im Toleranzbereich. Die Placebo-Gruppe benötigte insgesamt mehr Nitroglyzerin und weniger Etilefrin und Dopamin als die Dexmedetomidin-Gruppen. Damit wurde die zum typischen Wirkungsprofil des Dexmedetomidin gehörende hypotone und antihypertensive Blutdruckregulation auch in der vorgelegten Studie deutlich. Hämodynamische Schwankungen bergen für kardiovaskuläre Risikopatienten vielfältige Risiken. Hypertensive Phasen können zur Linksherzdekompensation und zum hämorrhagischen Insult führen, hypotone Phasen beeinhalten das Risiko von myokardialer und zerebraler Minderperfusion mit der Folge von Herzinfarkt und Schlaganfall. Gerade während rekonstruktiver Eingriffe an der abdominellen Aorta, wie sie bei 13 der hier untersuchten 22 Patienten vorgenommen wurden, ist mit großen Schwankungen des Blutdruckes zu rechnen. Das Clamping und Declamping der Aorta führt zu deutlichen Blutdruckanstiegen und -abfällen und geht mit vielfältigen pathophysiologischen Mechanismen einher [39], die kardiovaskuläre Risikopatienten akut gefährden können. Die Tatsache, daß während Aortenchirurgie die Plasmakatecholaminspiegel besonders hoch sind [88], bestätigt das erhöhte Risiko. Erhebliche Blutverluste während des Eingriffes können die Blutdruckinstabilität noch potenzieren. Mehr als die Hälfte der Patienten, die in der vorgelegten Studie untersucht wurden, erhielten Aortenoperationen und war damit den geschilderten intraoperativen Schwankungen der Hämodynamik ausgesetzt. Trotzdem bewegte sich im Gesamtkollektiv der mittlere arterielle Blutdruck, beeinflußt durch Sympathomimetika und Antihypertensiva, intraoperativ noch in 65 % bis 81 % der Anästhesiezeit im gewünschten Toleranzbereich, ohne daß ein Einfluß des Dexmedetomidins auf die Dauer gesehen wurde. Eine getrennte Auswertung der beiden Gruppen Aortenchirurgie und periphere Gefäßchirurgie hätte möglicherweise andere Ergebnisse erbracht, war aber wegen der niedrigen Patientenzahlen nicht möglich.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

5 Zusammenfassung

Der Anästhesist wird zunehmend mit kardiovaskulären Risikopatienten konfrontiert. Vor allen anderen leiden gefäßchirurgische Patienten besonders häufig an koronarer Herzkrankheit, Hypertonus und Herzinsuffizienz. Der koronaren Herzkrankheit kommt dabei eine wichtige Bedeutung zu. Sie ist ursächlich verantwortlich für perioperative kardiale Morbidität, der Haupttodesursache nach Operation und Anästhesie auch bei nicht-herzchirurgischen Patienten.

Bei der Suche nach kardioprotektiven Narkoseverfahren und Medikamenten ist die Stoffgruppe der α2-Agonisten in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Ihre sympatholytischen, analgetischen und Hämodynamik stabilisierenden Eigenschaften haben positive Effekte für kardiovaskuläre Risikopatienten vermuten lassen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der hoch selektive α2-Agonist Dexmedetomidin 22 gefäßchirurgischen Patienten doppelblind und placebokontrolliert in zwei verschiedenen Dosen perioperativ verabreicht und sein Einfluß auf intraoperative Stabilitätsdauer der hämodynamischen Parameter Herzfrequenz und Blutdruck und auf intraoperativen Opiatverbrauch untersucht. Der intraoperative Fentanylbedarf war sowohl in der niedrigen Dosierung von 0,2 µg/kg/h als auch in der hohen Dosierung von 0,4 µg/kg/h geringer als in der Placebo-Gruppe. Dieses Resultat zeigt die analgetische Potenz von Dexmedetomidin und bestätigt die Ergebnisse anderer Untersuchungen. Ein Einfluß von Dexmedetomidin auf die Stabilitätsdauer der Herzfrequenz und des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruckes konnte in dieser Arbeit nicht ermittelt werden, obwohl Unterschiede zwischen den drei Gruppen im Gebrauch von Atropin, Sympathomimetika und Antihypertensiva zu sehen waren. Andere Studien haben dagegen deutliche bradykarde, hypotone und antihypertone Wirkungen des Dexmedetomidins beschreiben können. Da die vorgelegte Untersuchung keine Absolutwerte der Hämodynamik sondern Zeiten außerhalb eines vorgegeben Toleranzbereiches in Relation zur Gesantanästhesiezeit gemessen hat, ist sie mit den anderen Studien nicht direkt vergleichbar.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Ob und in welchem Maße kardiovaskuläre Risikopatienten von perioperativer Dexmedetomidin-Gabe profitieren, läßt sich durch die vorgelegte Untersuchung nicht klären. Aus diesem Grund sind weitere Studien zu diesem Thema nötig und sinnvoll.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

6 Tabellen und Graphiken

Tabellenverzeichnis

Nr.		Seite
Tabelle 1:	Demographische Daten der Patienten mit Aorteneingriffen	16
Tabelle 2:	Demographische Daten der Patienten mit peripheren Gefäßeingriffen	17
Tabelle 3:	Demographische Daten des gesamten Patientenkollektives	17
Tabelle 4:	Anzahl (prozentualer Anteil) der Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Mehrfachnennung)	18
Tabelle 5:	Anzahl (prozentualer Anteil) der Patienten mit pulmonalen und Stoffwechselrisikofaktoren	18
Tabelle 6:	Anzahl (prozentualer Anteil) der Patienten mit Medikamenteneinnahmen (Mehrfachnennungen)	19
Tabelle 7:	Dexmedetomidin-Plasmakonzentrationen und -Dosierungen	19
Tabelle 8:	Demographische Daten, Anästhesiedauer, OP-Dauer im Mittelwert (± Standardabweichung)	27
Tabelle 9:	Klinische Daten, Anzahl der Patienten (prozentualer Anteil)	28
Tabelle 10:	Ausgangswerte für Blutdruck und Herzfrequenz, Mittelwerte (± Standardabweichung)	29
Tabelle 11:	Zeitverhältniswerte (Zeit innerhalb des Toleranzbereiches/Anästhesie-Zeit) der Placebogruppe	30
Tabelle 12:	Zeitverhältniswerte (Zeit innerhalb des Toleranzbereiches/Anästhesie-Zeit) der DEX 1-Gruppe	31
Tabelle 13:	Zeitverhältniswerte (Zeit innerhalb des Toleranzbereiches/Anästhesie-Zeit) der DEX 2-Gruppe	31

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Tabelle 14: Anzahl der intraoperativen Atropin-Gaben 33

Tabelle 15: Einsatz von Sympathomimetika und Antihypertensiva 34

Tabelle 16: Rangliste der p-Werte im H-Test nach Kruskal-Wallis 38

Abbildungsverzeichnis

Nr. **Seite**

Abbildung 1-13: Narkoseverläufe der Patienten mit Aorteneingriffen Anlagen

Abbildung 14-22: Narkoseverläufe der Patienten mit Operationen der peripheren Gefäße Anlagen

Abbildung 23: Box- und Whisker-Diagramm der Zeitrelationen der Herzfrequenz im Toleranzbereich 32

Abbildung 24: Box- und Whisker-Diagramm der Zeitrelationen des systolischen Blutdruckes im Toleranzbereich 33

Abbildung 25: Box- und Whisker-Diagramm der Zeitrelationen des diastolischen Blutdruckes im Toleranzbereich 35

Abbildung 26: Box- und Whisker-Diagramm der Zeitrelationen des mittleren arteriellen Blutdruckes im Toleranzbereich 36

Abbildung 27: Box- und Whisker-Diagramm des Fentanyl-Verbrauches 37

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

7 Literaturverzeichnis

[1] Aanta A, Kallio A, Kanto J, Scheinin H, Scheinin M: Dexmedetomidine reduces thiopental anesthetic requirements in man. Anesthesiology (1989) V 71 No 3 A

[2] Aanta A, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J: Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. Anesthesiology (1997) 86: 1055-1060

[3] Aanta R, Kanto J, Scheinin M, Kallio A, Scheinin H: Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery. Anesth Analg (1990) 70: 407-413

[4] Aanta R, Kanto J, Scheinin M, Kallio A, Scheinin H: Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. Anesthesiology (1990) 73: 230- 235

[5] Aanta R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J, Scheinin M, Vuorinen J: A comparison of dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, and midazolam as i.m. premedication for minor gynecological surgery. Br J Anaesth (1991) 67: 402-409

[6] Aanta R, Kallio A, Virtanen R: Dexmedetomidine, a novel α2-adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characterists. Drugs of the Future (1993) 18 (1): 49-56

[7] Aho M, Erkola O, Scheinin H, Lehtinen AM, Korttila K: Effect of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. Anesth Analg (1991) 73: 112-118

[8] Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K: The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. Anesthesiology (1991) 74: 997-1002

[9] Aho M, Scheinin M, Lehtinen A-M, Erkola O, Vuorinen J, Korttila K: Intramusculary administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. Anesth Analg (1992) 75: 932-939

[10] 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: 940-946

[11] American Metropolitan Life Insurance Co. Recommended Weight Tables

[12] Baron JF, Bertrand M, Barre E, Godet G, et al.: Combined epidural and general anesthesia versus general anesthesia for abdominal aortic surgery. Anesthesiology (1992) 75: 611-618

[13] Bischoff P, Koch E: Alpha 2-Agonisten in Anästhesie und Intensivmedizin. Anästhesol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzth. (1993) 28: 2-12

[14] Blomberg S, Emanuelsson H, Ricksten S: Thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris. Anesth Analg (1989) 69: 558-562

[15] Bloor B, Alper G, Frankland M, Flacke JW: Nifidepine attenuates the acute hemodynamic changes that occur with intravenous dexmedetomidine in dogs (abstract). Anesth Analg (1989) 68: 32

[16] Bloor B, Ward D, Belleville JP, Maze M: Effects of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology (1992) 77: 1134-1142

[17] Bode RH, Adelhoj B, Zarich SW et al.: Cardiac outcome after peripheral vascular surgery – comparison of general and regional anesthesia. Anesthesiology (1996) 84: 3-13

[18] Bonnet F, Boico S, Rostaing S, Lorifene JF, Saada M: Clonidine-induced analgesia in postoperative patients: epidural versus intramuscular administration. Anesthesiology (1990) 72: 423-427

[19] Böttiger BW, Martin E: Prävention perioperativer Mypokardischämien – ein Update. Anaesthesist (2000) 49: 174-186

[20] Brodsky JB, Bravo JJ: Acute postoperative clonidine withdrawal syndrome. Anesthesiology (1976) 44: 519-520

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

[21] Clark KW, Hall JW : Xylazine, a new sedative for horses and cattle. Vet Res (1969) 85: 512

[22] Coombs DW, Saunders RL, Lachance D: Intrathecal morphine tolerance: Use of intrathecal clonidine, DADLE and intraventricular morphine. Anesthesiology (1985) 62: 358-363

[23] Cooper CC, Nelson DH: ACTH levels in plasma in preoperative and surgically stressed patients. J Clin Invest (1962) 41: 1599

[24] Coriat P, Daloz M, Bousseau D, Fusciardi J Echter E, Viars P: Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous nitroglycerin. Anesthesiology (1984) 61: 193-196

[25] Cucchiara RF, Benefiel DJ, Matteo RS, DeWood M, Albin MS: Evaluation of esmolol in controlling increases in heart rate and blood pressure during endotracheal intubation in patients undergoing carotid endarterectomy. Anesthesiology (1986) 65: 528-531

[26] Curran J, Crowley M, O`Sullivan G: Droperidol and endotracheal intubation. Anaesthesia (1980) 35: 290-294

[27] De Kock M: Alpha-2 adrenoceptor agonists: Clonidine, dexmedetomidine, mivazerol.Current Opinion in Anesthesiology (1996) 9: 295-299

[28] Duan J, Sawyonk J: Enhancement of clonidine-induced analgesia by lesions induced with spinal and intracerebroventricular administration of 5,7-dihydroxytryptamine. Neuropharmacology (1987) 26: 323-329

[29] Dunn RB, Griggs DM: Ventricular filling pressure as a determinant of coronary blood flow during ischemia. Am J Physiol (1983) 244: H429-H436

[30] Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL: The pharmaconetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidin hydrochloride in adult human volunteers. Anesthesiology (1993) 78: 813-820

[31] Eberle B, Weiler N, Düber C et al.: Anästhesie zur endovaskulären Therapie aortaler Aneurysmen. Anaesthesist (1996) 45: 931-40

[32] Engelman E, Lipszyc M, Gilbart E, Van der Linden P, Bellens B, Van

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Romphey A, De Rood M: Effects of clonidine on anesthetic drug requirements and hemodynamic response during aortic surgery. Anesthesiology (1989) 71: 178-187

[33] Engquist A, Fog-Möller F, Christiansen C, Those J, Vester-Anderson T, Nistrup Madsen S: Influence of epidural analgesia on the catecholamine and cyclic AMP responses to surgery. Acta Anaesth Scand (1988) 24: 17-21

[34] Erkola O, Korttila K, Aho M, Haasio J, Aantaa R, Kallio A: Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. Anesth Analg (1994) 79: 646-653

[35] Estler CJ: Pharmakologie der Alpha 2-Agonisten. In: Tryba M, Zenz M (Hrsg.): Alpha 2-Adrenoceptor-Agonisten in der Anästhesie, Intensiv- und Schmerztherapie (Sertürner Workshops), 1996 Pabst Sience Publishers, Lengerich, 32-53

[36] Fegert G, Hollenberg M, Browner W, Wellington Y, Levenson L, Franks M, Harris D, Mangano D: Perioperative myocardial ischemia in the noncardiac surgical patient (abstract). Anesthesiology (1988) 69: A 49

[37] Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, Wong D, Dazza S, Stead SW, Laks H: Reduced narcotic requirements by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Anesthesiology (1987) 67: 11-19

[38] Forrest JB, Rehder K, Goldsmith CH, Cahalan MK, Levy WJ, Strunin L, Bota W, Boucek CD, Cucchiara RF, Dhamee S, Domino KB, Dudman AJ, Hamilton WK, Kampine J, Kotrly KJ, Maltby JR, Mazloomdoost M, MacKenzie RA, Melnick BM, Motoyama et al.: Multicenter Study of General Anesthesia. I. Design and Patient Demography. Anesthesiology (1990) 72: 252-261

[39] Gelman S: The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. Anesthesiology (1995) 82: 1026-60

[40] Ghignione M, Quintin L, Duke PC , Kehler CH, Calvillo O : Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. Anesthesiology (1986) 64: 36- 42

[41] Ghignione M, Calvillo O, Quintin L: Anesthesia and hypertension: The effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements. Anesthesiology (1987) 67: 3-10

[42] Ghignone M, Noe C, Calvillo O, Quintin L: Anesthesia for ophthalmic surgery in elderly : The effects of clonidine in intraocular pressure, perioperative hemodynamics and anesthetic requirements. Anesthesiology (1988) 68: 707

[43] Goldman L, Caldera D: Risks of anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. Anesthesiology (1979) 50: 285-292

[44] Goldman L: Cardiac risk in noncardiac surgery: an update. Anesth Analg (1995) 80: 810-820

[45] Gross F: Central alpha-adrenoceptors in cardiovascular regulation. Chest (1983) Suppl. 83: 293

[46] Halter JB, Pflug AE, Porte D: Mechanisms of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. J Clin Endocrinol Metabol (1977) 45: 936-944

[47] Harwood TN, Butterworth J, Prielipp RC, Royster RL, Hansen K, Plonk G, Dean R: The safety and effectiveness of esmolol in the perioperative period in patients undergoing abdominal aortic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth (1999) 13 (5): 555-561

[48] Heikkilä H, Jalonen J, Hynynen M, Perttilä J, Valtonen M, Kuitunen A, Salmenperä M, Aanta R, Kallio A: Dexmedetomidine infusion and perioperative ischemia in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia (1994) Vol 8, No. 5, Suppl. 3

[49] Hertzer NR, Beven EG, Young JR, O´Hara PJ, Ruschhaupt WF, Graor RA, Dewolfe VG, Maljovec LC: Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. Ann Surg (1984) Vol.199, No. 2: 223-233

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

[50] Hierholzer K, Schmidt RF (Herausgeber) : Pathophysiologie des Menschen, VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-69451 Weinheim, 1991

[51] Hynynen M, Jalonen J, Kuitunen A, Salmenperö M, Heikkilä H, Perttilä J, Valtonen M, Aanta R, Kallio A: Dexmedetomidine infusion improves perioperative adrenergic stability during coronary artery bypass surgery. Journal of cardiothoracic and Vascular Anesthesia (1994) Vol 8, No. 5, Suppl. 3

[52] Jaakola ML, Ali-Melkkilä T, Kanto J, Kallio A, Scheinin H, Scheinin M: Dexmedetomidine reduces intraocular pressure, intubation responses and anesthetic requirements in patients undergoing ophthalmic surgery. Br J Anaesth (1992) 68: 570-575

[53] Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkilä H, Perttilä J, Salmenperä M, Valtonen M, Aanta R, Kallio A: Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. Anesthesiology (1997) 86: 331-345

[54] Kallio A, Scheinin M, Koulu M, Ponkilainen R, Ruskoaho H, Viinamäki O, Scheinin H: Effects of dexmedetomidine, a selective alpha 2-adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. Clin Pharmacol Ther (1989) : 33-42

[55] Karlsson BR, Forsman M, Roald OK, Heier MS, Stehen PA: Effect of dexmedetomidine, a selective and potent α2-agonist, on cerebral blood flow and oxygen consumption during halothane anesthesia in dogs. Anesth Analg (1990) 71: 125-129

[56] Kataja JHK, Kaukinen S, Viinimäki OVK, Metsä-Ketelä TJA, Vapaatalo H: Esmolol for treatment of hypertension and tachycardia in patients during and after abdominal aortic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth (1990), Vol. 4, No.5, Suppl. 2 (October): 37-43

[57] Kaukinen S, Kaukinen L, Eerola R: Preoperative and postoperative use of clonidine with neuroleptanaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand (1979) 23: 113-120

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

[58] Kent M, Thomsen B, Cicala R: Clonidine decreases ischemic events during coronary artery surgery. Anesthesiology (1990) 73: A 129

[59] Knapp RB, Topkins MJ, Artusio JF: The cerebrovascular accident and coronary occlusion in anesthesia. JAMA (1962) 182: 332

[60] Kotter G, Kotrly K, Kalbfleisch J, Vucins E, Kampine J: Myocardial ischemia during cardiovascular surgery as detected by ST segment trend monitoring system. L Cardiothorac Anes (1987) 1: 190-199

[61] Kulka PJ, Tryba M, Zenz M: Dose response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anaesthesia in coronary artery bypass grafting patients. Anesth Analg (1995) 80: 263-268

[62] Lieberman RW, Orkin FK, Jobes DR, Schwartz AJ: Hemodynamic predictors of myocardial ischemia during halothane anesthesia for coronary artery revascularization. Anesthesiology (1983) 59: 36-41

[63] Little jr. DM, Stephen CR: Modern balanced anesthesia; A concept. Anesthesiology (1954) 15: 246-251

[64] Lunn JK, Stanley TH, Eisele J: High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: Plasma fentanyl concentrations and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses. Anesth Analg (Cleve 1979) 58: 390

[65] Magnusson J, Thulin T, Werner O, Järhult J, Thomson D: Haemodynamic effects of pretreatment with metoprolol in hypertensive patients undergoing surgery. Br J Anaesth (1986) 58: 251-260

[66] Mangano DT: Perioperative cardiac morbidity. Anesthesiology (1990) 72: 153-84

[67] Mangano DT, Browner W, Hollenberg M, London M, Tubau J, Tateo I and the study of perioperative ischemia research group: Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med (1990) 323: 1781-1788

[68] Mangano DT, Böttiger BW: Kardiovaskuläre Morbidität und Anästhesie. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther (1995) 30: 136-40

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

[69] Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I, for The Study of Perioperative Ischemia Research Group: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. N Engl J Med (1996) 335: 1713-1720

[70] Mangano DT: Perioperative Medizin: Die Bedeutung arteriosklerotischer Erkrankungen. Anaesthesist (2000) 49: 171-173

[71] Mastrianni JA, Abbott FV, Kunos G: Activation of central μ-opioid receptors is involved in clonidine analgesia in rats. Brain Res. (1989) 479: 283-289

[72] Maze M, Tranquilli W: Alpha 2-adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. Anesthesiology (1991) 74: 581-605

[73] McSPI-EUROPE Research Group (Director Mangano D): Perioperative sympatholysis. Beneficial effects of the α2-agonist mivazerol on hemodynamic stability and myocardial ischemia. Anesthesiology (1997) 86: 346-363

[74] Monk TG, Mueller M, White PF: Treatment of stress response during balanced anaesthesia. Comparative effects of isoflurane, alfentanil and trimethaphan. Anesthesiology (1992) 76: 39-45

[75] Murthy VS, Hwang TF, Sandage BW, Laddu AR: Esmolol and the adrenergic response to perioperative stimuli. J Clin Pharmacol (1986) 26 Suppl. A, A 27-A35

[76] Mutschler E: Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmokologie und Toxikologie (1991) 6. Auflage

[77] Newsome HH, Rose JC: The response of human adrenocorticotrophic hormone and growth hormone to surgical stress. J Clin Endocrinol Metab (1971) 33: 481

[78] Nikki P, Takki S, Tammisto T, Jäättelä A: Effect of operative stress on plasma catecholamine levels. Annuals of Clinical Research (1972) 4: 146-151

[79] Oliver M, Godman L, Julian D, Holme I, for the Mivazerol Trial Investigators Research Group: Effect of Mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Anesthesiology (1999) 91: 951-961

[80] Phillips OC, Frazier TM, Graff TD, Dekornfeld: The Baltimore anesthesia study committee: review of 1042 deaths. JAMA (1960) 174: 2015

[81] Prys-Roberts C, Meloche R, Foex P: Studies of anaesthesia in relation to hypertension : I. Cardiovascular responses to treated and untreated patients. Br J Anaesth (1971) 43: 122-137

[82] Prys-Roberts C, Foex P, Biro GP, Roberts JG: Studies of anaesthesia in relation to hypertension V : Adrenergic beta-receptor blockade. Br J Anaesth (1973) 45: 671-681

[83] Quintin L, Bonnet F, Maquin I, Szekely B, Becquemin JP, Ghignone M : Aortic surgery: Effect of clonidine on intraoperative catecholaminergic and circulatory stability. Acta Anaesthesiol Scand (1990) 34: 132

[84] Raby K, Brull S, Timimi F, Akhtar S, Rosenbaum S, Naimi C, Whittemore A: The effect of heart rate control on myocardial ischemia among higk risk patients after vascular surgery. Anesth Analg (1999) 88: 477-482

[85] Rao TK, Jacobs KH, El-Etr AA: Reeinfarction following anesthesia in patients with myocardial infarction. Anesthesiology (1983) 59: 499-505

[86] Reiz S, Balfors E: Isoflurane – a powerful vasodilatator in patients with coronary artery disease. Anesthesiology (1983) 59: 91

[87] Reiz S, Östman M: Regional coronary hemodynamics during isoflurane – nitrousoxide anesthesia in patients with ischemic heart disease. Anesth Analg (1985) 6: 570

[88] Riles TS, Fisher FS, Pasternack PF, Baumann FG: Plasma catecholamine concentrations during abdominal aortic aneurysm surgery: the link to perioperative myocardial ischemia. Ann Vasc Surg (1993) 7 (3): 213-219

[89] Roizen MF, Lampe GH, Benefiel DJ et al.: Is increased operative stress associated with worse outcome ? Anesthesiology (Sept.1987) V 67, No 3A

[90] Russell WJ, Morris RG, Frewin DB, Drew SE: Changes in plasma catecholamine concentrations during endotracheal intubation. Br J Anaesth

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

(1981) 53: 837

[91] Rutberg H, Hakanson E, Anderberg B, Jorfeldt L, Martensson J, Schildt B: Effects of the extradural administration of morphine or bupivacaine on the endocrine response to upper abdominal surgery. Br J Anaesth (1984) 56: 233-238

[92] Scheinin B, Rosenberg PH, Vinamäki O, Scheinin M: Oral premedication with clonidine: Effects on stress responses during general anaesthesia. Acta Anaesthesilol Scand (1987) 31: 730

[93] Scheinin B, Lindgren L, Randell T, Scheinin H, Scheinin M: Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and peroperative fentanyl. Br J Anaesth (1992) 68: 126-131

[94] Scheinin H, Jaakola ML, Sjövall S, Ali-Melkkilä T, Kaukinen S, Turunen J, Kanto J: Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. Anesthesiology (1993) 78: 1065-1075

[95] Scheller S, Zornow M: Are the hemodynamic effects of dexmedetomidine influenced by the background anesthetic ? Anesth Analg (1991) 72: 408-409

[96] Segal IS, Jarvis DA, Duncan SR, White PF, Maze M: Clinical efficiancy of oral-transdermal clonidine combinations during perioperative period. Anesthesiology (1991) 74 :220-225

[97] Shah K, Kleinman B, Sami H, Patel J, Tao T: Reevaluation of perioperative myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction undergoing noncardiac operations. Anesth Analg (1990) 71: 231-235

[98] Slogoff S, Keats A: Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction ? Anesthesiology (1985) 62: 107

[99] Slogoff S, Keats A: Further observations on perioperative myocardial ischemia. Anesthesiology (1986) 65: 539-542

[100] Slogoff S, Keats A: Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary artery bypass operations. Anesthesiology (1989) 70: 179-188

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

[101] Sonntag H, Larsen R, Hilfiker O, Kettler D: Myocardial blood flow and oxygen consumption during high dose fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease. Anesthesiology (1982) 56: 417

[102] Stanley TH, Berman L, Green O, Robertson D: Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary-artery operations Anesthesiology (1980) 53: 250-253

[103] Statistisches Bundesamt: (1996)

[104] Steen PA, Tinker JH,Tarhan S: Myocardial reinfarction after anaesthesia and surgery. JAMA (1978) 239: 2566-2570

[105] Stoelting RK: Blood pressure and heart rate changes during short-duration laryngoscopy for tracheal intubation: influence of viscous or intravenous lidocaine. Anesth Analg (1978) 57: 197-199

[106] Stoelting RK: Attenuation of blood pressure response to laryngoscopy and tracheal intubation with sodium nitroprusside. Anesth Analg (1979) 58: 116-119

[107] Striebel HW, Koenigs D, Heil TH: Clonidin-Stellenwert in der Anästhesie. Anaesthesist (1992) 42: 131-141

[108] Stühmeier KD, Mainzer B, Cierpka J et al.: Small, oral dose of clonidin reduces the incidence of intraoperative myocardial ischemia in patients having vascular surgery. Anesthesiology (1996) 85: 706-12

[109] Sweeney MI, White TD, Sawyonk J: Involvement of adenosine in the spinal antinociceptive effects of morphine and noradrenaline. J Pharmacol Exp Ther (1987) 243: 657-665

[110] Taittonen MT, Kirvela Oa, Aantaa R, Kanto JH: Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on oxygen consumption and hemodynamic state. Br J Anaesth (1997) 78: 400-406

[111] 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

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

[112] Tukey JW: Exploratory data analysis, Addison-Wesley Publishing Company (1977)

[113] Urban M, Gordon M, Harris SA, O´Connor T, Barash P: Intraoperative hemodynamic changes are not good indicators of myocardial ischemia. Anesth Analg (1993) 76: 942-949

[114] Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS, Maze M: Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an α2-adrenergic agonist, in halothane anesthetized dogs. Anesth Analg (1988) 67: 611-615

[115] Virkkilä M, Ali-Mekkilä T, Kanto J, Turunen J, Scheinin H: Dexmedetomidine as intramuscular premedication in outpatient cataract surgery. Anaesthesia (1993) 48: 482-487

[116] Virkkilä M, Ali-Mekkilä T, Kanto J, Turunen J, Scheinin H: Dexmedetomidine as intramuscular premedication for day-case cataract surgery. Anaesthesia (1994) 49: 853-858

[117] Von Knorring J: Postoperative myocardial infarction: A prospective study in a risk group of surgical patients. Surgery (1981) 90: 55-60

[118] Vormittag E, Kohn P et al.: Risikofaktoren des postoperativen Myokardinfarktes. Dtsch Med Wschr (1975) 100: 1096

[119] Wallace A, Layug B, Tateo I, Li J, Hollenberg M, Browner W, Miller D, Mangano DT: Prophylactic atenolol reduces myocardial ischemia. McSPI Research Group. Anesthesiology (1998) 88: 7-17

[120] Wyatt HL, Da Luz PL, Waters DD, Swan HJC, Forester JS: Contrasting influences of alterations in ventricular preload and afterload upon systemic hemodynamics, function and metabolism of ischemic myocardium. Circulation (1977) 55: 318-324

[121] Yaksh TL, Reddy SVR: Studies in the primate on the analgetic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen. Anesthesiology (1981) 54: 451-467

[122] Zornow MH, Fleischer JD, Scheller MS, Nakakimura K, Drummond JC:

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Dexmedetomidine, an α2-adrenergig agonist, decreases cerebral blood low in the isoflurane-anesthetized dog. Anesth Analg (1990) 70: 624-630

[123] Zwissler B: Anästhesieverfahren – Auswirkungen auf die postoperative Phase. Anästhesist (1997) Suppl.2, 46: 99-108

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

8 Anlagen

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

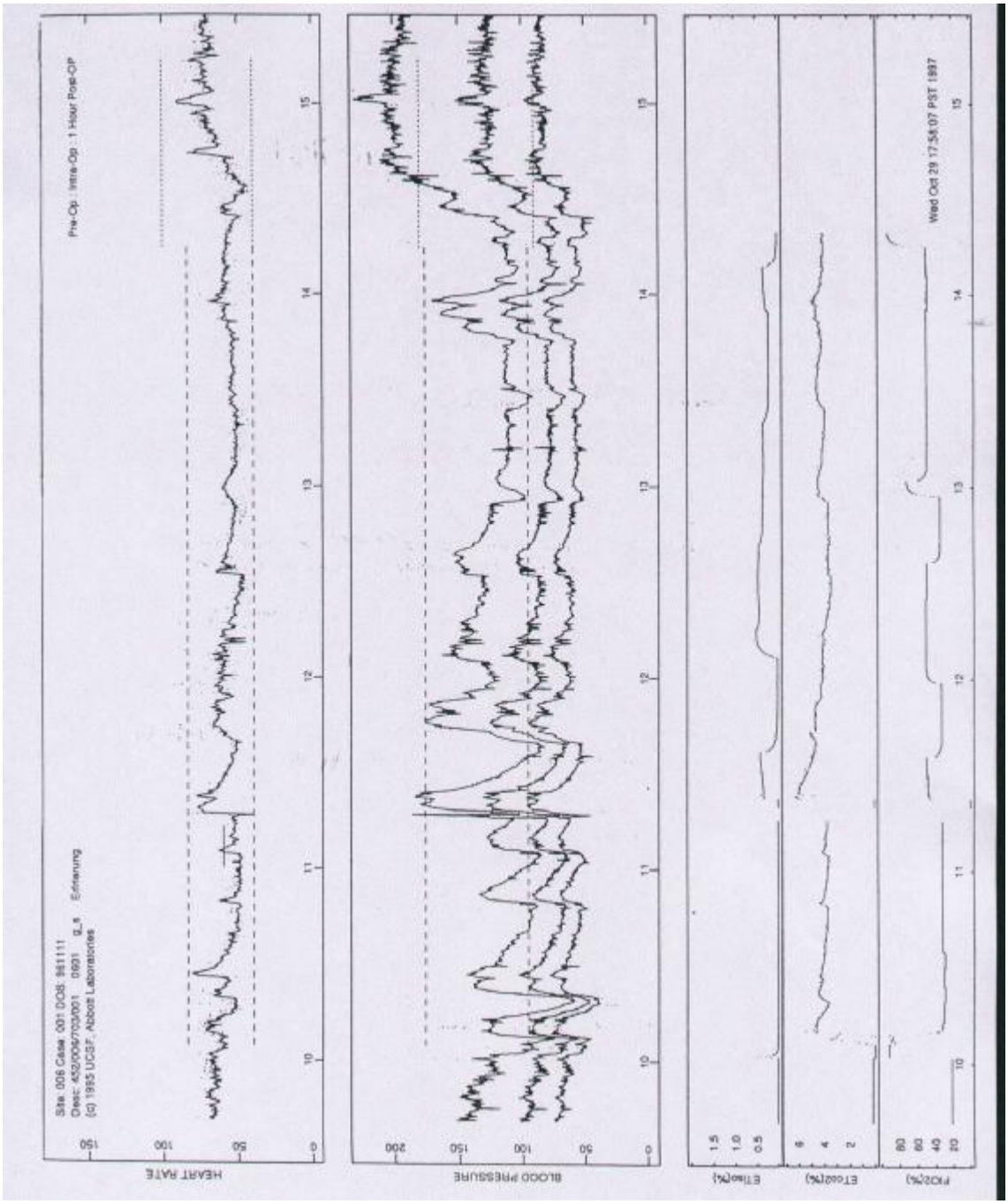

Abbildung 1

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

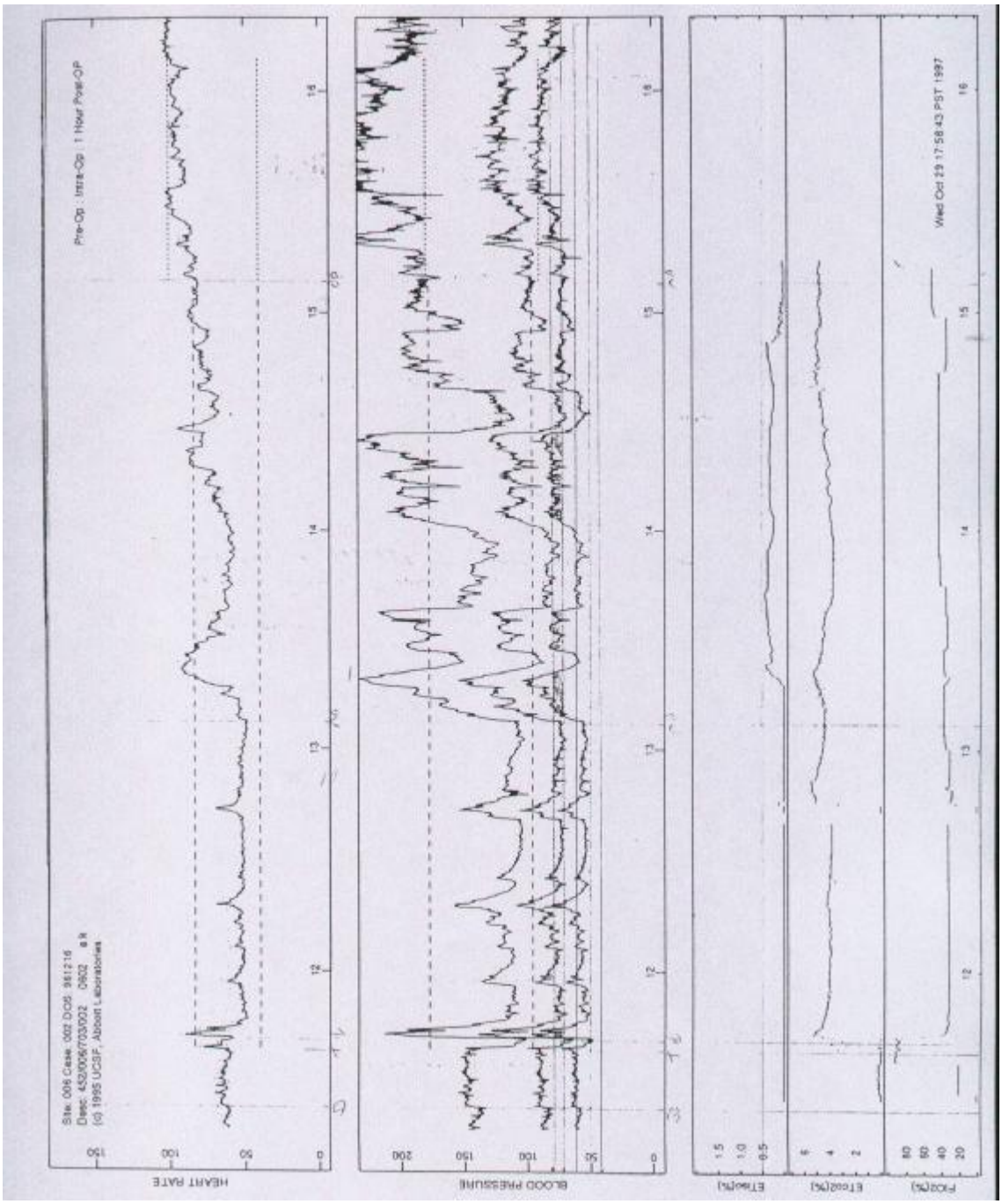

Abbildung 2

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

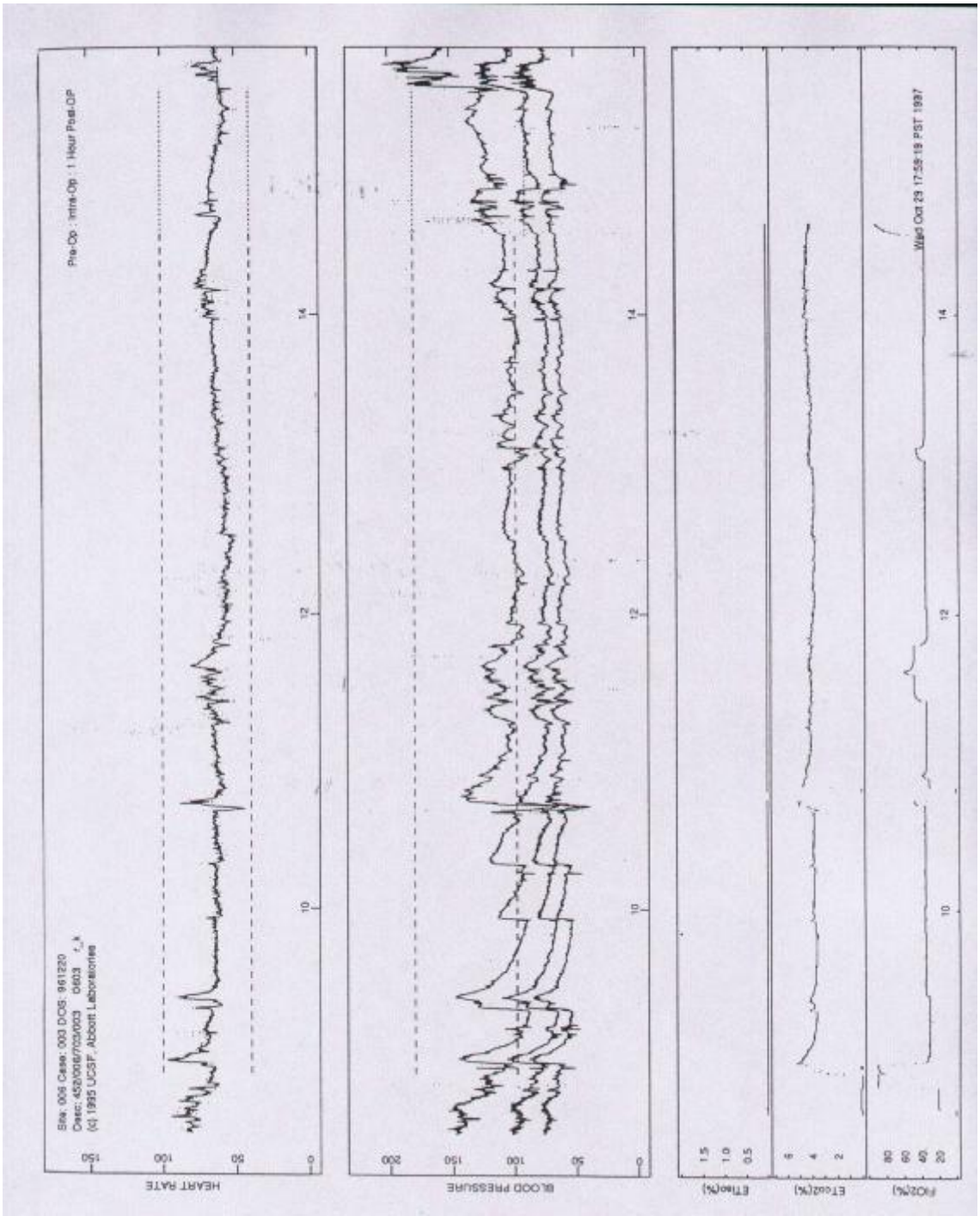

Abbildung 3

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

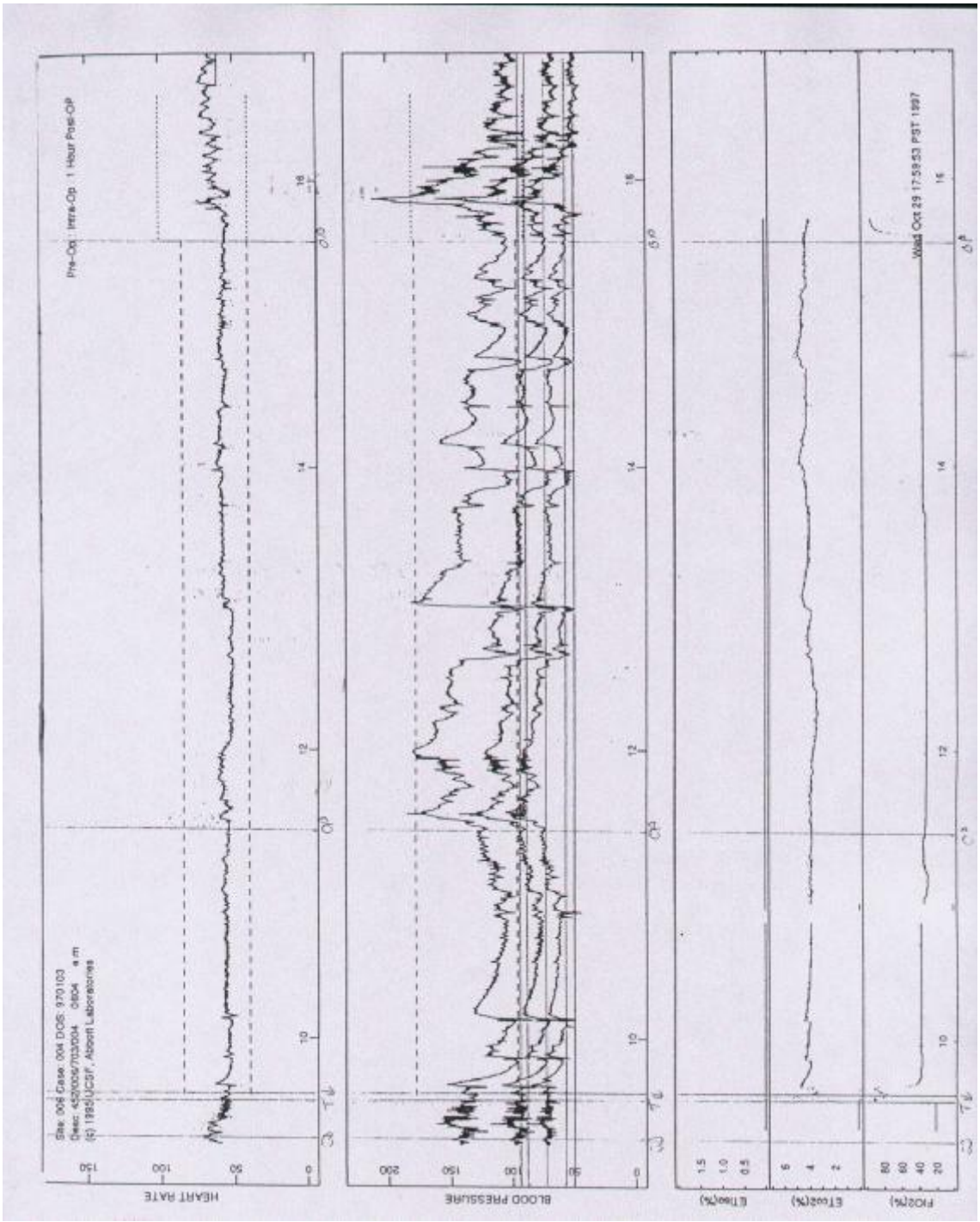

Abbildung 4

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

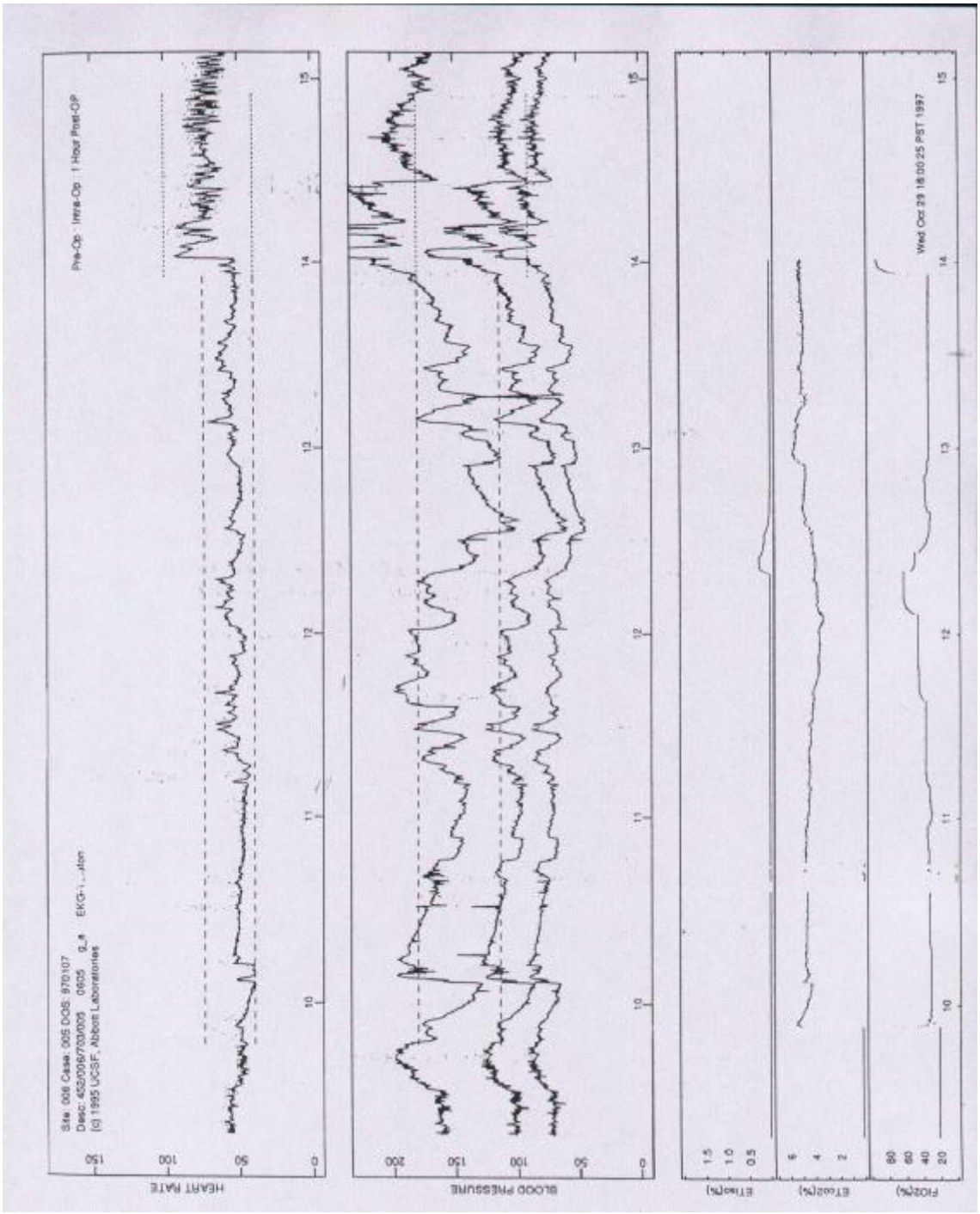

Abbildung 5

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

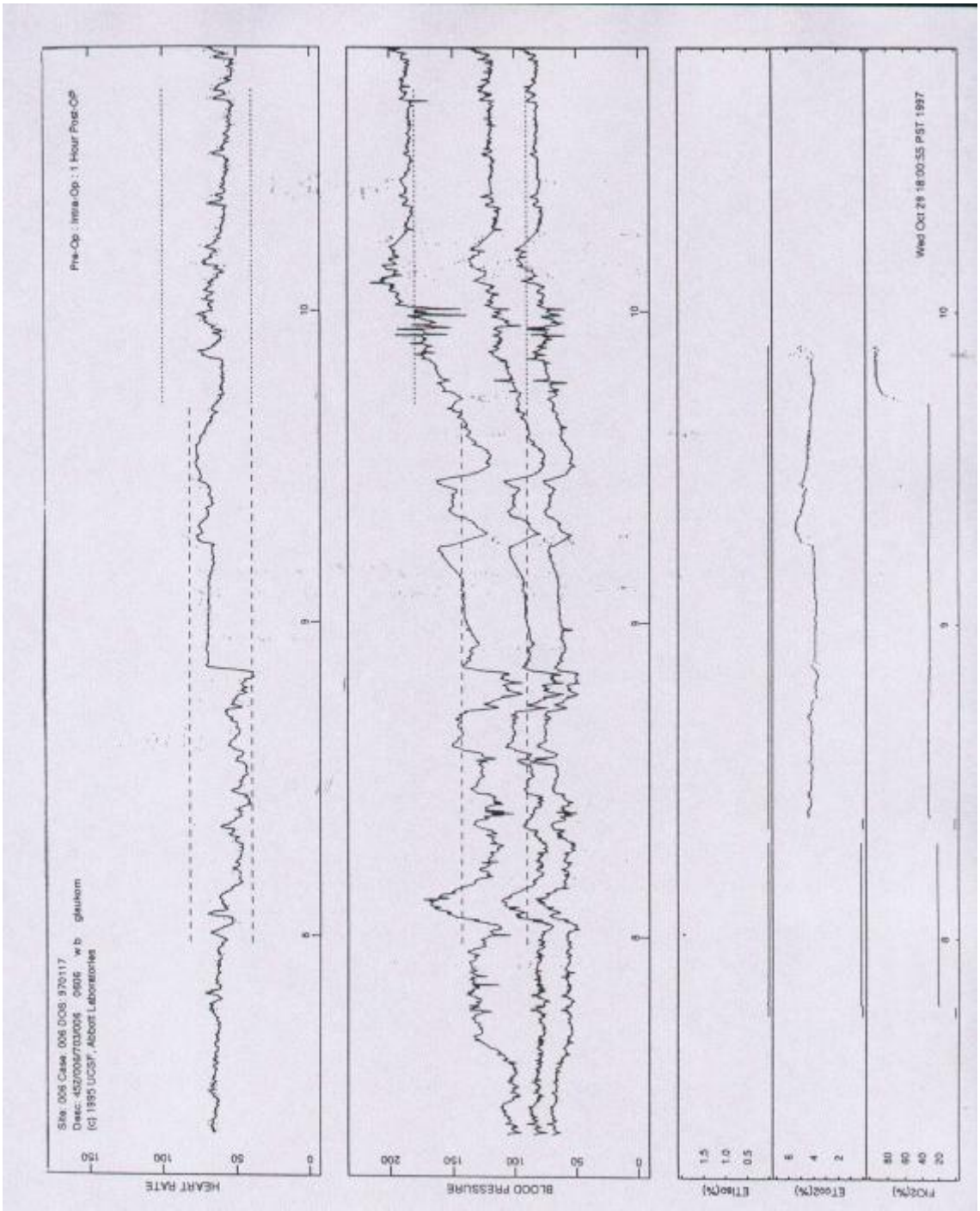

Abbildung 6

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

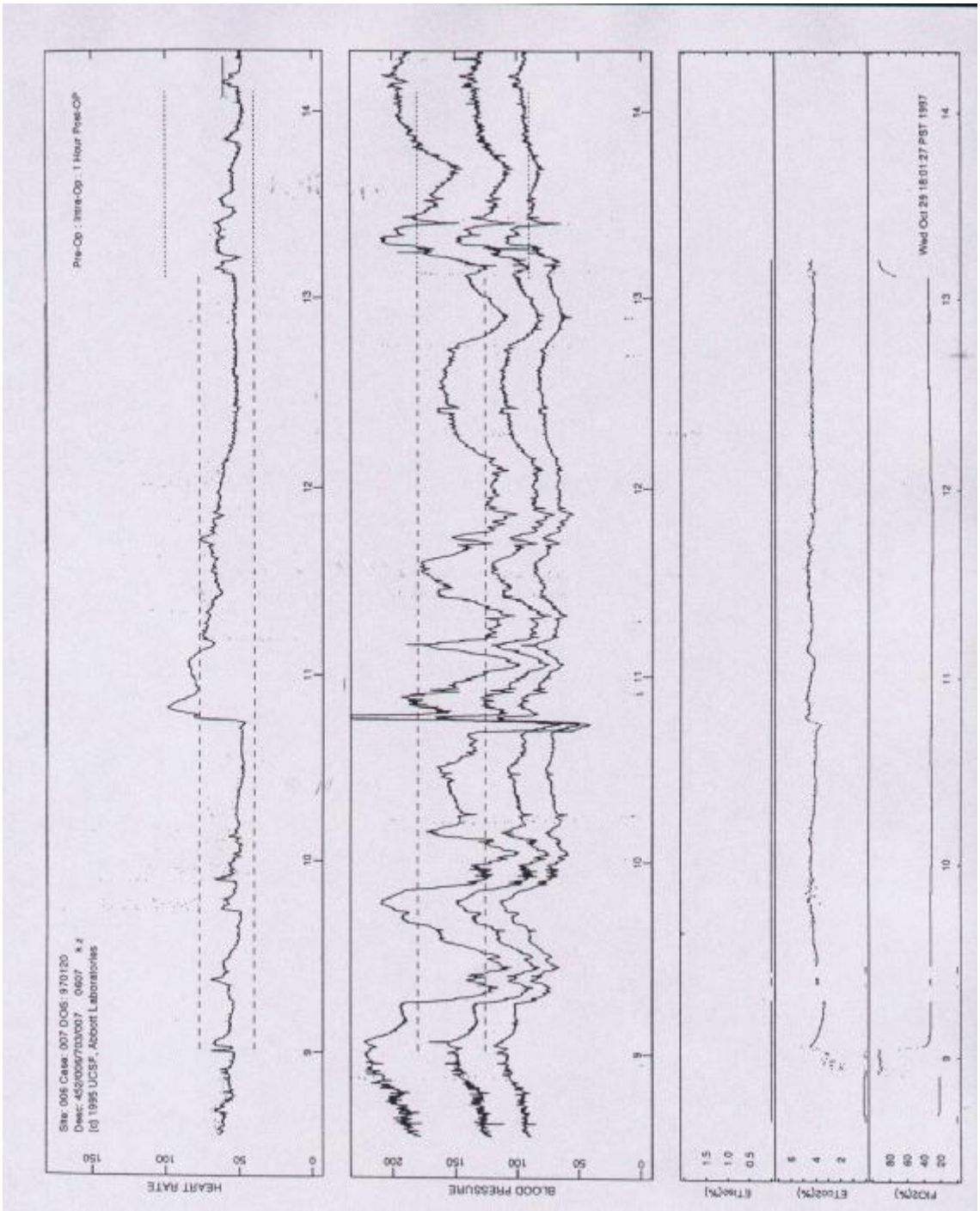

Abbildung 7

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

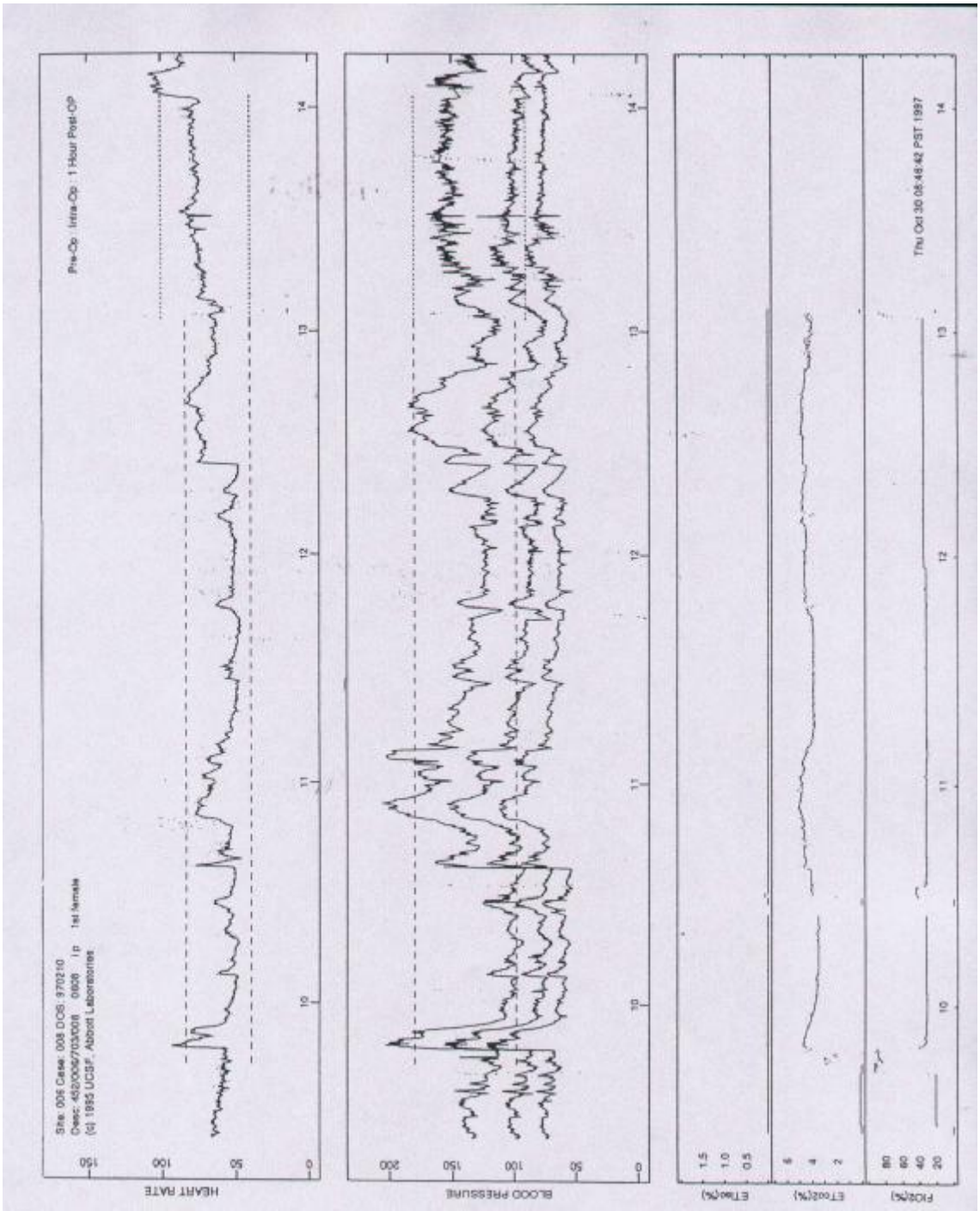

Abbildung 8

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

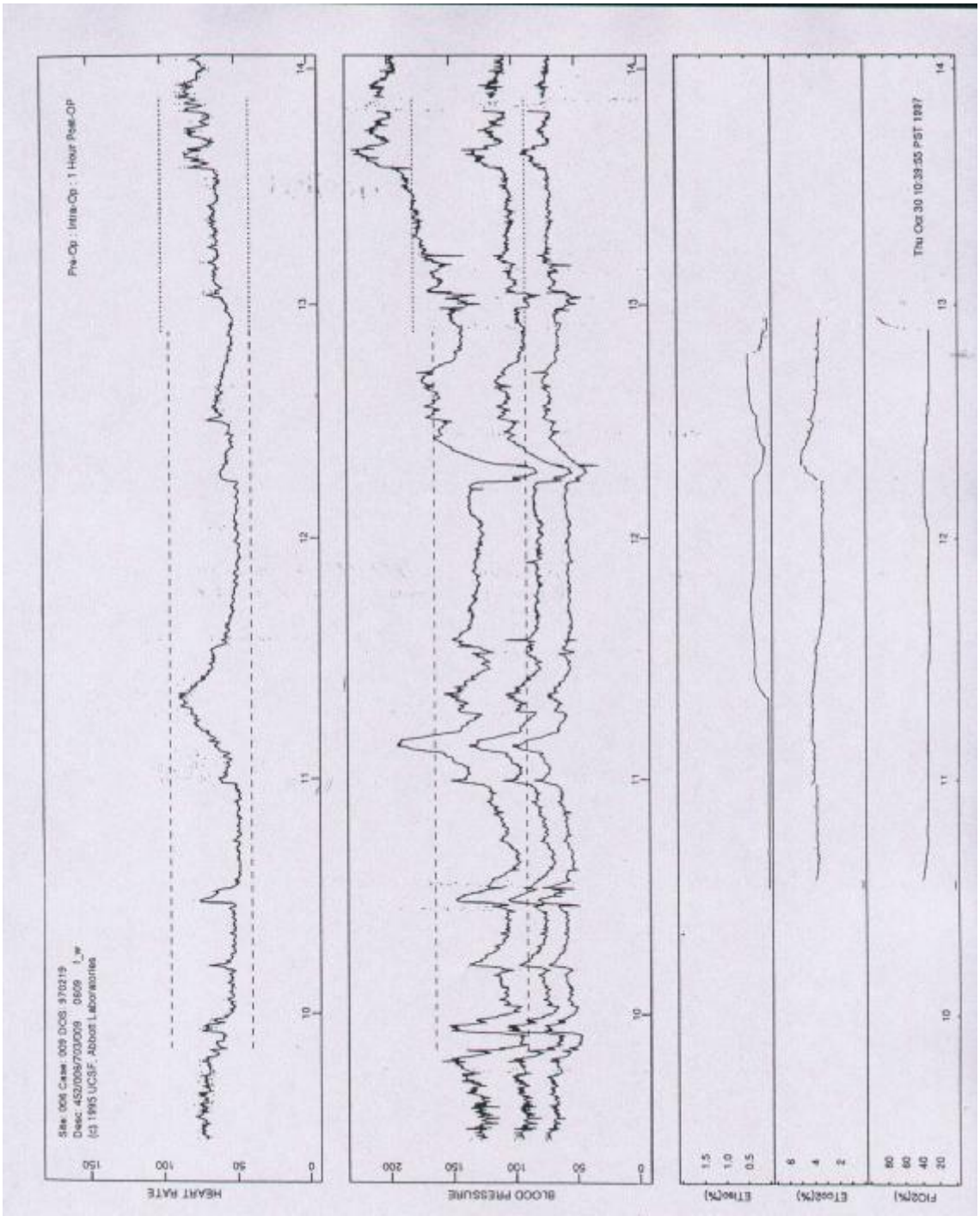

Abbildung 9

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

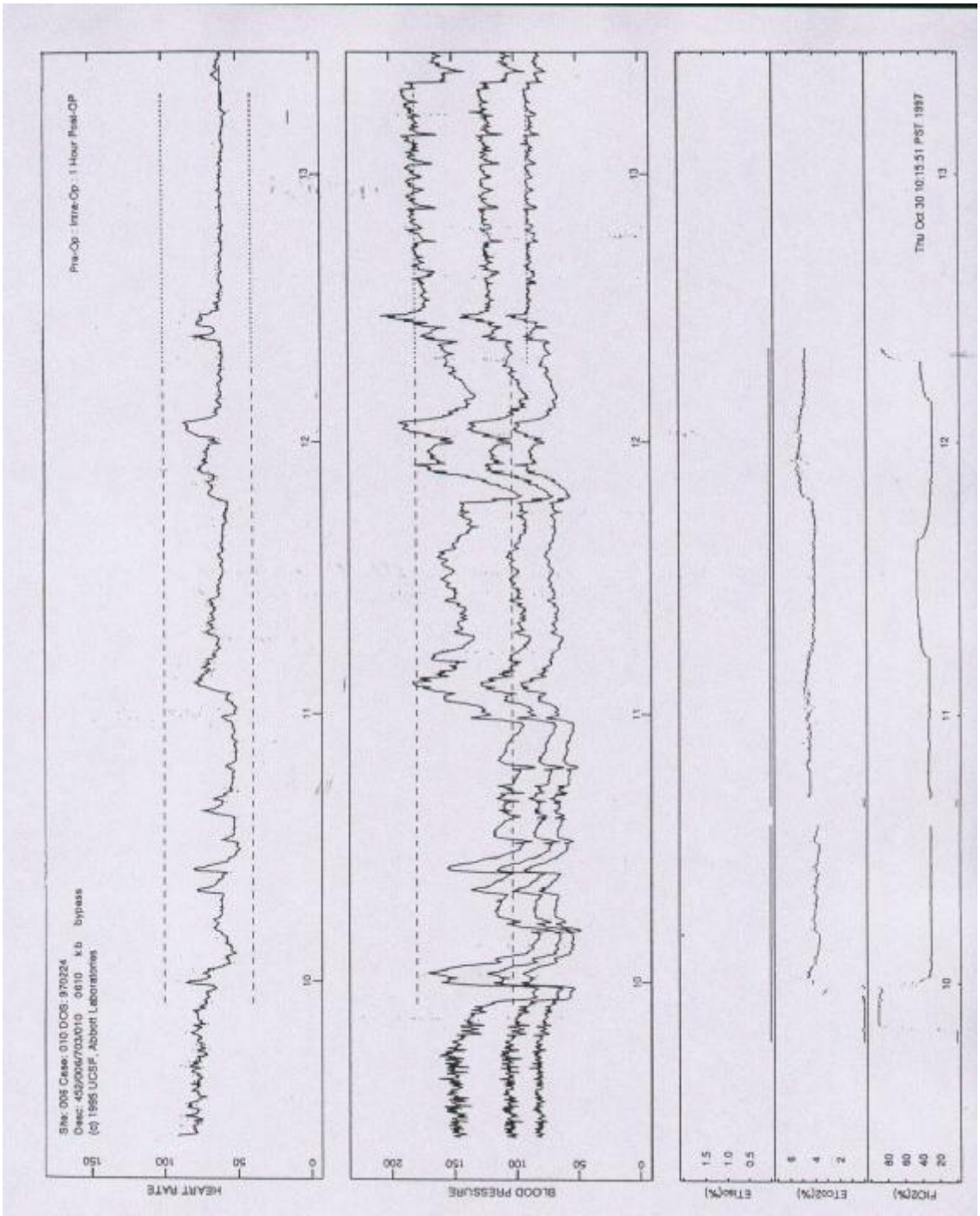

Abbildung 10

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

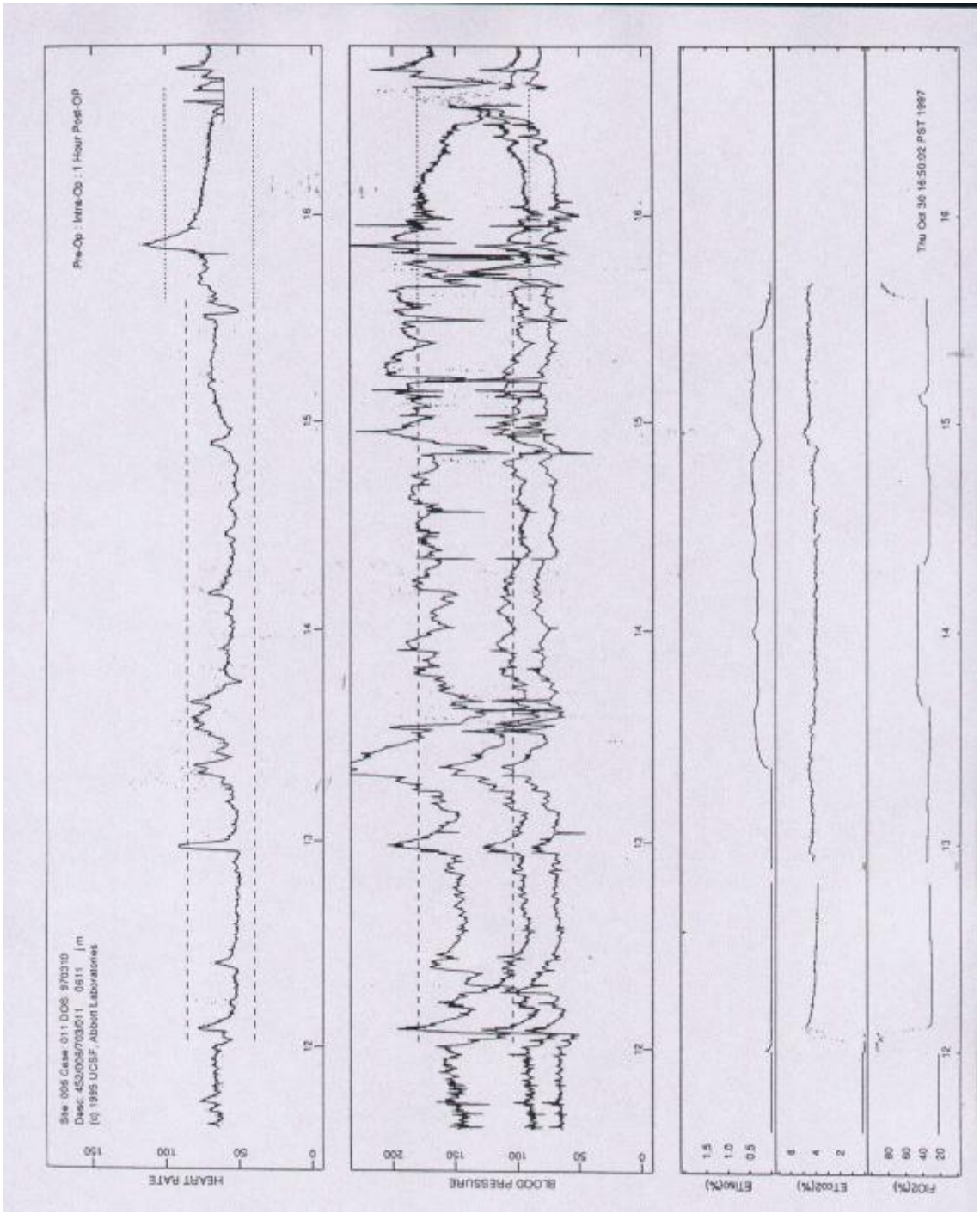

Abbildung 11

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

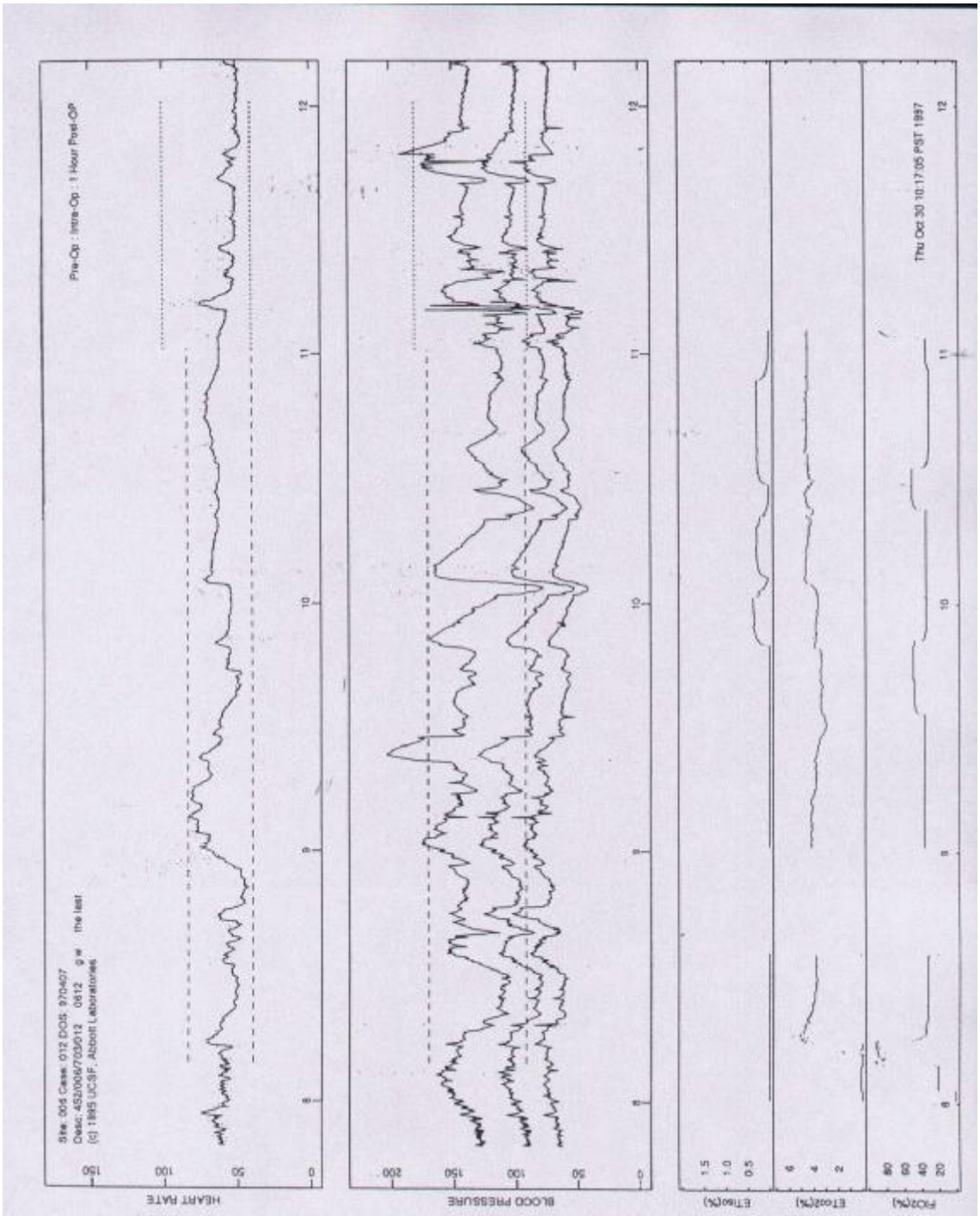

Abbildung 12

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

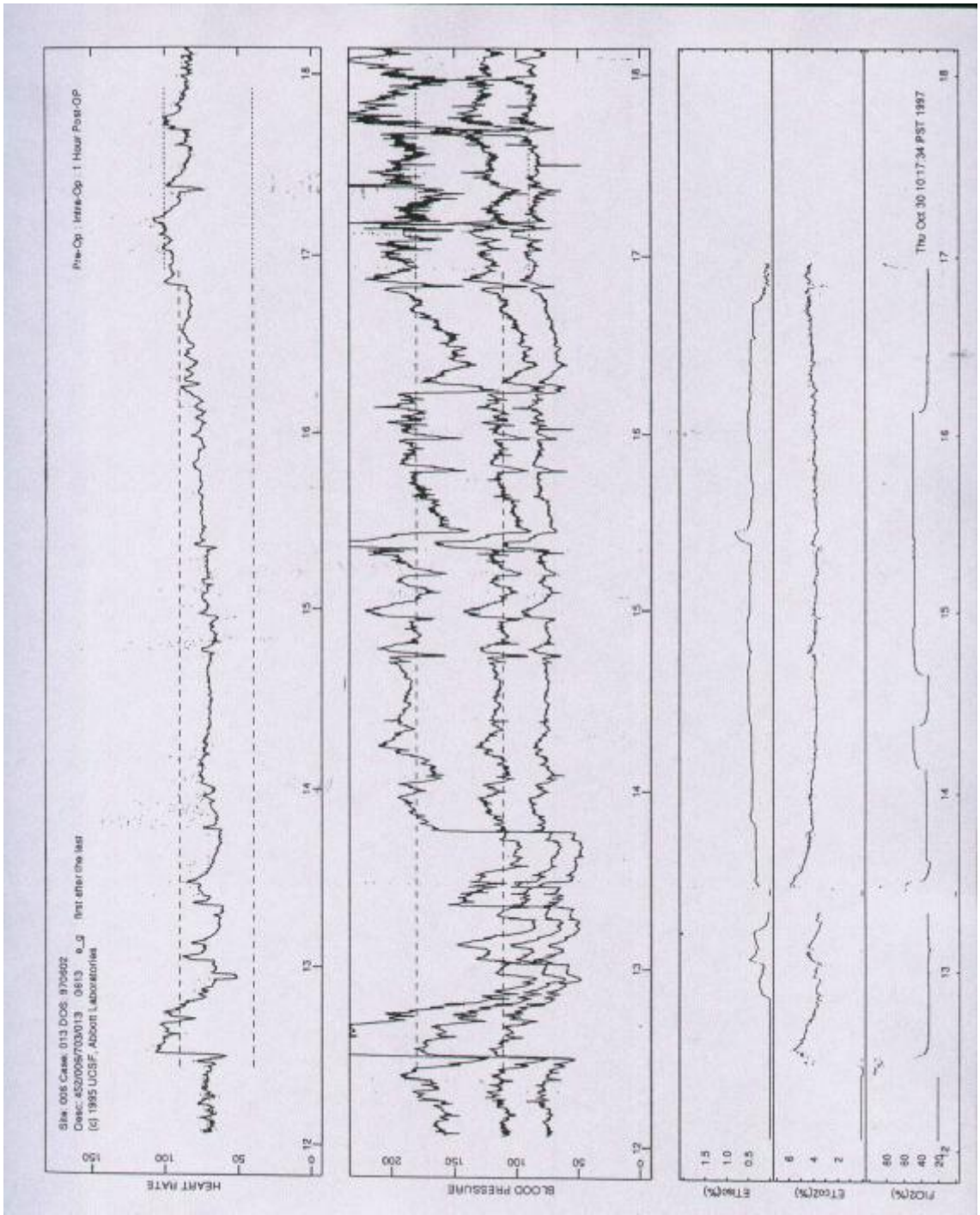

Abbildung 13

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

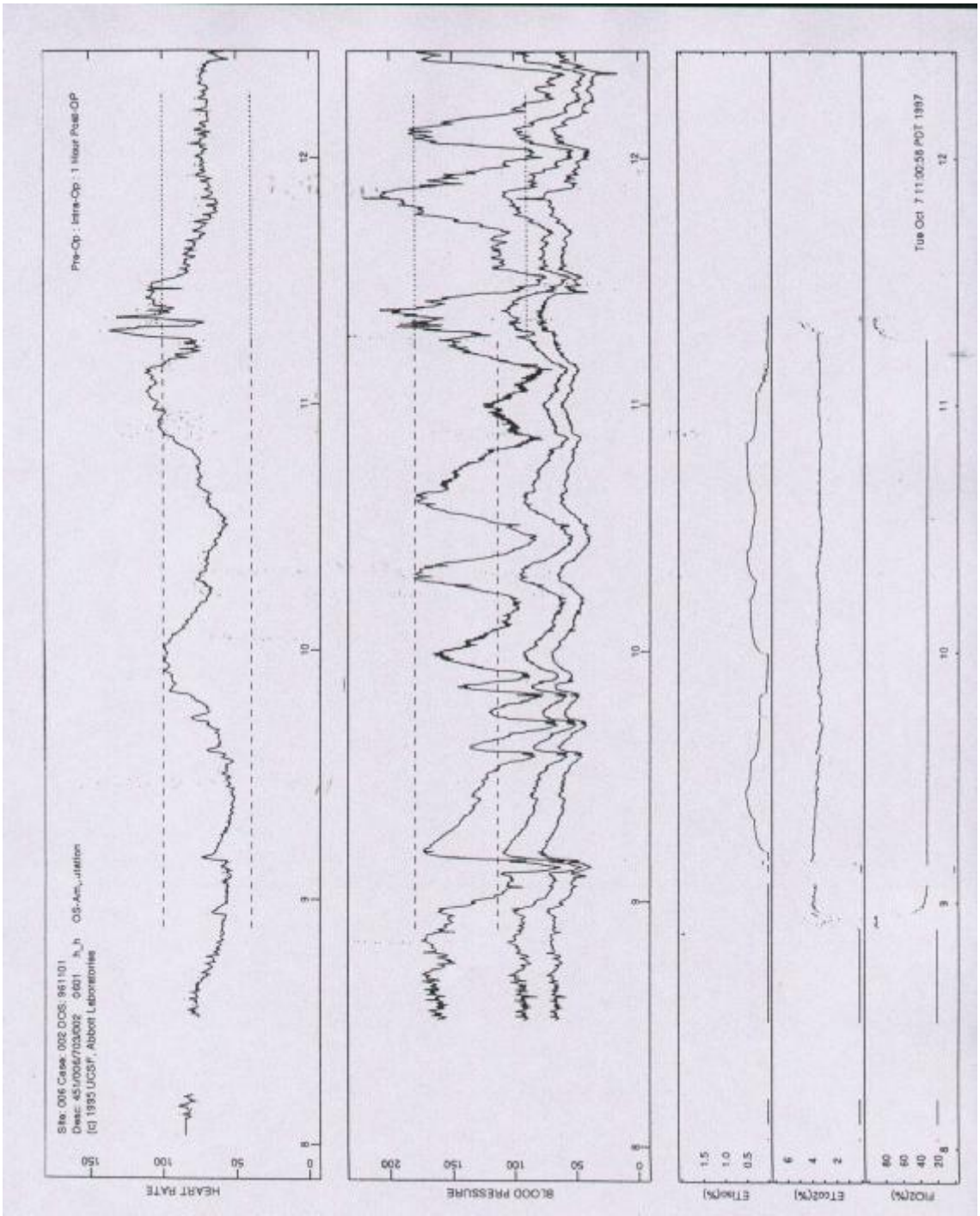

Abbildung 14

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

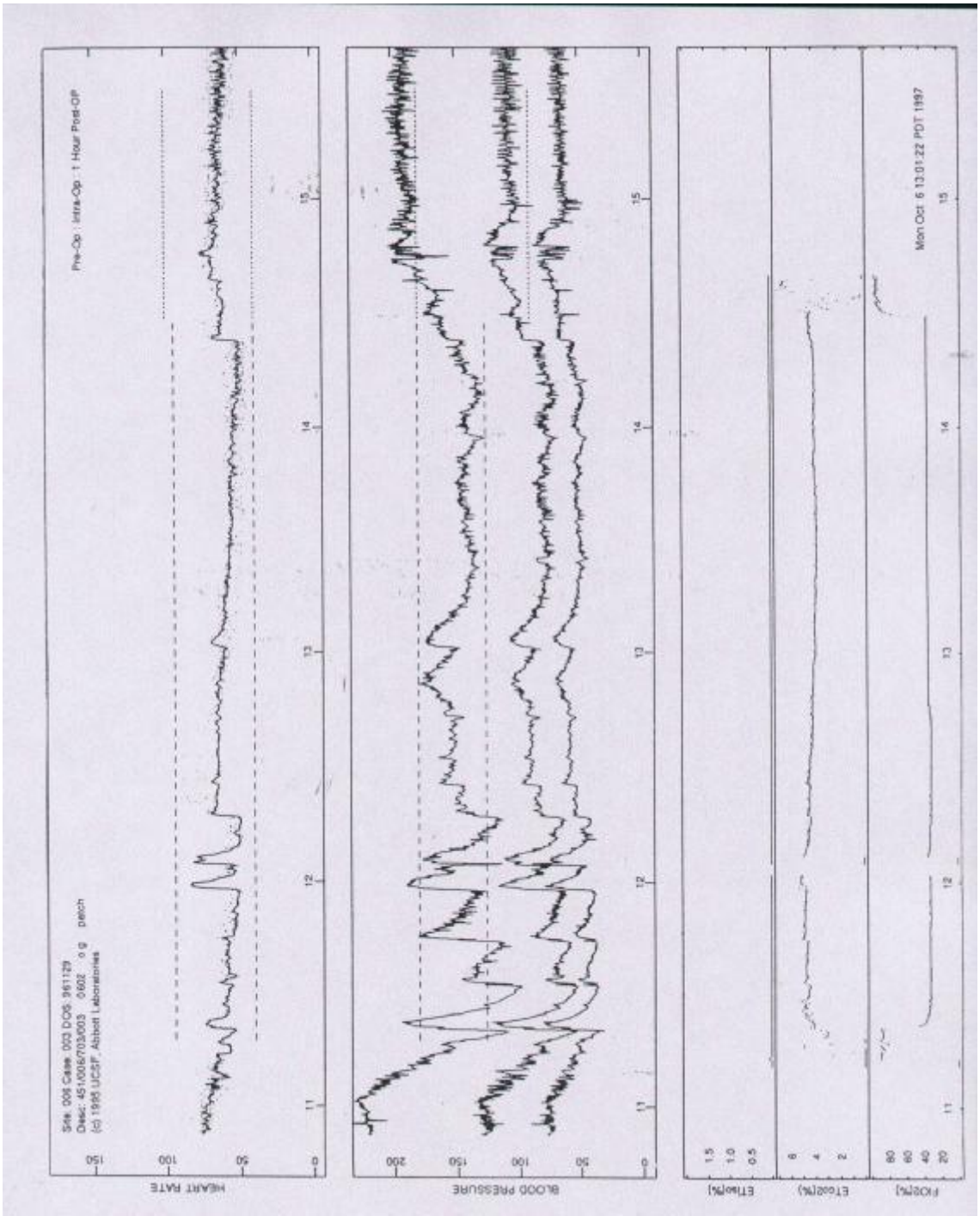

Abbildung 15

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

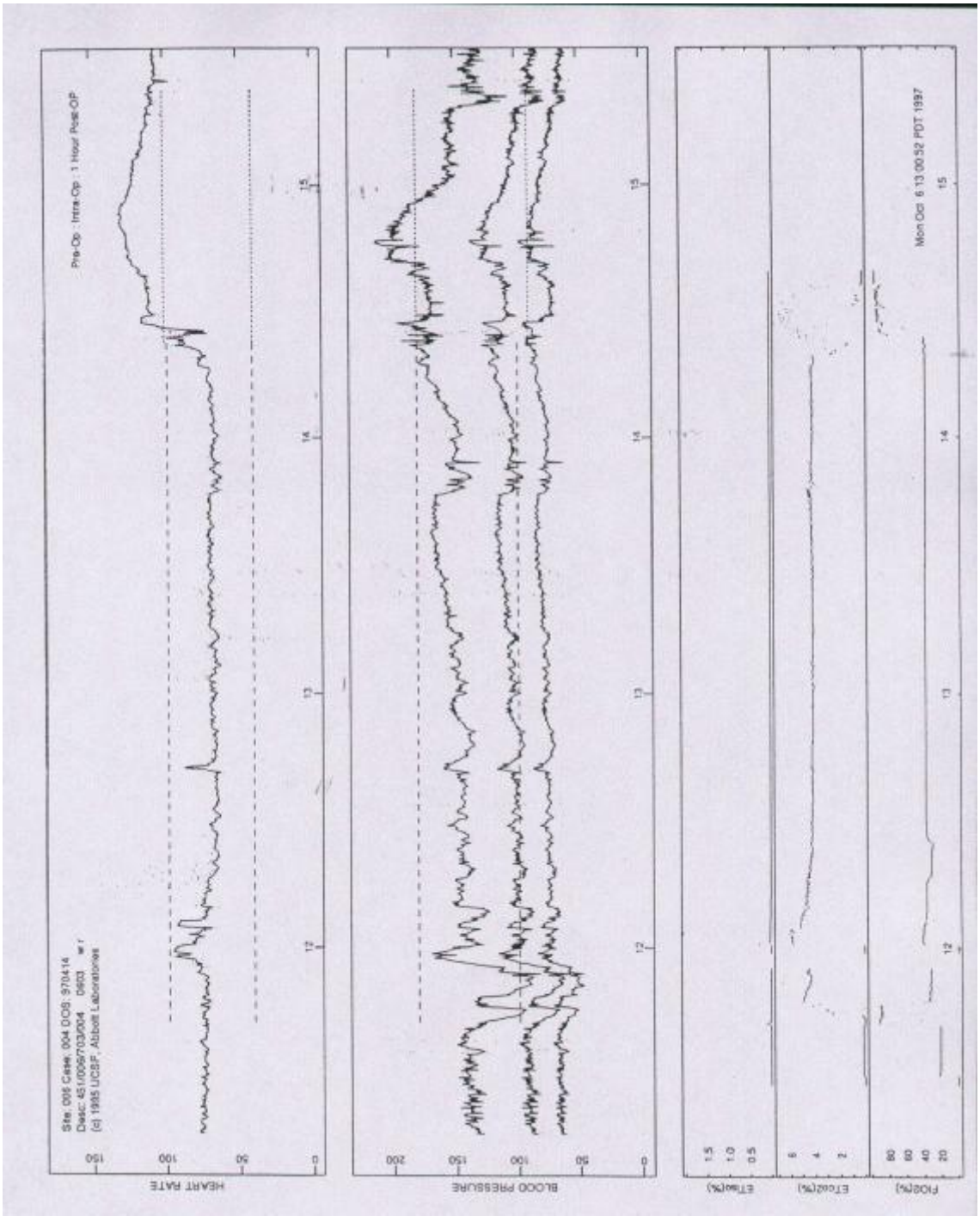

Abbildung 16

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

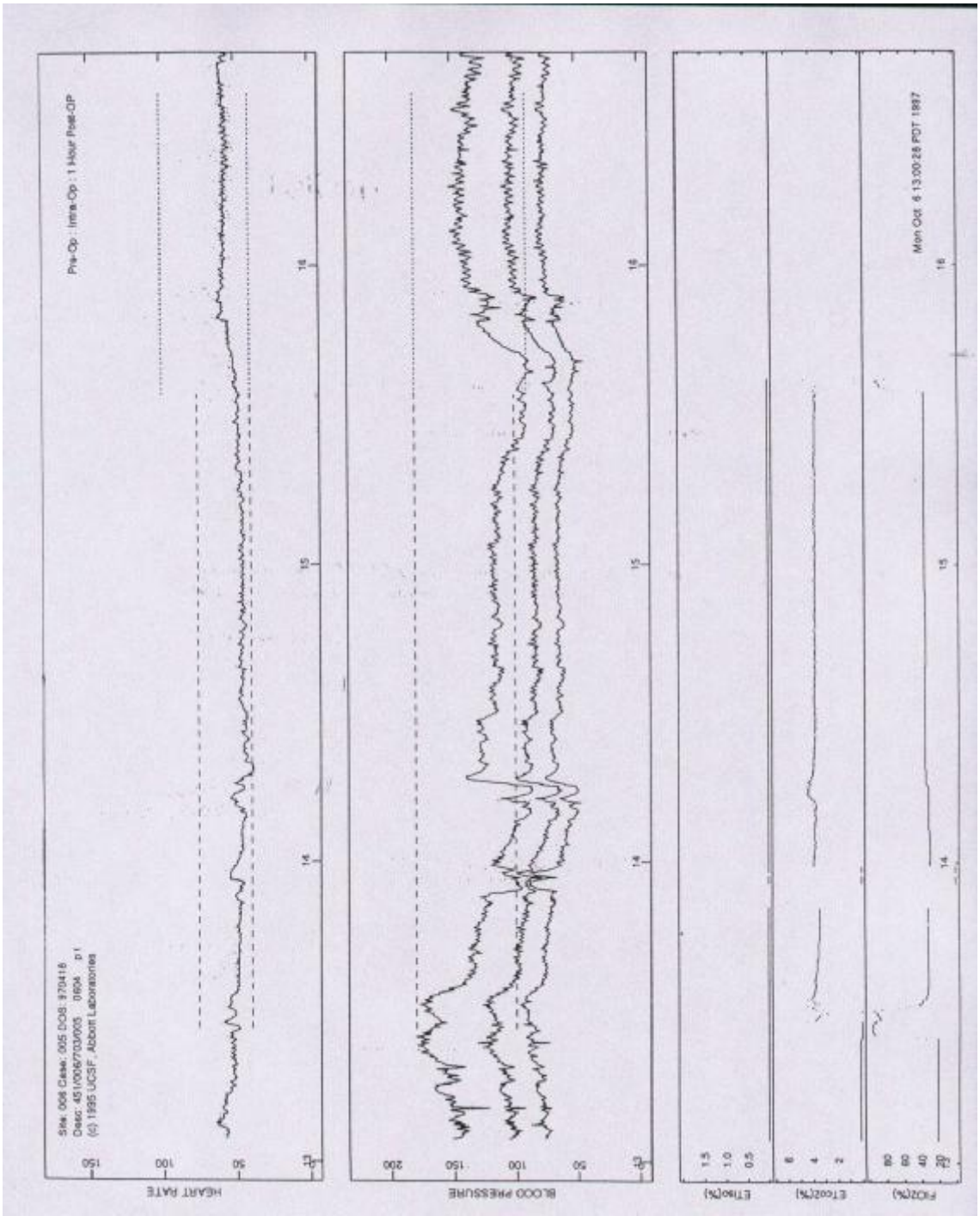

Abbildung 17

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

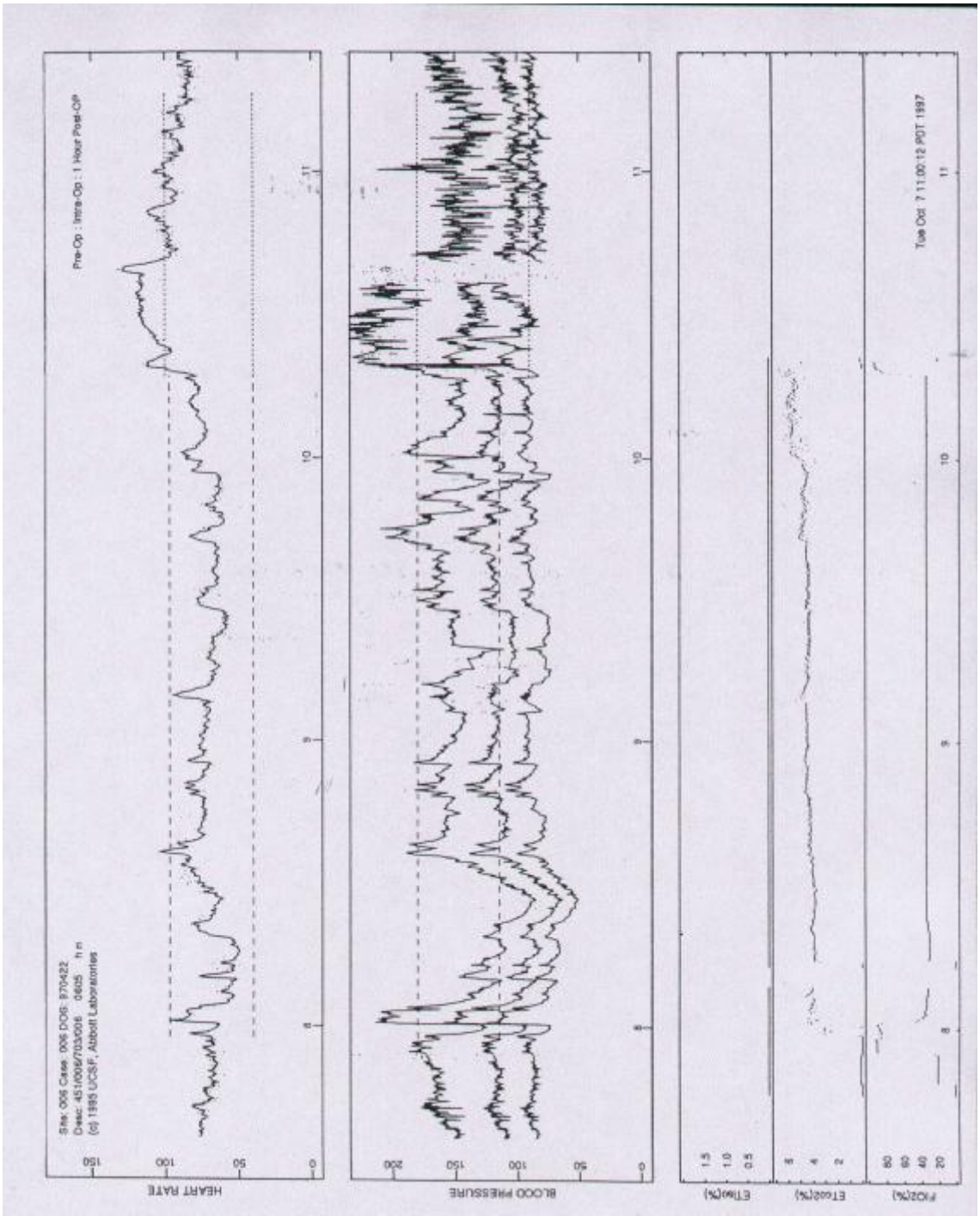

Abbildung 18

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

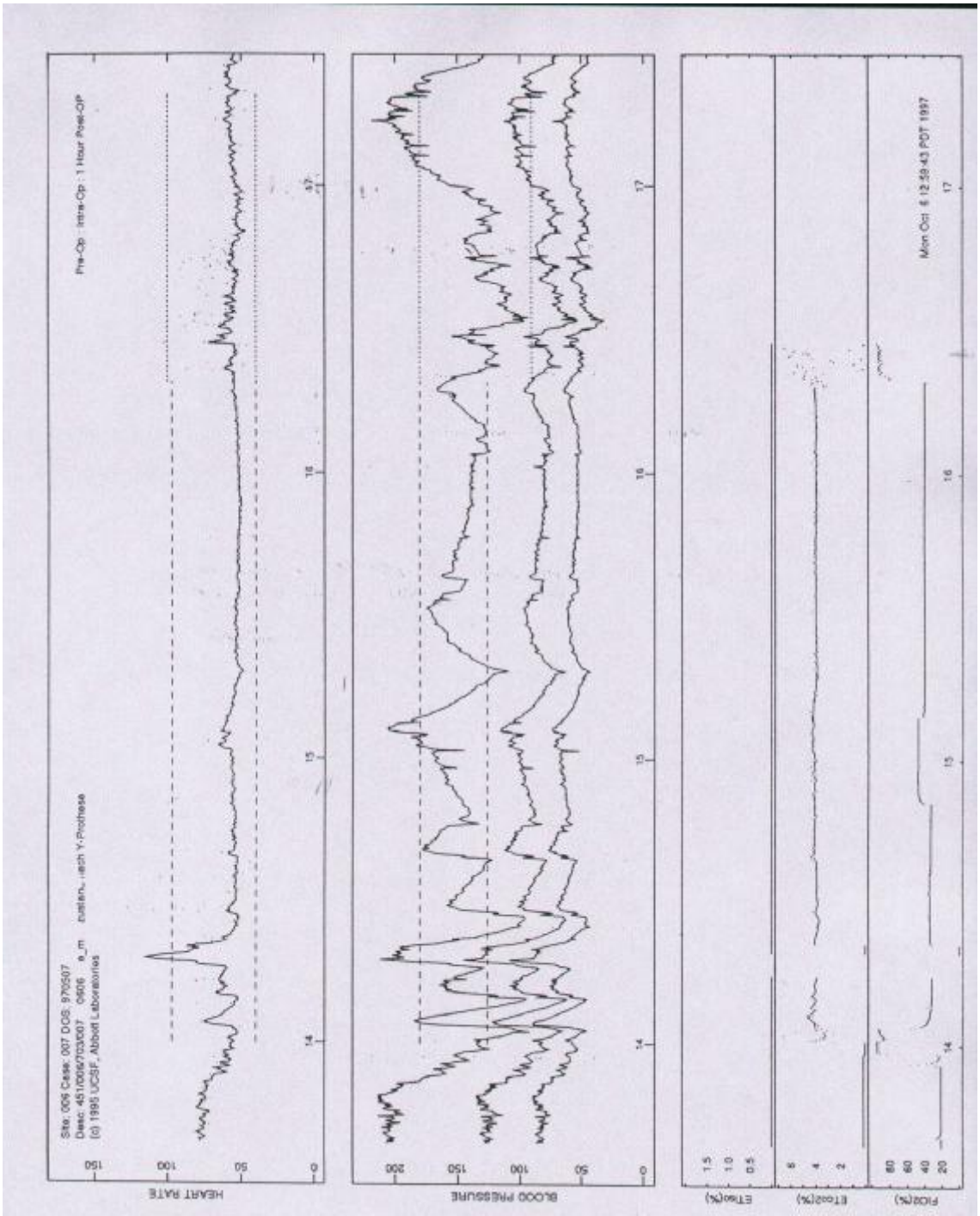

Abbildung 19

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

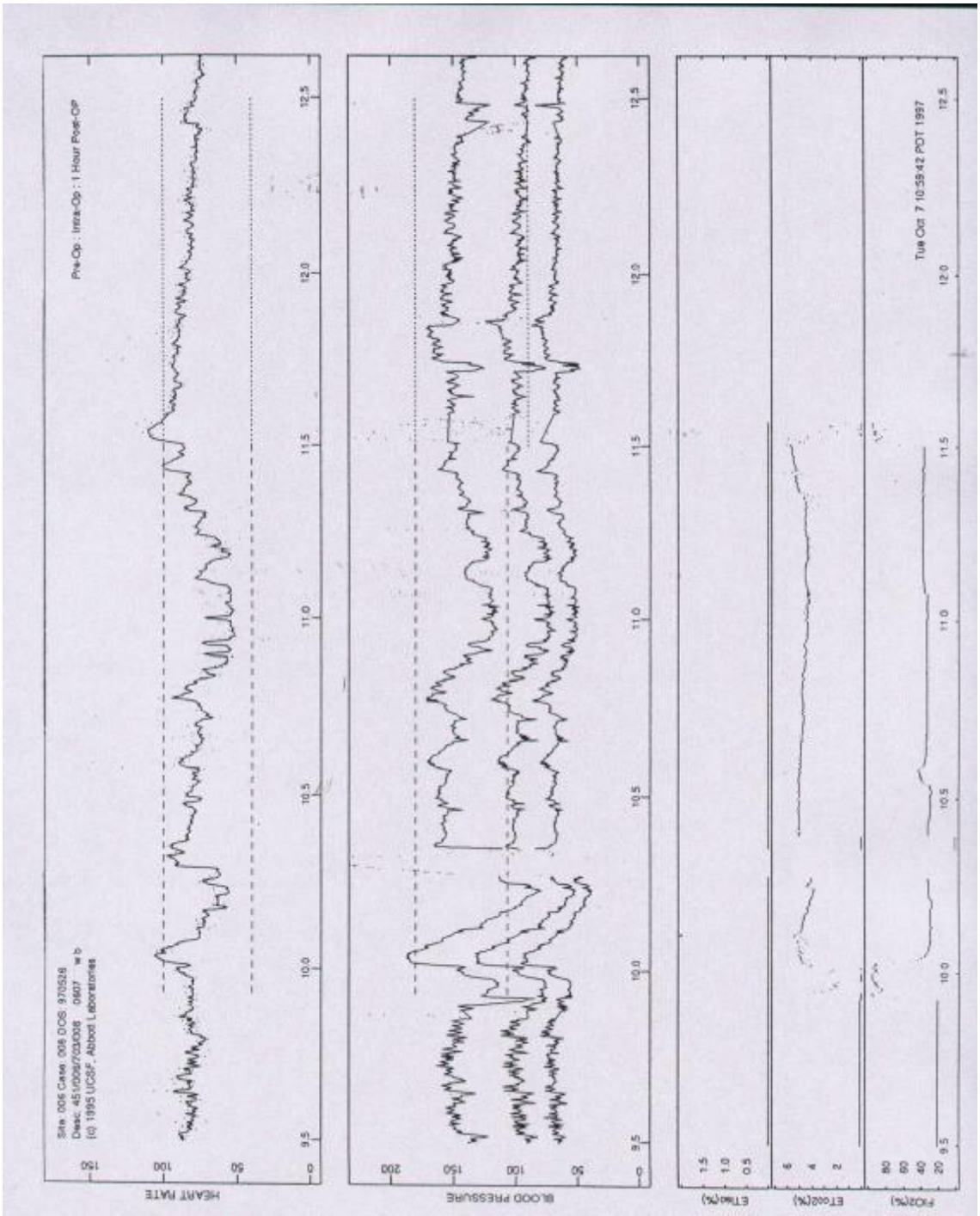

Abbildung 20

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

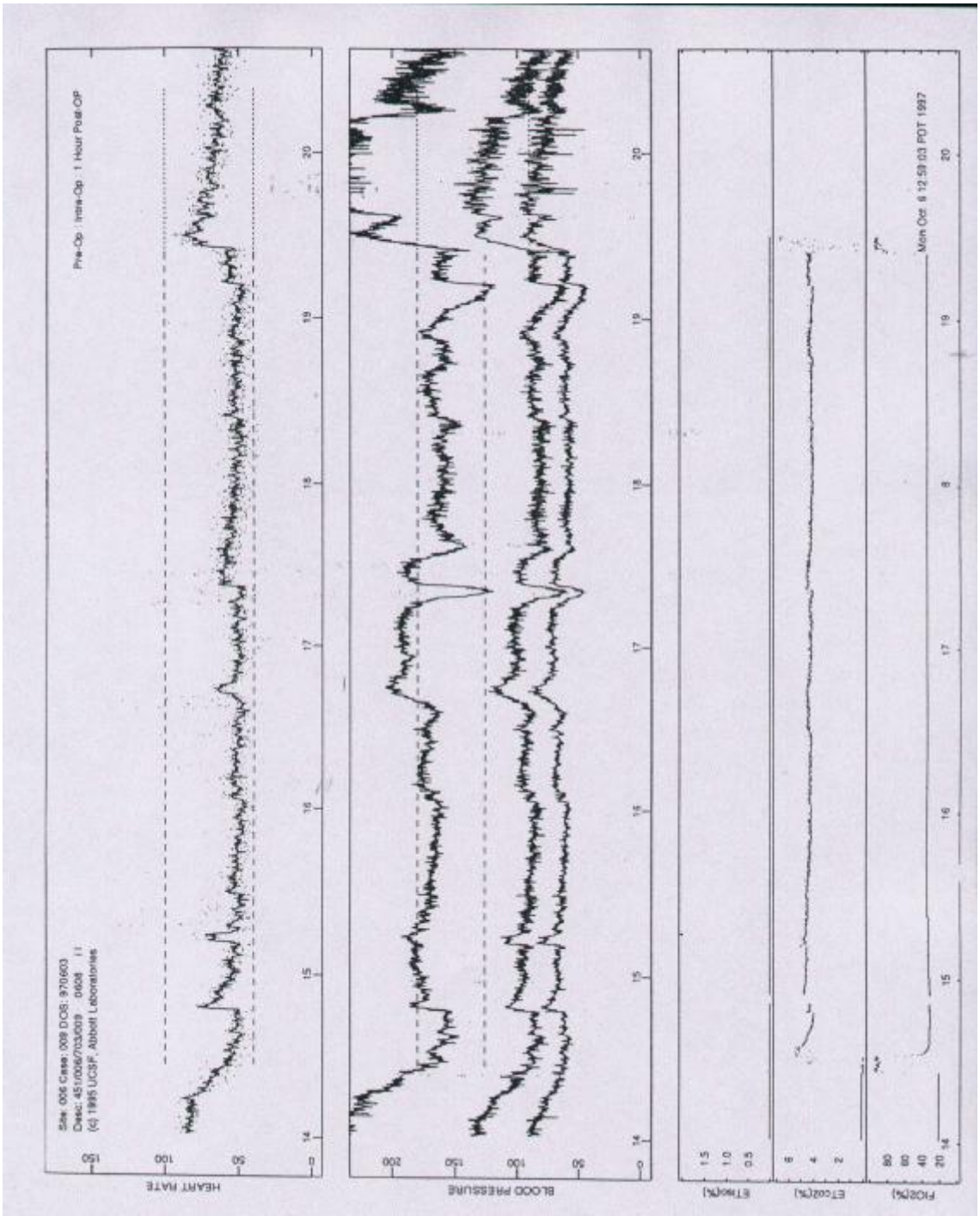

Abbildung 21

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

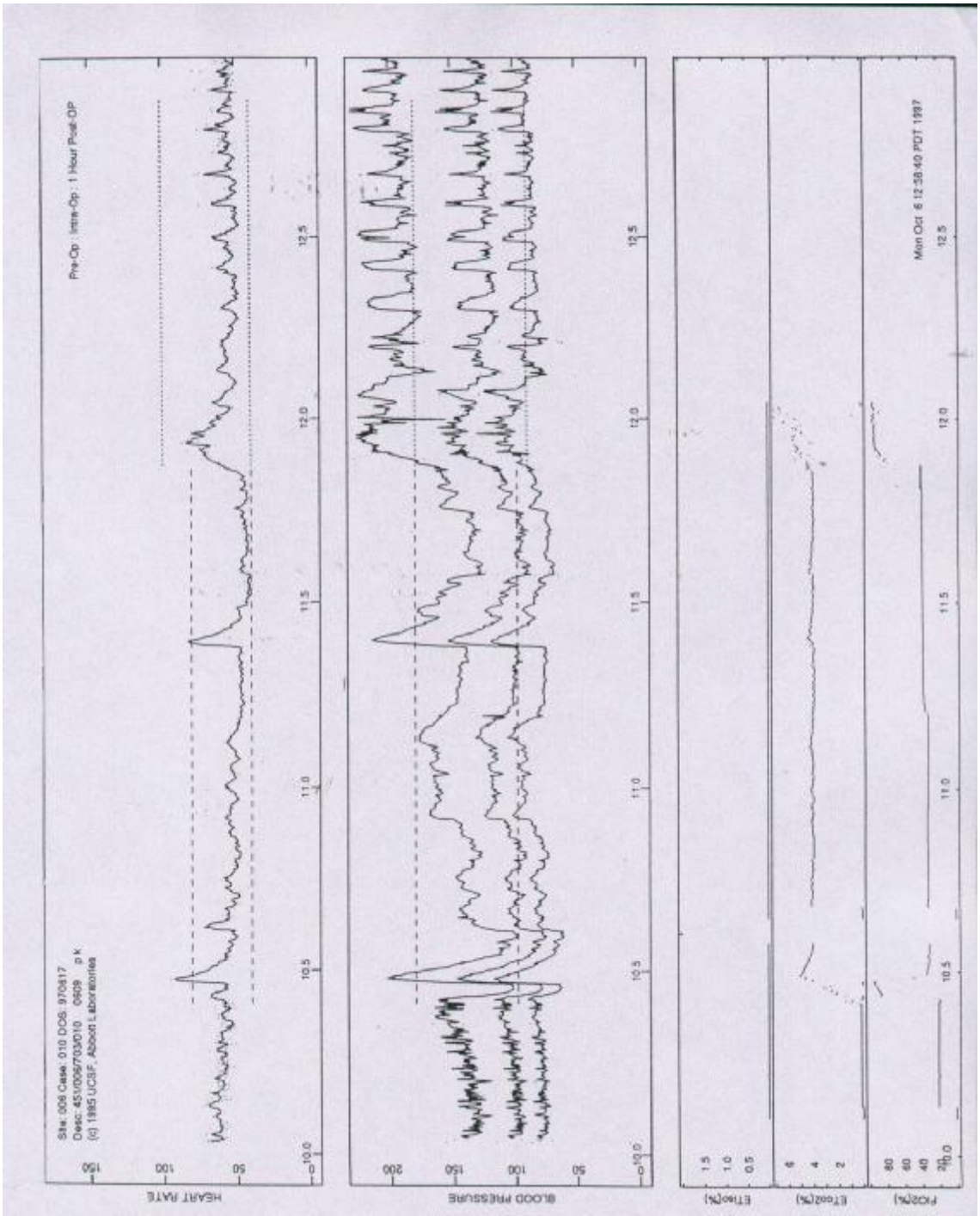

Abbildung 22

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Danksagung

Herrn Prof. Dr. H. Bause möchte ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit danken und für seine überaus wertvolle und dauerhafte Unterstützung bei der Fertig - stellung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. H.-J. Fuchs. Ohne seine umfassende Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten hätte diese Arbeit nicht abgeschlossen werden können.

Auch bei den Schwestern und Pflegern der Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin und der II. Chirurgischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Altona möchte ich mich herzlich für ihre tatkräftige Mithilfe bei der Durchführung dieser Studie bedanken.

Außerdem danke ich Herrn Dr. A. Prause für seine Hilfe bei speziellen Anwendungs - problemen mit dem Computer.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Lebenslauf

von Hannelore Vogt

Geburtsdatum :	23. Dezember 1954
Geburtsort :	Hamburg

Schulausbildung

1961 – 1964	Grundschule, Hamburg – Harburg
1964 – 1973	Gymnasium Am Schwarzenberg, Hamburg – Harburg
Dezember 1973	Abitur

Medizinstudium

1974 – 1976	Vorklinisches Studium, Universität Hamburg
1976 – 1979	Klinisches Studium, Universität Hamburg
1979 – 1980	Praktisches Jahr
November 1980	III. Staatsexamen

Ärztliche Tätigkeit

1981 – 1984	Assistenzärztin der Anästhesieabteilung am Kreiskrankenhaus Winsen / Luhe
Seit Juli 1984	Assistenzärztin der Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin am Allgemeinen Krankenhaus Altona, Hamburg
Seit 1987	Ärztin für Anästhesiologie
2000	Fakultative Weiterbildung Spezielle Anästhesiologische Intensivmedizin

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de

Erklärung

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 oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

PDF wurde mit FinePrint pdfFactory Pro-Prüfversion erstellt. http://www.context-gmbh.de