

**Aus der Universitätsklinik  
für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin Tübingen**

Abteilung für Anaesthesiologie und Intensivmedizin

**Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Unertl**

**Clonidin als Adjuvans zur perioperativen  
Stressabschirmung während mikrolaryngoskopischer  
und panendoskopischer Eingriffe in der HNO**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung des  
Doktorgrades der Medizin

der

**Medizinischen Fakultät**

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

**Thomas Kieber**

aus Winnenden

**2003**

Dekan:

Professor Dr. C. D. Claussen

---

1. Berichterstatter:

Professor Dr. K. Unertl

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. M. Maasen

*Für meine Eltern*



# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	VI

## **Inhaltsverzeichnis** **I**

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Beschreibung der operativen Eingriffe</b>	<b>2</b>
1.1.1 Mikrolaryngoskopie	2
1.1.2 Panendoskopie	3
<b>1.2 Narkoseführung bei mikrolaryngoskopischen Eingriffen</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Stressabschirmung während der Narkoseeinleitung und Intubation</b>	<b>4</b>
1.3.1 Stressprotektion durch Hypnotika und adjuvante Medikamente	5
1.3.2 Stressprotektion durch Opioide	6
1.3.3 Stressprotektion durch verschiedene Intubationstechniken	7
1.3.4 Weitere Einflussfaktoren auf die hämodynamische Stressantwort	7
<b>1.4 Intraoperative Stressabschirmung und hämodynamische Stabilität</b>	<b>7</b>
1.4.1 Folgen von intraoperativer Tachykardie und Hypertension	7
1.4.2 Folge von erhöhten intraoperativen Plasmakatecholaminspiegeln	8
1.4.3 Intraoperative Stressabschirmung mit $\alpha$ 2-Agonisten	9
1.4.4 Intraoperative Stressabschirmung mit Opioiden	9
<b>1.5 Stressprotektion in der Extubations- und postoperativen Phase</b>	<b>11</b>
<b>1.6 Fragestellungen</b>	<b>12</b>
<b>2 Patienten, Material und Methoden</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Ort und Zeitraum der Studie</b>	<b>14</b>
<b>2.2 Studiendesign</b>	<b>14</b>
<b>2.3 Patienten</b>	<b>15</b>
2.3.1 Patientenausfälle	16

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>2.4</b>	<b>Studienablauf</b>	<b>16</b>
2.4.1	Patientenaufklärung und Einwilligung	16
2.4.2	Studienprotokoll	17
<b>2.5</b>	<b>Material, Geräte, erhobene Messwerte</b>	<b>19</b>
2.5.1	Material	19
2.5.2	Geräte	21
<b>2.6</b>	<b>Narkoseregime</b>	<b>23</b>
<b>2.7</b>	<b>Totale Intravenöse Anästhesie (TIVA)</b>	<b>24</b>
<b>2.8</b>	<b>Medikamentenkurzprofile</b>	<b>25</b>
2.8.1	Clonidin (Catapresan®)	25
2.8.2	Alfentanil (Rapifen®)	26
2.8.3	Remifentanil (Ultiva®)	27
2.8.4	Propofol (Disoprivan®)	28
2.8.5	Mivacurium (Mivacron®)	29
2.8.6	Rocuronium (Esmeron®)	31
<b>2.9</b>	<b>Erfasste Daten und Datenverarbeitung</b>	<b>32</b>
2.9.1	Hämodynamik- und Beatmungsparameter:	32
2.9.2	Neuromonitoring:	32
2.9.3	Spritzenpumpen und intermittierende Bolusgaben:	33
2.9.4	Relaxometrie	33
2.9.5	Stimulationen, Ereignisdokumentation	33
2.9.6	Aufwachscore (AWS)	33
2.9.7	Patientenfragebogen	34
2.9.8	Datensicherung und –verarbeitung	34
<b>2.10</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>35</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>36</b>
<b>3.1</b>	<b>Demographische Daten</b>	<b>36</b>
<b>3.2</b>	<b>Dauer der einzelnen Anästhesiephasen</b>	<b>37</b>
3.2.1	Einleitungszeit	37
3.2.2	Narkosezeit und OP-Zeit	37
3.2.3	Ausleitungszeit	37

<b>3.3 Präoperative Phase</b>	<b>39</b>
3.3.1 Ausgangswerte	39
3.3.2 Clonidinwirkung auf Blutdruck, Herzfrequenz und Katecholamine	40
3.3.3 Patienten mit und ohne vorbekannten arteriellen Hypertonus	41
<b>3.4 Intraoperative Phase</b>	<b>43</b>
3.4.1 Hämodynamische Reaktionen auf Intubationsreiz	43
3.4.2 Änderungen der NoradrenalinKonzentration auf Intubationsreiz	52
3.4.3 Hämodynamische Reaktionen auf Extubationsreiz	53
3.4.4 Änderungen der NoradrenalinKonzentration auf Extubationsreiz	57
3.4.5 Hämodynamische Grenzwertüberschreitungen	58
<b>3.5 Postoperative Phase</b>	<b>75</b>
3.5.1 Hämodynamische Parameter im Aufwachraum	75
3.5.2 Plasmakonzentration von Noradrenalin im Aufwachraum	82
3.5.3 Urinkatecholamine	83
3.5.4 Postoperative Patientenbefragung	85
<b>3.6 Narkosemittelverbrauch und Kostenanalyse</b>	<b>88</b>
3.6.1 Narkosemittelverbrauch	88
3.6.2 Kostenanalyse	90
<b>4 Diskussion</b>	<b>92</b>
<b>4.1 Studiendesign und Narkoseregime</b>	<b>94</b>
4.1.1 Studiendesign	94
4.1.2 Narkoseregime	95
<b>4.2 Anästhesiezeiten</b>	<b>97</b>
4.2.1 Einleitungszeit	97
4.2.2 Aufwachzeit	98
<b>4.3 Präoperative Phase</b>	<b>99</b>
4.3.1 Ausgangswerte	99
4.3.2 Clonidinwirkung während der Infusion auf SAP und HR	99
4.3.3 Clonidinwirkung auf die Noradrenalin – Plasmakonzentration	100
4.3.4 Einfluss von vorbekannter Bluthochdruckkrankheit	101

<b>4.4</b>	<b>Intraoperative Phase</b>	<b>102</b>
4.4.1	Reaktion des systolischen Blutdruck auf Intubation	102
4.4.2	Reaktion der Herzfrequenz auf Intubation	106
4.4.3	Plasmakonzentrationen von Noradrenalin nach Intubation	109
4.4.4	Hämodynamische Stabilität im gesamten intraoperativen Zeitraum	112
<b>4.5</b>	<b>Extubation und frühe postoperative Phase</b>	<b>118</b>
4.5.1	Reaktion des systolischen Blutdrucks während der Extubation	120
4.5.2	Reaktion der Herzfrequenz während der Extubation	121
4.5.3	SAP-Verlauf in der frühen postoperativen Phase	122
4.5.4	HR-Verlauf in der frühen postoperativen Phase	123
4.5.5	Plasmakonzentrationen von Noradrenalin nach der Extubation	125
4.5.6	Urinkatecholamine	128
<b>4.6</b>	<b>Kritische Anstiege und Abfälle von SAP und HR</b>	<b>129</b>
4.6.1	Blutdruckanstiege über 200 mmHg	130
4.6.2	Blutdruckabfälle unter 80 mmHg	132
4.6.3	Herzfrequenzanstiege über $100 \text{ min}^{-1}$	133
4.6.4	Herzfrequenzabfälle unter $40 \text{ min}^{-1}$	135
<b>4.7</b>	<b>Postoperative Patientenbefragung</b>	<b>138</b>
4.7.1	Postoperative Analgesie	138
4.7.2	Postoperative Übelkeit und Erbrechen	139
4.7.3	Postoperatives Frieren und Zittern	140
<b>4.8</b>	<b>Narkosemittelverbrauch und Kostenanalyse</b>	<b>141</b>
4.8.1	Narkosemittelverbrauch	141
4.8.2	Kostenanalyse	142
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerungen und Zusammenfassung</b>	<b>145</b>
<b>6</b>	<b>Abbildungen und Tabellen</b>	<b>148</b>
<b>6.1</b>	<b>Verzeichnis der Abbildungen</b>	<b>148</b>
<b>6.2</b>	<b>Verzeichnis der Tabellen</b>	<b>149</b>



<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>151</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>170</b>
8.1	Patienteninformation und Einwilligung	170
8.2	Randomisierung und demographische Daten	172
8.3	Studienprotokoll	174
8.4	Postoperativer Fragebogen	179
8.5	Narkoseverläufe aller Studienpatienten	181
8.6	Poster auf dem ESA – Kongress 2001 in Göteborg	210
8.7	Poster auf dem ESA – Kongress 2002 in Nizza	211
8.8	Danksagung	212
8.9	Curriculum Vitae	213

### Abkürzungsverzeichnis

<b>ASA</b>	American Society of Anaesthesiologists
<b>BI</b>	Broca Index
<b>BIS</b>	Bispektraler Index
<b>BL</b>	Baseline (Ausgangswerte)
<b>CA</b>	Clonidin / Alfentanil
<b>COPD</b>	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
<b>CR</b>	Clonidin / Remifentanil
<b>DAP</b>	Diastolic arterial pressure
<b>ESA</b>	European Society of Anaesthesiologists
<b>HR</b>	Herzfrequenz
<b>HWZ</b>	Halbwertszeit
<b>IPPV</b>	Intermittent Positive Pressure Ventilation
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>MAP</b>	Mean arterial pressure
<b>Max</b>	Maxima
<b>Min</b>	Minima
<b>MLX</b>	Mikrolaryngoskopie
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>PA</b>	Placebo / Alfentanil
<b>PAN</b>	Panendoskopie
<b>PCA</b>	Patient Controlled Analgesia
<b>PONV</b>	postoperative nausea and vomiting
<b>PR</b>	Placebo / Remifentanil
<b>SAP</b>	Systolic arterial pressure
<b>SEF</b>	Spektrale Eckfrequenz
<b>SpO<sub>2</sub></b>	periphere Sauerstoffsättigung
<b>Std-Abw.</b>	Standardabweichung
<b>TCI</b>	Target Controlled Infusion
<b>TIVA</b>	Total intravenous anesthesia
<b>TOF</b>	Train of four

# 1 Einleitung

Kaum ein anderes medizinisches Fachgebiet hat in den vergangenen fünfzig Jahren einen größeren Umbruch erlebt als die klinische Anästhesie. 1953 wurde in der Bundesrepublik Deutschland der „Facharzt für Anästhesie“ eingeführt und damit dem immer komplexer und bedeutender werdenden Arbeitsumfeld Rechnung getragen.

Heute stehen dem Anästhesisten im Großen und Ganzen drei Anästhesieverfahren und Kombinationen aus diesen zur Verfügung:

- die Inhalationsanästhesie
- die intravenöse Anästhesie
- und die Regionalanästhesie

Die beiden erstgenannten Verfahren werden unter dem Begriff der Narkose zusammengefasst. Neben der immer zu gewährleistenden Patientensicherheit sind die drei Hauptziele einer Narkose Schmerzfreiheit, Hypnose mit Amnesie, sowie gute Operationsbedingungen für den Chirurgen. Durch die ständige Weiterentwicklung der intraoperativen Patientenüberwachung und die Möglichkeit zur invasiven perioperativen Therapie mittels Medikamenten und differenzierten Beatmungsschemata, wurde die Durchführung von Narkosen immer sicherer. Diese Entwicklung ermöglichte Narkosen auch bei schwer kranken Patienten mit diversen Vorerkrankungen, unter kalkulierbaren Risiken durchzuführen. Die Frage nach dem am besten geeigneten Narkoseverfahren wurde daher zunehmend nicht nur von den Anforderungen des operativen Eingriffes, sondern auch von dem gesundheitlichen Zustand des Patienten abhängig gemacht.

Jährlich müssen sich 60 Millionen Menschen in den Vereinigten Staaten, Kanada, Australien, Neuseeland, Europa und Japan, einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff unterziehen. Ungefähr 30% der Patienten leiden unter einer KHK oder zeigen kardiovaskuläre Risikofaktoren. Von diesen 18 Millionen Patienten erleiden 3 Millionen schwerwiegende perioperative Komplikationen wie Herzinfarkte, plötzlicher Herztod, instabile Angina pectoris oder lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen (108).

## Einleitung

---

Seit dem Einführen einer Standardüberwachung einschließlich Herzfrequenz- und Blutdruckmessung, rückte das Ziel einer stabilen Kreislaufsituation während der Narkose ins Zentrum des Interesses. Man erkannte, dass intraoperativer Stress, ausgelöst durch Maßnahmen wie Intubation und Extubation, sowie chirurgische Manipulationen, zu starken Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen führen kann. Es fiel auf, dass Patienten mit solch schlechter intraoperativer hämodynamischer Stabilität häufiger postoperative Komplikationen (Herzinfarkte, Nierenversagen, zerebrale Störungen) zeigten. Dies führte dazu, dass die Frage der hämodynamischen Stabilität und vegetativen Stressabschirmung in der perioperativen Phase einen großen Stellenwert bei der Auswahl und Einführung neuer Narkoseregime haben.

Mikrolaryngoskopische Eingriffe in der HNO stellen durch die ausgeprägten und schnell wechselnden Reizintensitäten bekanntermaßen besonders hohe Ansprüche an die hämodynamisch stabile Narkoseführung. Zudem sind häufig Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen betroffen. In der vorliegenden Arbeit soll bei diesen Eingriffen die Wirkung verschiedener intravenöser Narkoseverfahren mittels einer prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten klinischen Studie, bezüglich der intra- und postoperativen hämodynamischen und endokrinen Stressantwort untersucht werden.

## 1.1 Beschreibung der operativen Eingriffe

### 1.1.1 Mikrolaryngoskopie

Die Mikrolaryngoskopie ist ein endoskopischer Eingriff in der HNO, bei der nach Intubation der Trachea durch den Anästhesisten der Operateur mittels eines Kleinsasserohres den Kehlkopf des Patienten darstellt (Abb. 1). Nach ein- oder mehrmaligem Einführen des Kleinsasserohres bis zur optimalen Sicht auf den Kehlkopf, wird das Instrument über eine Halterung am Brustkorb abgestützt (Abb. 2). Es handelt sich um einen kurzen operativen Eingriff, bei dem unter mikroskopischer Sicht endoskopische Instrumente (z.B. Biopsiezange) durch das Lumen des Kleinsasserohres eingeführt werden. Der Eingriff wird durchge-

führt zur Abklärung pathologischer Prozesse im Larynxbereich (z.B. Leukoplasmen, Polypen, Zysten, Tumorrezidiv) oder zum Tumorstaging mit Probeexzisionen vor weitergehendem radikaloperativem Vorgehen (z.B. Laryngektomie). Bei unseren Studienpatienten mussten sich 9 wegen Stimmbandpolypen, 4 wegen eines Tumorrezidivs, 3 wegen Zysten im Larynxbereich und 12 wegen Verdacht auf ein Malignom dem Eingriff unterziehen.



Abb. 1: Einführen des Kleinsasserrohrs



Abb. 2: Abstützen des Kleinsasserrohrs

### 1.1.2 Panendoskopie

Die Panendoskopie umfasst die Mikrolaryngoskopie (s.o.) und zusätzlich eine starre oder flexible Bronchoskopie, eine starre oder flexible Ösophagoskopie, sowie eine Pharyngoskopie. Die Studienteilnehmer mussten sich in 20 Fällen wegen dem Verdacht auf ein Malignom und in 8 Fällen wegen Kontrolle eines bestehenden malignen Prozesses im Halsbereich bzw. zum Ausschluss eines Tumorrezidivs diesem Eingriff unterziehen.



Abb. 3: starre Ösophagoskopie 1



Abb. 4: starre Ösophagoskopie 2

### **1.2 Narkoseführung bei mikrolaryngoskopischen Eingriffen**

Die Narkoseführung bei mikrolaryngoskopischen Eingriffen ist aus Sicht der Anästhesie bekannt für ihre oft fulminanten Blutdruck- und Herzfrequenzanstiege und -abfälle. Als Ursache hierfür sind die hohe und rasch wechselnde Intensität von Schmerzreizen bei diesen Eingriffen entscheidend (42,188). Erschwerend weisen Patienten, die sich einem solchen Eingriff unterziehen müssen, häufig kardiovaskuläre und pulmonale Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, COPD und Nikotinabusus auf (188). Diese Risikofaktoren erhöhen die Inzidenz von postoperativen kardiovaskulären Komplikationen (31,79). Die Anästhesie für mikrolaryngoskopische Operationen wird in den meisten Fällen als Totale intravenöse Anästhesie (TIVA) durchgeführt. Zum einen handelt es sich, wie oben bereits dargestellt, meistens um kurze aber reizintensive diagnostische Eingriffe, die nicht mit langen Aufwachzeiten verbunden sein sollen. Zum anderen kann durch die dabei eingesetzten kurzwirksamen Medikamente eine bessere hämodynamische Abschirmung während intensiver Stressreize erreicht werden (zu TIVA siehe Kap 2.7).

Im folgenden sollen Möglichkeiten der Stressabschirmung in Bezug auf die Narkoseeinleitung, sowie die intra- und postoperative Phase dargestellt werden.

### **1.3 Stressabschirmung während der Narkoseeinleitung und Intubation**

Laryngoskopie und Intubationsreiz sind Vorgänge, die mit Blutdruck-, Herzfrequenz- und Plasmakatecholaminanstiegen vergesellschaftet sind (29,178). Da diese Veränderungen mit myokardialer Ischämie (36,162) und der Gefahr von perioperativen Myokardinfarkten (113) in Verbindung stehen, wurden in den vergangenen Jahren viele Studien zum Thema Stressprotektion während dieser Narkosephase durchgeführt. Bereits 1971 wiesen Prys-Roberts und Kollegen in ihrer Arbeit darauf hin, dass der Intubationsreiz zu Herzfrequenz- und Plasmakatecholaminanstiegen führt und dass dies mit myokardialer Ischämie und erhöhtem Sauerstoffverbrauch am Herz einhergehen kann (150). 1979 zeigten

Roy, Edelist und Gilbert, dass durch die Intubation myokardiale Ischämien verursacht werden können (159).

Durch die Laryngoskopie kann es auch zu Herzfrequenz- und Blutdruckabfällen kommen. Diese Reaktionen werden durch die Erregung von Druckrezeptoren im tiefen Kehlkopf bei der direkten Laryngoskopie hervorgerufen. Die Ursache hierfür ist ein Reflexbogen der afferenten Fasern des N. laryngealis superior und den efferenten kardioinhibitorischen Fasern des N. vagus (190). Kurzfristige Bradykardien und Blutdruckabfälle während der Laryngoskopie sind im allgemeinen seltener als hyperdynamische Stressreaktionen. Außerdem sind sie durch Vagolytika wie Atropin oder durch Beenden der Laryngoskopie in der Regel leicht zu behebbende Störungen.

1981 wiesen Russel und Kollegen eine gute Korrelation zwischen hämodynamischer Stressantwort auf Intubation und Konzentrationsänderungen für Plasmakatecholamine nach. Vor allem Anstiege der Noradrenalin-Plasmakonzentration nach Intubation korrelieren gut mit den hämodynamischen Veränderungen. Die Adrenalin- und Dopaminkonzentrationen haben sich in dieser Untersuchung nicht signifikant verändert. Sie schlossen, dass die Intubation mit einem signifikanten Anstieg von sympathoadrenerger Aktivität vergesellschaftet ist. Die Autoren fordern eine medikamentöse Prophylaxe für Risikopatienten (z.B. intrakranielle Aneurysmen) wegen der bestehenden sympathischen Stressantwort auf Intubation (162).

### **1.3.1 Stressprotektion durch Hypnotika und adjuvante Medikamente**

Verschiedene Medikamente und Methoden wurden bereits erforscht, um die hämodynamische und endokrine Stressabschirmung während der Narkoseeinleitung und Intubation zu optimieren. Dabei kamen Nitrate (21,49,185),  $\beta$ -Rezeptorenblocker (1,24,105,111,179,186,201), Calciumantagonisten (125) (17,121) und  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten wie Clonidin (97,192,212) zum Einsatz. Seit der Entwicklung von Dexmedetomidin ist das anästhesiologische Interesse an  $\alpha_2$ -Agonisten als Sedativa und adjuvanten Anästhetika wieder gestiegen (67). Das Präparat ist auf dem deutschen Markt derzeit nicht kommerziell erhältlich.

Das Hypnotikum Propofol ist nach einer Studie von Kovac das Mittel der Wahl um die kardiovaskuläre Stressantwort auf Intubationsreiz zu verringern (91)

### 1.3.2 Stressprotektion durch Opiode

Bereits 1979 wurde erkannt, dass die hämodynamische Reaktion auf Intubationsreiz mit hochdosierten Opiaten verhindert werden kann (104,177). Niedrig dosiertes Fentanyl kann die sogenannte „pressor response“ abschwächen (27,114,122). Die gewählte Opiatdosis muss dem Eingriff angemessen sein. Dosierungen, welche die hämodynamische Stressantwort verlässlich verhindern, können postoperative Atemdepression bei relativ kurzen Eingriffen, wie zum Beispiel auch Mikrolaryngoskopien, hervorrufen (6). Steinfath und Kollegen untersuchten 1996, ob das langwirksame Sufentanil ein geeignetes Opioid für Mikrolaryngoskopien sein kann. Sie schlossen, dass bei Eingriffen die länger als 12 Minuten andauern niedrig dosiertes Sufentanil (0,25 µg/kg) geeignet ist (184).

Durch die Einführung des kurzwirksamen Alfentanil in die klinische Praxis wurde eine hochdosierte Opiatgabe zur Narkoseeinleitung ohne das Risiko einer postoperativen Atemdepression möglich (23,127).

Das neue kurzwirksame enzyymetabolisierte Opioid Remifentanil verspricht durch seine spezifischen pharmakokinetischen Eigenschaften eine noch bessere Stressabschirmung während der Intubationsphase. Die Eigenschaften von Remifentanil lassen es ideal für kurze aber reizintensive Eingriffe wie Mikrolaryngoskopien, bei denen ein intensiver Opioid effekt mit kurzer Wirkdauer erwünscht ist, erscheinen (53,158). Thompson et al. untersuchten 1998 die Wirkung von Remifentanil bei der Narkoseeinleitung. Sie fanden, dass ein Bolus von 1µg/kg mit anschließender kontinuierlicher Infusion von 0.5 µg/kg/min die hämodynamische Reaktion auf Laryngoskopie und Intubation vermindert (194). In einer italienischen Studie, bei der Remifentanil als kontinuierliche Infusion (0,2 µg/kg/min) verabreicht wurde, stellten die Untersucher eine bessere hämodynamische Kontrolle während der Intubationsphase für Remifentanil im Vergleich zu Fentanyl (2,0 µg/kg als Bolus) fest (16).



### **1.3.3 Stressprotektion durch verschiedene Intubationstechniken**

Neben der medikamentösen Abschirmung wurden auch Studien durchgeführt, die verschiedene Intubationstechniken hinsichtlich ihrer hämodynamischen und endokrinen Auswirkungen untersuchten. Dies zeigt das große Interesse des Fachgebietes an der Optimierung der Stressabschirmung während der Intubationsphase (116,146). Diese Arbeiten sollen hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden (14,178).

### **1.3.4 Weitere Einflussfaktoren auf die hämodynamische Stressantwort**

Auch die präoperative ASA-Klassifizierung ist ein Einflussfaktor auf die Reaktion des systolischen Blutdrucks bei der Narkoseeinleitung. Nach einer Studie von Coley et al. reagieren ASA III-klassifizierte Patienten auf die Einleitung mit Propofol oder Thiopental mit ausgeprägteren Blutdruckabfällen als ASA I und II-Patienten (20).

Bei Patienten mit vorbekannter arterieller Hypertonie können die hämodynamischen Reaktionen während der Narkoseeinleitung und der Intubationsphase noch ausgeprägter sein (106).

## **1.4 Intraoperative Stressabschirmung und hämodynamische Stabilität**

Nicht nur während der Laryngoskopie und Intubation ergibt sich durch hyperdynamische Kreislagsituationen eine Gefährdung des narkotisierten Patienten. Auch während perioperativer Stressphasen durch intensive chirurgische Reize besteht erhöhtes Morbiditäts- und Letalitätsrisiko (36,178). Das Ziel jeder Narkose muss somit die Vermeidung von länger dauernden tachykarden und hypertensiven Phasen sein.

### **1.4.1 Folgen von intraoperativer Tachykardie und Hypertension**

Hypertension und Tachykardie, begleitet von gesteigerter sympathischer Aktivierung, können zu einem Ungleichgewicht zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und -bedarf führen. Dies kann bei Patienten mit koronarer Herzkrank-

## Einleitung

---

heit oder kardiovaskulären Risikofaktoren zu einer myokardialen Ischämie führen (182). Myokardiale Ischämie steigert das Risiko eines perioperativen Herzinfarktes; diese schwerwiegende Komplikation ist mit einer Mortalitätsrate von 17 – 42% vergesellschaftet (119).

In einigen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhter intraoperativer Herzfrequenz und postoperativen myokardialen Durchblutungsstörungen festgestellt. Die Autoren schließen, dass die Verminderung von intraoperativen tachykarden Phasen die Inzidenz oder Schwere von Myokardischämien verringern kann (110,154,203).

Perioperative Hypertension kann schwerwiegende kardiale Komplikationen zur Folge haben (45,80,174). Überdies korreliert der Schweregrad der Hypertension mit dem Auftreten von stummen myokardialen Ischämien in der postoperativen Phase (45).

Slogoff and Keats fanden 1985, dass tachykarde Episoden, nicht aber Hyper- oder Hypotension gut mit myokardialen Durchblutungsstörungen im EKG korrelieren. Häufig kam es in ihrer Studie auch ohne jegliche hämodynamische Abweichungen zu Ischämien. Postoperative Myokardinfarkte waren bei Patienten mit intraoperativen Ischämien drei Mal häufiger; unabhängig vom Zeitpunkt der aufgetretenen Durchblutungsstörung (180).

### **1.4.2 Folge von erhöhten intraoperativen Plasmakatecholaminspiegeln**

Bezüglich der intraoperativen Plasmakatecholaminkonzentrationen gibt es in der Literatur widersprüchliche Aussagen. 1977 fanden Halter und Kollegen, dass erhöhte Plasmakatecholaminwerte mit Tachykardie und Hypertension vergesellschaftet sind. Medikamente, die gefährliche hämodynamische Stressreaktionen verhindern sollen, müssten daher idealerweise die Noradrenalin- und Adrenalinfreisetzung hemmen (68). Auch Traynor und Hall fanden, dass periphere Plasmakatecholaminkonzentrationen während intensiver chirurgischer Reize einen guten Parameter für die vorhandene zentrale sympathikoadrenerge Situation darstellen (196). Demgegenüber steht eine Studie von Mancina und Kollegen aus dem Jahre 1983. Sie stellten fest, dass ein Zusammenhang zwi-

schen Plasmakatecholaminkonzentrationen und Kreislaufparametern nicht zwingend notwendig ist (107).

Obwohl es sehr viele klinische Studien gibt, die intraoperative Katecholamin-Plasmakonzentrationen bestimmen, konnte keine der Arbeiten einen direkten Zusammenhang zwischen den Plasmakonzentrationen und dem postoperativen Outcome der Patienten aufzeigen. Die Katecholaminkonzentrationen können jedoch trotzdem eine Aussage über die Güte der Stressabschirmung treffen. Auch Ewalenko und Kollegen gaben in ihrer Arbeit zu bedenken, dass die gemessenen Konzentrationen niemals exakt Auskunft geben können, was an den Erfolgsorganen passiert (42).

### **1.4.3 Intraoperative Stressabschirmung mit $\alpha$ 2-Agonisten**

Der  $\alpha$ 2-Adrenozeptor-Agonist Clonidin wird seit mehreren Jahren erfolgreich zur Dämpfung hämodynamischer und endokriner perioperativer Stressantworten eingesetzt (22,44,50,51,72,96,123,148,151). Mögliche Nebenwirkungen sind Bradykardien und Blutdruckabfälle (115). 1997 wurde von der McSPI-Europe Research Group eine multizentrische Studie über perioperative Sympathikolyse mit Mivazerol, einem neuen  $\alpha$ 2-Adrenozeptor-Agonist, durchgeführt. Die Untersucher fanden, dass Mivazerol die Inzidenz von Tachykardie, Hypertension und myokardialer Ischämie, vor allem während intensiven Stressphasen, senken kann (118).

### **1.4.4 Intraoperative Stressabschirmung mit Opioiden**

Narkoseregime, bei denen hochdosierte Opiode zum Einsatz kommen, haben bekanntlich einen günstigen Einfluss auf die intraoperative hämodynamische Stabilität und sind in der Lage, intraoperativen Stress zu reduzieren (176). Bei den bisher gebräuchlichen Opioiden Fentanyl, Sufentanil oder Alfentanil ist der Einsatz zur Stressabschirmung aber durch die infusionsdauerabhängige Halbwertszeit im Körper limitiert (177). Sie stellt im wesentlichen ein Maß der Substanzkumulation im Organismus dar (120).

## Einleitung

So ist speziell bei Fentanyl durch Akkumulation mit verlängerter Atemdepression und längeren Aufwachzeiten zu rechnen (3,140). Überdies werden diese Opiode hepatisch metabolisiert und müssen deshalb bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vorsichtig eingesetzt werden (11).

Remifentanil kann durch seine spezifischen pharmakologischen Eigenschaften (siehe 2.8.3) gegenüber Alfentanil auch bei kurzen Eingriffen in maximal analgetisch wirksamen und stressprotektiven Dosierungen verabreicht werden. Trotzdem ist eine schnelle Aufwachzeit und die Wiederkehr von ausreichender Spontanatmung durch die von der Infusionsdauer unabhängige kontext-sensitive Halbwertszeit (siehe Abb. 5) gewährleistet (15,54,55,76).

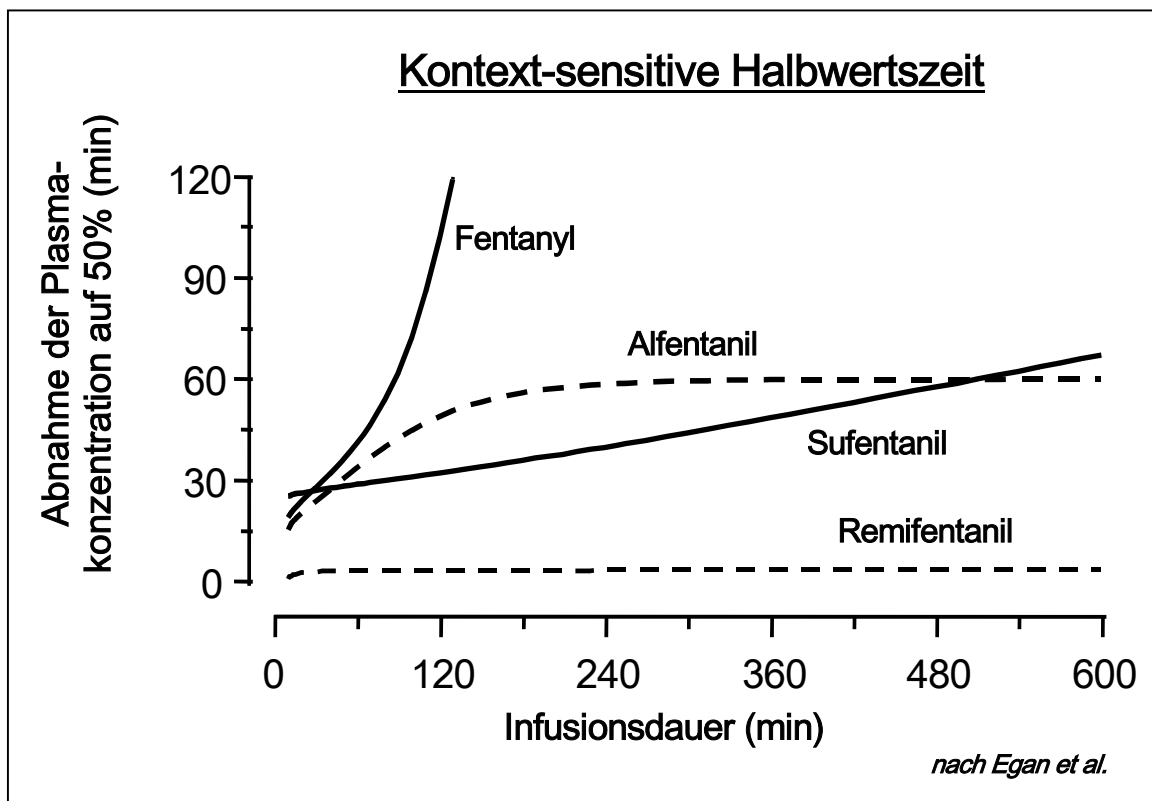


Abb. 5: Kontext-sensitive Halbwertszeit nach Infusion verschiedener Opiode. Simulation der Zeitspanne bis zur Abnahme der Plasma-Konzentration auf 50% nach Ende einer Infusion unterschiedlicher Länge. Nach Egan et al. (38)

## 1.5 Stressprotektion in der Extubations- und postoperativen Phase

Im Vergleich zu den diversen Studien zum Thema Stressprotektion während der Laryngoskopie und Intubation gibt es nur wenige Untersuchungen über hämodynamische und endokrine Veränderungen während der Extubation (9,35,211) und der frühen postoperativen Phase (5). Vor allem wenn die Narkoseeinleitung und die intraoperative Phase komplikationslos verlaufen sind, werden potentiell bedrohliche Komplikationen, die im Zusammenhang mit der Extubation stehen, unterschätzt (211).

Es ist jedoch bekannt, dass auch während der Extubationsphase Tachykardie und Hypertension häufig auftreten. Diese Veränderungen können bei dafür anfälligen Patienten in gleichem Ausmaß zu myokardialen Ischämien führen, wie hyperdynamische Kreislagsituationen während früherer intraoperativer Phasen (40,71). Mangano und Kollegen vermuteten 1991, dass postoperative myokardiale Ischämien durch gesteigerten Sympathikotonus in Verbindung mit tachykarden Phasen verursacht werden können (110). Adams et al. schlossen in ihrer 1994 durchgeführten Studie, dass myokardiale Schädigungen vor allem während der Aufwachphase und der frühen postoperativen Phase auftreten (2). Rose et al fanden, dass im Aufwachraum auftretende Hypertension und Tachykardie mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergehen. Bradykardie und Hypotension spielten hingegen in dieser Studie keine klinisch signifikante Rolle für die Langzeitprognose der Patienten (157).

Einige Arbeiten wurden bereits mit dem Ziel durchgeführt, die hyperdynamischen und hyperadrenergen Reaktionen auf Extubationsreiz zu minimieren. Diesbezüglich wurden zum Beispiel Lidocain, Fentanyl, Diltiazem, Verapamil und Prostaglandin E auf ihre protektiven Wirkung hin untersucht (9,126,137,138). Dyson et al untersuchten den Effekt des  $\beta$ -Rezeptorenblockers Esmolol auf die hämodynamische Reaktion während der Extubationsphase. Sie fanden, dass 1,5 und 2 mg/kg Esmolol Blutdruck- und Herzfrequenzanstiege verhindern kön-

## Einleitung

---

nen. Bei der höheren Dosierung kam es jedoch zu signifikanten Blutdruckabfällen (35). Alle Autoren gaben die Studienmedikamente kurz vor der Extubation, somit hatten sie während der Narkoseeinleitung und der intraoperativen Phase keine schützenden Effekte.

Clonidin reduziert intra- und auch postoperative Phasen mit Tachykardie und Hypertension durch seine relative lange Wirkdauer. Parlow und Kollegen fanden signifikant niedrigere Blutdruckwerte in der postoperativen Phase nach prä- und intraoperativen Clonidingaben (145). Während der Aufwachphase können  $\alpha_2$ -Agonisten die Aktivität von adrenergen kardiovaskulären Neuronen im Kreislaufzentrum modifizieren. Bruandet et al lieferten damit eine Begründung für den Einsatz von  $\alpha_2$ -Agonisten bei Patienten mit Herz- Kreislauferkrankungen (13).

Apitzsch und Kollegen untersuchten 1999 die sympathikoadrenergen Effekte in der frühen postoperativen Phase beim kardiovaskulären Risikopatienten. Sie verglichen Alfentanil mit dem kurzwirksamen Remifentanil und fanden eine ausgeprägte Stressreaktion bei Remifentanil-Patienten in der frühen postoperativen Phase und einen gesteigerten Bedarf an Analgetika und Medikamenten zur Kontrolle der hämodynamischen Situation. Sie schlossen, dass durch die Kombination von Remifentanil mit einem  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten oder einem kurzwirksamen  $\beta$ -Blocker die hämodynamische Kontrolle in der untersuchten Narkosephase unter Umständen verbessert werden kann (5).

## 1.6 Fragestellungen

In der vorliegenden Arbeit wurde das damalige Standardregime für Mikrolaryngoskopien am Universitätsklinikum Tübingen im Vergleich zu folgenden Varianten prospektiv und randomisiert untersucht, woraus vier zu verschiedene Narkoseverfahren resultieren:

- TIVA mit Alfentanil + Propofol (bisheriges Standardregime)
- Standardregime mit adjuvanem Zusatz von Clonidin
- TIVA mit Remifentanil + Propofol
- TIVA mit Remifentanil + Propofol, sowie adjuvanter Zusatz von Clonidin

Die vorliegende Arbeit soll auf folgende Fragestellungen Antwort geben:

- **Welche Kombination der untersuchten Medikamente ist am besten geeignet intraoperative hämodynamische und endokrine Stabilität während Mikrolaryngoskopien und Panendoskopien zu gewährleisten?**
- **Wie unterscheidet sich der Einsatz des kurzwirksamen Remifentanil auf die hämodynamische und endokrine Situation in der postoperativen Phase?**
- **Welchen Einfluss hat Clonidin in der postoperativen Phase auf die genannten Parameter?**
- **Gibt es unter ökonomischen Gesichtspunkten einen wesentlichen Unterschied zwischen den untersuchten TIVA-Verfahren?**

Das Ziel der Studie war neben dem Einfluss der TIVA-Verfahren auf hämodynamische und endokrine Stressparameter auch Einflüsse auf neurophysiologische Parameter zu erfassen. Dazu wurden in einer parallel durchgeführten Arbeit von Schädele der bispektrale Index (BIS) und die spektrale Eckfrequenz (SEF 90) zur Beurteilung der Narkosetiefe und potentieller intraoperativer Awareness-Phasen ausgewertet (165).

## 2 Patienten, Material und Methoden

### 2.1 Ort und Zeitraum der Studie

Die Studie wurde im Zeitraum Januar bis September 1998 an der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde in Tübingen durchgeführt. Die HNO-Abteilung verfügt über vier gleichwertig ausgestattete Operationssäle und einem von der Abteilung für Anästhesiologie betreuten Aufwachraum.

### 2.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, blockrandomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studie. Die Fallzahlschätzung wurde in Zusammenarbeit mit Prof. Dietz (Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen) durchgeführt. Den Patienten war nicht bekannt welcher Studiengruppe sie zugehörig sind. Aufgrund der Dosisreduktion für die Einleitungsanästhetika Propofol und Remifentanil bzw. Alfentanil in der Verumgruppe (Clonidin) und der offensichtlichen Wirkungen von Clonidin wie Sedierung, Blutdruckabfall, Bradykardie und Mundtrockenheit war ein doppelblindes Vorgehen nicht praktikabel. Die gleiche Verteilung von Mikrolaryngoskopen und Panendoskopen über die Studiengruppen wurde bei der Blockrandomisierung berücksichtigt (siehe Randomisierungsliste im Anhang Kap. 8.2).

Die Hälfte der Patienten erhielt 30 Minuten vor der Narkoseeinleitung Clonidin als Kurzinfusion; die andere Hälfte der Patienten erhielt 100 ml NaCl-Infusion als Placebo. Als Opioid wurde entweder Alfentanil oder Remifentanil eingesetzt. Es resultiert ein 4-armiges Studiendesign (siehe Abb. 6) mit den zu vergleichenden Gruppen:

**Clonidin-Alfentanil = CA      Placebo-Alfentanil = PA**  
**Clonidin-Remifentanil = CR      Placebo-Remifentanil = PR**



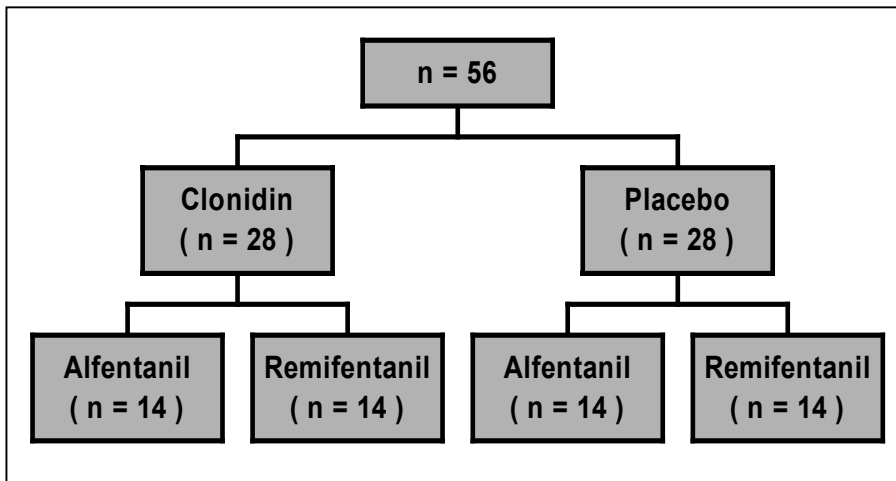


Abb. 6: 4-armiges Studiendesign

In den folgenden Kapiteln werden Clonidingruppe (n=28), Placebogruppe (n=28), Alfentanilgruppe (n=28) und die Remifentanilgruppe (n=28) als Hauptgruppen bezeichnet. Die sich daraus ergebenden vier Studiengruppen mit n=14 als Untergruppen.

## 2.3 Patienten

Die Einschlusskriterien wurden bewusst weit gefasst, um klinisch relevante repräsentative Ergebnisse zu erhalten.

### Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 18 und 75 Jahre
- ASA – Klassifikation I – III
- Brocaindex (KG in kg / Körpergröße in cm – 100) zwischen 0,6 und 1,4

### Ausschlusskriterien:

- aktuelle Clonidinmedikation
- Kontraindikation gegen eines der verwendeten Studienmedikamente
- Alter unter 18 und über 75 Jahre
- ASA – Klassifikation über III
- Brocaindex unter 0,6 und über 1,4

## **Patienten, Material und Methoden**

---

Eingang in die Studie fanden 56 Patienten (10 Frauen und 46 Männer), im Alter zwischen 19 und 75 Jahren der ASA-Klassifikation I – III. Sie mussten sich einem elektiven mikrolaryngoskopischen oder panendoskopischen Eingriff ohne weitergehende diagnostische und therapeutische Interventionen (z.B. Tonsillektomie, Neck Dissektion) unterziehen.

### **2.3.1 Patientenausfälle**

Es wurden insgesamt vier Patienten nach Durchführung der Studie ausgeschlossen und am Ende der Studie entsprechend der Randomisierungsliste ersetzt. Bei zwei Patienten waren die Urinkatecholamine verlorengegangen. Bei einem Patient wurde durch den Einsatz des Elektrokauters die EEG-Aufzeichnung gestört. Bei einem weiteren Patienten war die Katecholaminbestimmung wegen Störpeaks unmöglich.

## **2.4 Studienablauf**

### **2.4.1 Patientenaufklärung und Einwilligung**

Die Patienten wurden am Tag vor der Operation zunächst durch den diensthabenden Anästhesisten über den allgemeinen Ablauf der Narkose informiert und über die Narkoserisiken aufgeklärt. Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Anschluss nochmals aufgesucht. Waren keine Kontraindikationen gegen eines der verwendeten Medikamente vorhanden, wurden die Patienten über das Ziel der Studie, die Nebenwirkungen der Studienmedikamente, die invasive Blutdruckmessung und das EEG-Monitoring aufgeklärt. Nach schriftlicher Einverständniserklärung der Patienten wurde das Pflegepersonal über die verordnete Prämedikation und die weiteren studienspezifischen Besonderheiten informiert.

### 2.4.2 Studienprotokoll

Das benutzte Studienprotokoll ist im Anhang (Kap. 8.3) abgebildet.

#### ◆ präoperative Phase

Am Tag der Operation erhielten die Studienpatienten eine Stunde vor Abruf in den OP Midazolam (Dormicum®) per os. Die Dosierung richtete sich nach der klinischen Einschätzung des prämedizierenden Anästhesisten. Die Patienten wurden direkt vor Abruf in den OP aufgefordert, die Blase zu entleeren, um einen definierten Zeitraum für den zur Urinkatecholaminbestimmung benötigten Sammelurin zu erhalten.

Beim Eintreffen im OP-Bereich wurden nochmals die Ausschlusskriterien überprüft. An einem mit Monitor ausgestatteten Aufwachraumplatz wurden die Studienpatienten bis zum Transfer in den OP-Saal überwacht. Das Standardmonitoring umfasste die kontinuierliche Ableitung eines 3-Kanal-EKGs, sowie Pulsoxymetrie und die nicht-invasive Blutdruckmessung im 5 min-Intervall. Zusätzlich wurde noch mit zwei EEG-Geräten ein Neuromonitoring, sowie eine Elektrosympathikographie zur Messung des Hautwiderstandes etabliert. Nach der Anlage eines peripheren Venenkatheters wurde mit der Infusion einer Vollelektrolytlösung (ca. 10-15 ml/kg) begonnen. Anschließend wurde die A. radialis unter Lokalanästhesie zur invasiven Blutdruckmessung und für perioperative Blutentnahmen kanüliert. Nach erfolgtem Nullabgleich wurde die nicht-invasive Blutdruckmessung wieder abgeschaltet. Nach einem Uhrenabgleich zwischen dem Anästhesiemonitor, den EEG-Geräten und einer externen digitalen Uhr zur handschriftlichen Ereignisdokumentation wurde die Online-Aufzeichnung gestartet.

Es folgte eine 10minütige Ruhephase, in welcher die Patienten über die visuelle Analogskala (VAS) zur postoperativen subjektiven Schmerzbeurteilung, den postoperativen Fragebogen sowie die Notwendigkeit des Sammelurins informiert wurden. Nach dieser Ruhephase wurden die Baseline1-Werte (SAP, MAP, DAP, HR, SpO<sub>2</sub>, SEF<sub>90</sub> und BIS) dokumentiert.

## Patienten, Material und Methoden

---

Anschließend wurde den Verumpatienten eine Kurzinfusion Clonidin (4µg/kg in 100 ml NaCl 0.9%) über 10 Minuten unter ständiger Überwachung von Herzfrequenz, Blutdruck und Bewusstseinslage appliziert. Die Kontrollgruppe erhielt über den selben Zeitraum 100 ml NaCl 0,9% i.v..

Nach einer weiteren 10-minütigen Ruhephase wurden nochmals die oben genannten Messwerte als Baseline2 protokolliert.

### ◆ *intraoperative Phase*

Nach Transfer in den OP-Saal wurde das gesamte Monitoring erneut angeschlossen und die Online-Aufzeichnung fortgeführt. Zusätzlich wurden Relaxometrie (TOF), Kapnometrie und FiO<sub>2</sub>-Messung vorbereitet und die Propofol-TCI-Spritzenpumpe, sowie der Remifentanilperfusor auf das Alter und das Gewicht des Patienten eingestellt.

Alle 56 Narkosen wurden, um eine optimale Standardisierung zu erreichen, vom gleichen Anästhesisten als Totale Intravenöse Anästhesie (TIVA) durchgeführt.

Nach ausreichender Präoxygenierung mit 100% Sauerstoff wurde die Narkose nach einem festen Narkoseschema eingeleitet (siehe Tab. 2). Nach einer standardisierten Laryngoskopie über 20 Sekunden wurde die Trachea mit einem Spiraltubus intubiert (Median 6,5 mm Innendurchmesser [5,5 – 7,5]). Die Beatmung erfolgte mit einem Sauerstoff-Luft-Gemisch (FiO<sub>2</sub> 0,4) im IPPV Modus. An prä-definierten Zeitpunkten und jeweils eine Minute nach Operationsreizen (z.B. Einführen des Kleinsasserrohres) wurden arterielle Blutproben zur Katecholaminbestimmung entnommen. Zusätzlich wurden alle fünf Minuten arterielle Blutentnahmen zur Propofolbestimmung gewonnen. Alle Blutproben wurden sofort nach Abnahme in Eiswasser gekühlt. Nach OP-Ende wurden die Katecholamin-Blutproben ins HPLC-Labor der Universität Tübingen transportiert. Dort wurden sie umgehend zentrifugiert und anschließend bis zur Bestimmung tiefgekühlt gelagert.

Die Propofolproben wurden bis zu zwei Wochen im Kühlschrank aufbewahrt und dann gesammelt zur Bestimmung gebracht. Die Bestimmung war wegen einer Fehlbehandlung der Proben nicht möglich.

Bei absehbarem Ende der Operation wurde die Propofol-Zielkonzentration (TCI) reduziert und erst mit Abschluss der letzten chirurgischen Stimulation abgeschaltet. Die Patienten wurden ab einem TCI-Wert von 2,0 angesprochen aber nicht aktiv durch anfassen geweckt. Nach dem Augenöffnen wurden die Patienten nach den üblichen klinischen Kriterien extubiert. Der Aufwachscore (siehe Tab. 5) wurde dokumentiert und nach der Blutentnahme zum Zeitpunkt „1 Minute nach Extubation“ wurden sämtliche erhobene Onlinedaten gespeichert. Der Patient wurde zur postoperativen Überwachung in den Aufwachraum verbracht.

### ◆ *postoperative Phase*

Im Aufwachraum wurde das gesamte Monitoring wieder etabliert. 10, 20 und 30 Minuten nach Extubation wurde das subjektive Schmerzempfinden mit Hilfe der Visuellen Analog Skala (VAS) protokolliert. Im Falle von postoperativen Schmerzen wurde den Patienten eine adäquate Analgesie mit Piritramid i.v., Metamizol i.v. oder Paracetamol rektal angeboten. 30 Minuten nach Extubation erfolgte die letzte Blutentnahme zur Plasmakatecholaminbestimmung. Der erste postoperativ gelassene Urin wurde in einem Spezialgefäß gesammelt und mit 3 ml Salzsäure (25%ig) versetzt. Die Urinmenge und der Sammelzeitraum wurden dokumentiert und eine Probe zusammen mit den Plasmakatecholaminentnahmen zur HPLC-Bestimmung transportiert. Die Urinproben wurden ebenfalls im Eiswasser gekühlt.

## 2.5 Material, Geräte, erhobene Messwerte

### 2.5.1 Material

#### ◆ *periphervenöser Katheter:*

Vasofix Braunnüle<sup>®</sup>, Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen – Deutschland;  
18G / 1 3/4“, 1,3 x 45mm

#### ◆ *arterielle Druckmessung:*

Insyte<sup>®</sup>, Fa. Becton Dickinson, Madrid – Spanien; 20GA, 1,1 x 48mm

Drucksystem: Medex Medical, Großbritannien

### ◆ **EEG Elektroden (für BIS und pEEG-Ableitung)**

Zipprep™ (Silber / Silberchlorid), Fa. Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA

### ◆ **Katecholaminbestimmung:**

zur Plasmakatecholaminbestimmung: 10ml EDTA Monovetten

Die Bestimmung der Plasmakatecholamine erfolgte mittels elektrochemischer Detektion nach Trennung durch Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC).

#### Prinzip der HPLC:

Vor der chromatographischen Trennung werden die Katecholamine durch selektive Adsorption an Aluminiumoxid aus dem Plasma isoliert. Das in der Flüssigkeitschromatographie am häufigsten eingesetzte elektrochemische Messprinzip ist die Amperometrie mit einem konstanten Arbeitspotential. Bei herkömmlichen amperometrischen Detektoren verwendet man eine Drei-Elektroden-Messzelle. Durchströmt eine elektrochemisch aktive Substanz die Durchflusszelle wird sie oxidiert bzw. reduziert. Der oxidative bzw. reduktive Umsatz dieser Substanz führt zur Abgabe oder Aufnahme von Elektronen. Der dabei fließende Strom wird von einem Messgerät erfasst, elektrisch verstärkt und kann als chromatographisches Signal dargestellt werden. Da nur eine beschränkte Anzahl von funktionellen Gruppen und chemischen Strukturen einem Redoxprozess bei einem bestimmten Arbeitspotential zugänglich ist, zeichnet sich die elektrochemische Detektion neben hoher Empfindlichkeit auch durch hohe Selektivität aus.

Die Messwerte wurden uns vom Zentrallabor der Universität Tübingen in ng/dl angegeben. Der Referenzbereich für Adrenalin liegt zwischen 1-8 ng/dl. Der Referenzbereich für Noradrenalin liegt zwischen 10 und 60 ng/dl. Da die zu vergleichenden Studien mehrheitlich die Katecholaminkonzentrationen in mol/l (nmol/ml; pmol/l, pmol/ml) angeben, wurden die Adrenalinwerte mit dem Faktor 55 multipliziert, die Noradrenalinwerte mit dem Faktor 59, um die Auswertung in pmol/l vornehmen zu können.

Von den 503 bestimmten Adrenalin-Plasmakonzentrationen lagen 408 unterhalb der Nachweisgrenze. 32 Proben lagen zum Teil klinisch unplausibel deut-

lich über dem Referenzbereich (Ausreißer). Eine sinnvolle Auswertung und Interpretation der Daten war daher nur für die Noradrenalin-Konzentrationen möglich.

◆ **Die Referenzbereiche für Plasma- und Urinkatecholamine in pmol/l:**

	EDTA - Plasma	Urinkatecholamine
<b>Adrenalin</b>	55 – 437 pmol / l	4 – 20 µg/24h
<b>Noradrenalin</b>	590 – 3559 pmol / l	23 – 105 µg/24h
<b>Dopamin</b>	-	190 – 450 µg/24h

Tab. 1: Referenzbereich für Plasma- und Urinkatecholamine

◆ **Propofolbestimmung**

Zur Bestimmung des Propofolspiegels im Plasma wurden mit Beginn der Narkoseeinleitung 5-minütlich Proben aus der Arteria radialis mit 2,7ml EDTA Monovetten entnommen. Zeitgleich wurde die vom TCI-Perfusor errechnete Plasmakonzentration protokolliert, um einen späteren Vergleich der errechneten mit den tatsächlichen Plasmakonzentrationen durchführen zu können. Die Proben wurden unmittelbar nach Entnahme in Eiswasser gekühlt und anschließend im Kühlschrank bis zur Bestimmung gelagert. Aus bisher ungeklärten Ursachen lieferte die Laboranalyse leider keine verwertbaren Ergebnisse.

**2.5.2 Geräte**

◆ **Anästhesie-Monitor:**

AS/3™ Anästhesie-Monitor, Fa. Datex-Engström, Helsinki, Finnland

◆ **Beatmungsgerät:**

Servo Ventilator 900C, Fa. Siemens-Elema AB, Solna, Schweden

◆ **Neuromonitoring:**

BIS-Monitor: Aspect A-1000, Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA

pEEG-Monitor: Fa. Dräger, Drägerwerk AG, Lübeck, Deutschland

### ◆ **Elektrosympathikographie:**

Elektro-Sympathicograph ESG-X, Fa. Ines, Deutschland

### ◆ **Spritzenpumpen:**

**Remifentanil-Perfusor:** Anästhesie Spritzenpumpe 3400, Fa. Graseby Medizintechnik GmbH, Hamburg, Deutschland

**Propofol-TCI-Perfusor:** BD Master TCI, Fa. Becton Dickinson Infusionssysteme, Frankreich mit „Diprifusor“-Software, GNC Kenny et al.© Universität von Glasgow, Schottland

Die **TCI-Technik** soll eine bessere Regulation der Narkosetiefe über eine blutspiegelgesteuerte Infusion gewährleisten. Ziel ist es, grobe Dosierungsfehler, wie sie von manuellen Schemata her bekannt sind zu vermeiden. Im Gegensatz zu der herkömmlichen kontinuierlichen Propofolinfusion zur Narkoseaufrechterhaltung wird nicht mehr eine bestimmte Infusionsgeschwindigkeit, sondern eine Ziel-Plasmakonzentration vom Anästhesisten vorgegeben. Grundlage dieser neuen Applikationsform bildet ein Mikrochip auf dem 25 000 pharmakokinetische Daten, gespeichert sind. Der Anästhesist muss neben der gewünschten Zielkonzentration auch Alter und Gewicht des Patienten eingeben. Der Mikrochip berechnet dann anhand dieser Vorgaben die individuell benötigte Propofolmenge die zum Erreichen der vorgegeben Zielkonzentration vom TCI-Perfusor infundiert werden muss. Das pharmakokinetische Programm eines TCI-Gerätes, das auf einem offenen Drei-Kompartiment-Modell beruht, berechnet kontinuierlich Daten über Verteilung und Elimination des Anästhetikums und reguliert ständig die Infusionsrate, um die vorgegebene Plasmakonzentration zu erreichen und aufrechtzuerhalten.

Für weitere Informationen zum Neurophysiologischen Monitoring wird auf die Arbeit von Schädle verwiesen (165).



## 2.6 Narkoseregime

In Tab. 2 ist das Narkoseregime mit den verwendeten Dosierungen abgebildet. In der Clonidingruppe wurden Alfentanil, Remifentanil und Propofol nach Empfehlungen anderer Studien bereits bei der Narkoseeinleitung in ihrer Dosierung reduziert. Die Einleitungsdosierung für Remifentanil wurde abhängig vom Brocagewicht und des Patientenalters vorgenommen. Remifentanil wurde als kontinuierliche Infusion ohne Bolusgabe während der Einleitung gegeben.

Alfentanil wurde als Bolusinjektion verabreicht. Weitere Einzeldosen im Narkoseverlauf wurden nach klinischer Einschätzung des Anästhesisten gegeben, was dem zum Studienzeitpunkt üblichen Vorgehen („standard practice“) entsprach. Alle weiteren Medikamentenadjustierungen wurden ausschließlich und ohne Sicht auf die neurophysiologischen Messwerte (BIS, SEF, ESG) anhand der klinischen Einschätzung des Anästhesisten vorgenommen.

<b>Clonidin</b> (n =28) präoperativ <b>4ug</b> Clonidin / kg KG		<b>Placebo</b> (n=28) präoperativ 100 ml <b>NaCl 0,9%</b>	
<b>Alfentanil</b> (n=14)  <b>Einleitungs- bolus</b> <b>10 ug / kgKG</b>	<b>Remifentanil</b> (n=14)  <u><b>Alter &lt; 65</b></u> <b>0,75 ug/kgKG/min,</b> dann Anpassung  <u><b>Alter &gt; 65</b></u> <b>0,375 ug/kgKG/min,</b> dann Anpassung	<b>Alfentanil</b> (n=14)  <b>Einleitungs- bolus</b> <b>14 ug / kgKG</b>	<b>Remifentanil</b> (n=14)  <u><b>Alter &lt; 65</b></u> <b>1 ug/kgKG/min,</b> dann Anpassung  <u><b>Alter &gt; 65</b></u> <b>0,5 ug/kgKG/min,</b> dann Anpassung
<b>Propofol (TCI)</b> Start: <b>4,5 ug/ml,</b> dann Anpassung		<b>Propofol (TCI)</b> Start: <b>6 ug/ml,</b> dann Anpassung	
<b>Mivacurium (n = 49)</b> Bolus <b>0,15 mg / kgKG</b>		<b>oder</b>	<b>Rocuronium (n = 7)</b> Bolus <b>0,6 mg / kgKG</b>

Tab. 2: Narkoseregime

### 2.7 Totale Intravenöse Anästhesie (TIVA)

Unter Totaler Intravenöser Anästhesie versteht man die intermittierende oder kontinuierliche Infusion verschiedener Anästhetika (Hypnotika, Analgetika und Muskelrelaxantien), wobei auf Inhalationsanästhetika vollständig verzichtet wird. Die Entwicklung der intravenösen Narkosetechniken begann in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts. Der französische Chirurg Pierre-Cyprien Oré (1828 – 1889) berichtete über die erfolgreiche intravenöse Injektion von Chloralhydrat. Das Verfahren war jedoch mit fatalen Komplikationen belastet und wurde zunächst nicht weiter verfolgt.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts berichtete der Hamburger Chirurg Ludwig Burkhardt (1872 – 1922) über eine intravenöse Narkoseform mit in Wasser gelöstem Chloroform oder Äther. Er befürwortete darüber hinaus die gleichzeitige Infusion von „Hedonal“ (einem hypnotisch wirksamen Urethan-Derivat), um die Narkoseeinleitung zu beschleunigen. Diese Technik sollte bevorzugt bei Patienten angewendet werden, die im Gesichtsbereich operiert werden mussten oder durch Blutverlust derart geschwächt waren, dass eine herkömmliche Äthernarkose nicht gewagt wurde.

Einen vorläufigen Abschluss der pharmakologischen Entwicklung stellte die 1932 erfolgte Einführung des dann über Jahrzehnte verwendeten Barbiturats „Evipan“ durch Helmut Weese (1897 – 1954) dar (59).

Mit der Einführung von Propofol in die klinische Praxis durch Kay und Rolly (86) stand erstmals ein Hypnotikum zur Verfügung, welches sich auch zur längeren kontinuierlichen Infusion eignete. Frühere TIVA-Verfahren wurden durch die kumulativen Effekte der intravenösen Anästhetika (z.B. Barbiturate, Benzodiazepine oder Neuroleptika) begrenzt, welche regelmäßig verlängerte Ausleitungsphasen zur Folge hatten (66).

In den vergangenen zehn Jahren finden TIVAs durch die Verfügbarkeit von kurzwirkenden Hypnotika und Opioiden, sowie besseren Infusionstechniken immer mehr Zustimmung (147). TIVAs ermöglichen die schnelle und getrennte Beeinflussung der analgetischen und hypnotischen Anästhesiekomponente. Dadurch kann trotz sich schnell ändernden reizintensiven und reizarmen Opera-

tionsphasen eine adäquate Narkosetiefe und vegetative Abschirmung gewährt werden.

## 2.8 Medikamentenkurzprofile

Im folgenden sollen die sechs verwendeten Studienmedikamente kurz charakterisiert werden.

### 2.8.1 Clonidin (Catapresan®)

#### ◆ *historischer Überblick*

Clonidin wird bereits seit Mitte der 60er Jahre bei Ketaminnarkosen in der Veterinärmedizin eingesetzt, um die exzitatorischen Phänomene bei diesen Narkosen zu unterdrücken. Es handelt sich um ein Imidazolderivat (2-[(2,6-dichlorphenyl)imino]imidazolidin), das 1962 wegen seiner vaso-konstriktorischen, schleimhautabschwellenden Wirkung ursprünglich als Schnupfenmittel synthetisiert wurde. Im Rahmen der klinischen Prüfung wurde man auf Nebenwirkungen, wie Verlangsamung der Herzfrequenz, Blutdrucksenkung, Mundtrockenheit und Sedierung aufmerksam (183). In der Humanmedizin ist Clonidin seit 1973 zur Behandlung der arteriellen Hypertonie zugelassen und wird in erweiterter Indikation zur Therapie der KHK (193), des akuten Myokardinfarktes (214), als Mittel bei Glaukom, Migräne, klimakterischen Hitzewallungen und Schweißausbrüchen, Alkohol- und Opiatentzugstherapie (26,60,155) sowie bei einigen psychiatrischen (215) und neurologischen Krankheitsbildern (z.B. Gilles de la Tourette-Syndrom) eingesetzt. Seit Mitte der 80er Jahre wird Clonidin zunehmend zur Supplementierung von Narkosen verwendet.

#### ◆ *Pharmakologische Eigenschaften*

Clonidin ist ein  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonist mit sedierenden (33,67) und analgetischen Eigenschaften (187). Verlangsamung der Herzfrequenz, Blutdrucksenkung und Mundtrockenheit (50) sind weitere charakteristische Wirkungen. Beim Einsatz in der Anästhesie ist Clonidin in der Lage den Narkosemittelverbrauch

## Patienten, Material und Methoden

---

zu senken (41,50,52,84,85), sowie hämodynamische und endokrine Stressreaktionen zu dämpfen (148). Als wesentliches Wirkprinzip gilt eine Modulation der Verarbeitung stressbedingter Signale. Clonidin wirkt dämpfend auf die Aktivität des sympathischen Nervensystems (156,199), und kann so eine überschießende sympathikoadrenerge Stressantwort mit nachteiligen vegetativ-hämodynamischen Folgen wie Blutdruckanstieg und Tachykardie unterdrücken. Ferner kommt es bei der Behandlung des postoperativen Shivering (4,63) zum Einsatz und verfügt über eine gute antiemetische Wirkung (43,124). Die prophylaktische intravenöse Clonidingabe (2 µg/kg) senkt die Inzidenz, die Schwere und die Dauer von postoperativem Shivering, ohne zu einem höheren postoperativen Sedierungsgrad zu führen (200).

Clonidin ist ein Imidazolderivat und kann wegen seines lipophilen Charakters die Blut-Hirn-Schranke schnell überwinden. Lange Zeit wurden die meisten Wirkungen des Clonidins auf die Hemmung der Noradrenalinfreisetzung durch Bindung an präsynaptische  $\alpha_2$ -Rezeptoren erklärt. Clonidin bindet jedoch auch an Imidazolrezeptoren und vermittelt so die Herzfrequenzverlangsamung und die Blutdrucksenkung (129). Die  $\alpha$ -Halbwertszeit beträgt im Mittel ca. 10 Minuten; die Eliminationshalbwertszeit bewegt sich zwischen 6 und 23 Stunden. Nach intravenöser Applikation ist die Wirkung nach 20 Minuten maximal ausgeprägt und lässt nach 6 bis 8 Stunden nach. Der Einsatz von  $\alpha_2$ -Agonisten gilt bei Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus (204) und Asthma bronchiale (99) als sicher.

### 2.8.2 Alfentanil (Rapifen®)

Alfentanil ist ein lipidlösliches, kurzwirksames Opioid mit einer Anschlagzeit von ungefähr 60 Sekunden (7). Es zeichnet sich durch die Möglichkeit einer schnellen Narkoseeinleitung, minimaler kardiovaskulärer Beeinträchtigung und effektiver Verminderung der hämodynamischen Stressantwort auf Laryngoskopie und Intubationsreiz aus (117,134). Es wird hepatisch metabolisiert und zeigt deshalb eine beträchtliche Variabilität bezüglich der Pharmakokinetik, was zu einer Verlängerung der atemdepressiven Wirkung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion führen kann (88). Die terminale Halbwertszeit (HWZ) beträgt für Al-

fentanyl 94,5 Minuten (39). Die Kontext-sensitive HWZ (d.h. die HWZ bezogen auf die Infusionsdauer) von Alfentanyl steigt von 1 Minute für eine 1-minütige Infusion über 40 Minuten nach einer 1-stündigen Infusion auf 58,5 Minuten nach einer 4-stündigen Infusionsdauer (81). Bei der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie wurde Alfentanyl in intermittierenden Einzeldosen verabreicht.

### 2.8.3 Remifentanyl (Ultiva®)

Remifentanyl ist in Deutschland seit dem 17. Mai 1996 als Anästhetikum zugelassen. Es ist ein kurzwirksames Opioid (4-Anilino-piperidin-Derivat). Das Molekül ist um einen zusätzlichen Ester erweitert. Dieser Methylester ist der Angriffspunkt für die im Blut und Gewebe vorhandenen unspezifischen Esterasen, die keine Sättigungskinetik aufweisen (38,158). Die Metabolisierung läuft kontinuierlich im Blut und Gewebe ab und ist von der Leber- und Nierenfunktion des Patienten unabhängig (82). Daher besteht im Vergleich zu anderen Opioiden keine Kumulationsgefahr. Diese für ein Opioid einzigartige Enzymmetabolisierung sorgt für eine sehr kurze terminale Halbwertszeit von weniger als 10 Minuten (56). Die Kontext-sensitive Halbwertszeit, d.h. die Zeit bis zur Abnahme auf 50% der ursprünglichen Wirkstoffkonzentration, liegt konstant bei 3 bis 5 Minuten, unabhängig von der Infusionsdauer (37,81) (siehe auch Abb. 5). Der Hauptmetabolit GI90291 hat eine 800 bis 2000fach geringere analgetische Potenz als Remifentanyl und leistet daher nur einen sehr geringen Beitrag zur Wirkung von Remifentanyl (206). Remifentanyl ist deshalb durch seine sehr kurze Wirkdauer und entsprechend rasches Aufwachverhalten gekennzeichnet (208). Die Nebenwirkungen entsprechen denen anderer potenter  $\mu$ -Rezeptor-Agonisten (Atemdepression, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bradykardie, Muskelrigidität) (83). Remifentanyl wird nicht von der Pseudocholinesterase metabolisiert und verursacht keine Histaminfreisetzung (172). Ferner konnte mit einer kontinuierlichen Remifentanylinfusion von 0,25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  die minimale alveoläre Konzentration von Isofluran um 80% gesenkt werden (95). Bei Totaler intravenöser Anästhesie kann durch den Einsatz von Remifentanyl der Propofolverbrauch signifikant gesenkt werden (149,202).

## Patienten, Material und Methoden

Philip et al halten Remifentanyl für ein annähernd ideales Opioid für ambulante Patienten, bei denen die Kontrolle der hämodynamischen Situation unerlässlich ist (147).

In der vorliegenden Studie erfolgte die Remifentanyldosierung altersabhängig und am Idealgewicht des Patienten orientiert, da die Clearance und das Verteilungsvolumen besser mit dem idealen als mit dem tatsächlichen Körpergewicht korrelieren. Die Verabreichung erfolgte mittels einer Graseby Spritzenpumpe (siehe 2.5.2) durch kontinuierliche Infusion - ohne Bolusgabe - mit Dosisanpassung nach klinischer Einschätzung des Anästhesisten (siehe Tab. 2).

	Remifentanyl	Alfentanyl
<b>Kontext-sensitive HWZ</b>	konstant 3-5 min	15-50 min
<b>Clearance</b>	3 – 4 l/min	160 ml/min
<b>Anschlagzeit</b>	1 min	1 min
<b>Metabolisierung</b>	unspezifische Ester- asen	Leber
<b>analgetische Potenz (bezogen auf Morphin)</b>	100 : 1	15 : 1

Tab. 3: Vergleich der Opiode (nach Shafer et al. (177))

### 2.8.4 Propofol (Disoprivan®)

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) ist ein kurz wirkendes intravenöses Narkosemittel das zur Einleitung und Aufrechterhaltung von Narkosen (87), zur Sedierung von beatmeten Intensivpatienten und bei Eingriffen in Regional- oder Lokalanästhesie verwendet wird. Das alkylierte Phenol ist in Wasser unlöslich und kommt deshalb in einer Wasser/Öl-Emulsion, die unter anderem Sojabohnenöl und Glycerin enthält zur Anwendung. Die Einleitungszeit ist abhängig von der

Injektionsgeschwindigkeit und beträgt in der Regel 60 -120 Sekunden. Der initiale Blutspiegelverlauf ( $\alpha$ -Phase) ist wegen der schnellen Verteilung im Organismus durch einen starken Abfall gekennzeichnet. Die Halbwertszeit der  $\alpha$ -Phase beträgt 1,8 – 4,1 Minuten. In der Eliminationsphase ( $\beta$ -Phase) erfolgt der Blutspiegelabfall langsamer. Die  $\beta$ -HWZ beträgt 34 – 64 Minuten. Die  $\gamma$ -HWZ beträgt 184 – 382 min und erlangt bei längerdauernder Infusion Bedeutung. Propofol wird v.a. in der Leber metabolisiert. 88% der Metabolite werden im Urin ausgeschieden. Alle Metabolite sind inaktiv. Zur Narkoseeinleitung werden 1-2 mg/kgKG verwendet, zur Narkoseaufrechterhaltung liegt die Dosierung in der Regel zwischen 6 und 12 mg/kg/h. Aufgrund von Vasodilatation und negativ inotroper Wirkung kann es vor allem nach Bolusgaben zu Blutdruckabfällen mit reflektorischer Tachykardie kommen. Durch vagotone Effekte und Hemmung der Sympathikusaktivität kann aber auch eine Bradykardie resultieren (20). Weitere unerwünschte Wirkungen von Propofol sind Schmerzen während der Injektion (in ca. 25% der Fälle), vor allem, wenn es über dünne Venen appliziert wird (163). In einer 1995 von Mustola et al veröffentlichten Studie ist beschrieben, dass Propofol die hämodynamische und endokrine Stressantwort bei mikro-laryngoskopischen Eingriffen effektiver vermindert als das Barbiturat Thiopental (133).

In der, der vorliegenden Arbeit zu Grunde liegenden Studie wurde Propofol mittels der „Target Controlled Infusion“ (TCI) Technik verabreicht. Weitere Informationen sind im Kapitel 2.5.2 Geräte zu finden.

### **2.8.5 Mivacurium (Mivacron®)**

Mivacurium ist ein kurzwirksames, nicht-depolarisierendes, enzym-metabolisiertes Muskelrelaxans aus der Benzylisochinolin-Gruppe. Es besitzt zwei Esterbindungen zwischen den quaternären Ammoniumgruppen. Bei der Metabolisierung durch die Plasmacholinesterase kommt es an diesen Esterbindungen zu einer hydrolytischen Spaltung. Der geschwindigkeits-bestimmende Faktor für die Metabolisierung und die Wirkdauer ist somit die Aktivität der Plasmacholinesterase. Weniger als 5% der Muttersubstanz werden unverändert über die Niere ausgeschieden. Obwohl die Elimination nicht direkt von der Nie-

## Patienten, Material und Methoden

---

ren- und Leberfunktion abhängig ist, ist die Wirkdauer bei niereninsuffizienten Patienten um 10 bis 15 Minuten verlängert. Bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen müssen, ist die Wirkdauer wegen der verminderten Cholinesteraseaktivität um den Faktor 3 verlängert. Bei verminderter Aktivität oder atypischer Cholinesterase kann die neuromuskulär blockierende Wirkung verlängert sein. Diefenbach et al stellten 1995 eine nur geringfügige Zunahme (+20%) der neuromuskulär blockierenden Wirkung bei einer Verminderung der Cholinesteraseaktivität um etwa 40% des Ausgangswertes fest (32). Bei Patienten mit heterozygot atypischer Cholinesterase ist mit einer Zunahme der neuromuskulären Blockadezeit um etwa 30 bis 50% zu rechnen (142). Bei Patienten mit homozygot atypischer Cholinesterase verhält sich Mivacurium wie ein langwirkendes nicht depolarisierendes Muskelrelaxans (143). Die Antagonisierung mit Neostigmin ist möglich. Die entstehenden Metabolite haben keine neuromuskulären, autonomen oder kardiovaskulären Wirkungen.

Durch Blockade autonomer sympathischer Ganglien kann es über eine Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes zu einem Blutdruckabfall kommen. Wechselwirkungen mit muskarinergen Rezeptoren des Parasympathikus sind atropinartig und können zu einer Tachykardie führen. Diese Nebenwirkungen treten allerdings erst weit oberhalb der klinischen Dosierungen von Mivacurium auf, so dass bei Einhaltung der Dosierungsobergrenzen nicht mit vagolytischen oder ganglienblockierender Wirkung zu rechnen ist. Vor allem bei der raschen Injektion von Mivacurium kann es zur Histaminfreisetzung kommen. Brandom und Mitarbeiter beobachteten nach rascher Injektion (5 sec) von 0,25 mg/kg Mivacurium bei 10 von 14 Patienten eine Hautrötung im Gesicht, die innerhalb von 5 Minuten wieder abgeklungen war. Kreislaufreaktionen oder sonstige Nebenwirkungen, die durch Histamin bedingt sein könnten, traten nicht auf (12). Die Histaminfreisetzung erfolgt dosisabhängig und kann daher durch Dosisreduktion und langsame Injektion vermindert bzw. vermieden werden. In der vorliegenden Studie wurden 0,15 mg/kg Mivacurium daher langsam über 30 Sekunden appliziert.



	Mivacurium 0,15 mg/kg	Rocuronium 0,6 mg/kg
Anschlagzeit (min)	2,5 min	1 – 1,5 min
DUR 25%	15 – 20 min	35 – 75 min

Tab. 4: Anschlagzeit und Wirkdauer der Muskelrelaxantien (aus Savarese et al)

Die DUR 25% ist die Zeit von Injektion bis zur Erholung der neuromuskulären Übertragung auf 25% des Ausgangswertes und entspricht ungefähr der klinischen Wirkdauer.

Durch seine kurze Halbwertszeit ist Mivacurium ein ideales Muskelrelaxans für kurze endoskopische Eingriffe in der HNO.

### 2.8.6 Rocuronium (Esmeron®)

Rocuronium wurde in der vorliegenden Arbeit dann verwendet, wenn relative Kontraindikationen gegen Mivacurium, wie z.B. eine allergische Disposition, bestanden. Rocuronium ist ein mittellang wirkendes, nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans vom Steroidtyp. Es verfügt über eine dosisabhängige schnelle Anschlagzeit. Die klinische Wirkdauer liegt bei Dosierungen zwischen 0,6 und 1,0 mg/kg bei 35 bis 75 Minuten. Rocuronium wird vor allem hepatisch metabolisiert und biliär ausgeschieden. Die Wirkdauer und die Anschlagzeit können bei Leberfunktionsstörungen verlängert sein. Bei Dosierungen bis zu 1,2 mg/kg zeigt Rocuronium sowohl bei kreislaufgesunden, als auch bei Patienten mit bestehenden Herz-Kreislaufkrankungen nur minimale kardiovaskuläre Effekte. Ferner konnte bis zu dieser Dosierung keine Histaminfreisetzung gemessen werden (164).

## 2.9 Erfasste Daten und Datenverarbeitung

### 2.9.1 Hämodynamik- und Beatmungsparameter:

Die Blutdruckwerte, Herzfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung und Beatmungsparameter wurden über den gesamten prä-, intra- und postoperativen Zeitraum PC-gestützt im 5-Sekunden-Intervall aufgezeichnet (Datex AS/3 - PC Data Collection Software, Version 1.3, Fa. Datex-Engström, Helsinki, Finnland). Bei der anschließenden Datenauswertung wurden jeweils 4 Werte zu einem Mittelwert zusammengefasst, so dass eine Auswertung im 20 sec. Intervall ermöglicht wurde. Dieser Schritt war notwendig, um eine Korrelation mit den online-pEEG-Werten und der handschriftlich dokumentierten Werte, die nur im 20-Sekunden-Takt erfasst wurden, herzustellen.

### 2.9.2 Neuromonitoring:

Die EEG-Daten wurden prä-, intra- und postoperativ aufgezeichnet.

#### ◆ *Bispektraler Index (BIS)*

Zwei Elektroden wurden rechts und links über dem lateralen Rand der Augenbrauen, eine dritte Referenzelektrode am Haaransatz in der Stirnmitte angebracht. Die Impedanzen wurden unter 10 000  $\Omega$  gehalten. Die Online-Aufzeichnung der BIS-Werte erfolgte ebenfalls mit Hilfe eines PCs. (Software module 3.12, Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA). Das Aufzeichnungsintervall betrug 10 sec.. Bei der Datenauswertung wurde aus 2 Werten das arithmetische Mittel gebildet um die direkte Vergleichbarkeit mit den pEEG-Werten zu ermöglichen.

#### ◆ *pEEG*

Die 5 Elektroden für die pEEG Aufzeichnung wurden nach dem internationalen 10-20 System in den Ableitungen  $A_1$ ,  $F_{P1}$ ,  $F_{PZ}$ ,  $F_{P2}$  und  $A_2$  platziert (siehe Schaedle et al (165)). Die SEF<sub>90</sub>-Aufzeichnung wurde mittels der PC-Software für den Träger pEEG-Monitor im 20-sec.-Takt erfasst (Software pEEG Win 5.01-plus, Fa. Dräger Medizintechnik GmbH, Lübeck, Deutschland).

◆ **Elektro-Sympathikograph (ESG)**

Die Ableitung der Hautleitwiderstände erfolgte an der Palmarseite auf Höhe der Mittelglieder der Finger III und IV durch 2 EKG-Klebelektroden. Es wurde jeweils die Hand benutzt, welche nicht zur arteriellen Druckmessung benötigt wurde. Die ESG-Software zeichnete 5 Werte pro Sekunde auf. Auch hier wurden Mittelwerte gebildet und es fanden 3 Werte pro Minute in die anschließenden Auswertungen Eingang.

**2.9.3 Spritzenpumpen und intermittierende Bolusgaben:**

**Propofol-TCI:** handschriftliche Dokumentation (alle 60 sec.) der errechneten Plasmakonzentrationen vom Master TCI – Display.

**Remifentanil-Perfusor:** handschriftliche Dokumentation (alle 60 sec.) der Infusionsgeschwindigkeit in  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

**Bolusgaben** von Alfentanil, Mivacurium, Rocuronium, Akrinor und Atropin wurden ebenfalls im Studienprotokoll dokumentiert.

**2.9.4 Relaxometrie**

Nach Bewusstseinsverlust und vor Gabe des nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans wurde die Relaxometrie im TOF-Modus (Train of four) gestartet und die Werte minütlich protokolliert.

**2.9.5 Stimulationen, Ereignisdokumentation**

Die Stimulationen wurden ebenso wie eventuelle Ruhephasen auf 20 sec. genau mit Beginn und Ende im Studienprotokoll vermerkt. Ereignisse wie Augen öffnen und Patientenbewegungen wurden ebenfalls protokollarisch erfasst. Das Studienprotokoll ist im Anhang abgebildet (siehe 8.3).

**2.9.6 Aufwachscore (AWS)**

Der Aufwachscore ist eine vereinfachte Darstellung der Ramsay-Sedierungsskala. Es handelt sich um eine subjektive klinische Einschätzung zur Beurteilung des Wachheitsgrades im Anschluss an die Extubation.

## Patienten, Material und Methoden

Direkt nach der Extubation wurde das Aufwachverhalten auf einer Skala von 1 bis 5 vom Anästhesisten eingeschätzt.

AWS	Definition
1	Patient ist noch schläfrig, reagiert verzögert auf laute Ansprache
2	Patient ist wach, reagiert leicht verzögert auf Kommandos
3	Patient ist wach, kooperativ, befolgt alle Anweisungen
4	Patient ist unruhig oder ängstlich
5	Patient ist stark agitiert und unruhig

Tab. 5: Aufwachscore in Anlehnung an die Ramsay-Sedierungsskala

### 2.9.7 Patientenfragebogen

10, 20 und 30 Minuten nach der Extubation wurden die Patienten aufgefordert, ihr subjektives Schmerzempfinden auf einer Visuellen Analog Skala (VAS) mit Werten von 1-10 zu beurteilen. Kurz vor dem Entlassen der Patienten auf Normalstation, wurden die restlichen Fragen bezüglich Patientenzufriedenheit, Übelkeit, Erbrechen, Wohlfühlen, Erschöpfung/Müdigkeit, anderen Empfindungen, Awareness, sowie offene Anregungen und Verbesserungsvorschläge erhoben. Der Patientenfragebogen ist im Anhang abgebildet (siehe 8.4).

### 2.9.8 Datensicherung und -verarbeitung

Vor dem Transfer in den Aufwachraum und 30 Minuten nach Extubation wurden die online-erfassten Daten auf Festplatte und Disketten gespeichert. Alle prä-, intra- und postoperativen Messwerte der einzelnen Patienten wurden im 20-Sekunden-Intervall nach Ereignissen codiert und in eine Microsoft-Excelltabelle mit insgesamt 17918 Zeilen und 60 Spalten übertragen. In den Spalten sind die hämodynamischen Parameter, die Beatmungsparameter, die intraoperativen Relaxationswerte (TOF), neurophysiologische Parameter (EEG- und ESG Messwerte), alle Medikamentengaben und die Plasmakatecholamine wiedergegeben. Die demographischen Daten der 56 Studienpatienten, sowie die Urinkatecholaminkonzentrationen, der Verbrauch an Narkosemitteln und die Ergebnisse der postoperativen Patientenbefragung wurden in einer gesonderten Datenbank erfasst.

Diese Daten wurden für die einzelnen Auswertungen im Textformat zur weiteren statistischen Berechnung in das JMP<sup>®</sup>-Programm transferiert.

## 2.10 Statistische Auswertung

Die Planung der Studie, sowie die statistische Auswertung der Daten erfolgte in kontinuierlicher Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dietz vom Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

Bei der vorliegenden Studie handelt sich um einen zwei-faktoriellen Versuch mit den beiden Einflussvariablen Clonidin (C) oder Placebo (P) und Alfentanil (A) oder Remifentanil (R). Das Studiendesign ermöglicht einen Vergleich zwischen der C und der P-Gruppe, sowie zwischen der A- und der R-Gruppe (Hauptgruppenanalyse). Darüber hinaus ist eine Untergruppenanalyse zwischen den Studiengruppen CA, CR, PA und PR möglich.

Vor der Untergruppenanalyse wurde immer ein Effekt-Test auf gegenseitige Wechselwirkungen durchgeführt. Ergaben sich hierbei signifikante Unterschiede, durfte die Hauptgruppenanalyse nicht durchgeführt werden.

Wegen fehlender Normalverteilung mussten die Daten teilweise logarithmiert werden (siehe Ergebnisteil).

Die Ergebnisse werden in Mittelwerten mit Standardabweichungen und bei geringer Datenmenge (z.B. Katecholaminauswertung) bzw. großer Streuung als Mediane mit Spannbreite angegeben. „Ausreißer“ sollen dadurch kein unverhältnismäßig hohes Gewicht bekommen.

An statistischen Verfahren kamen univariable Varianzanalysen (ANOVA) und multivariable Varianzanalysen (MANOVA) zur Anwendung. Für die rein deskriptive Statistik wurde der students t-test und der Wilcoxon-Rangsummentest (Mann-Whitney U-Test) benutzt. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde auf 0,05 festgelegt.

Alle Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm JMP<sup>®</sup> (V. 3.2.2, SAS Institute Inc., Cary, NC)

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden 56 Patienten der ASA-Gruppen I bis III untersucht, die gemäß einer Blockrandomisierung den vier Studiengruppen zugeteilt wurden. Die demographischen Daten der Patienten sind in Tab. 6 wiedergegeben und zeigen hinsichtlich Alter, ASA-Klassifikation und Broca-Index (Gewicht in kg / Körpergröße in cm - 100) keine signifikanten Unterschiede. In allen Gruppen waren, entsprechend des Patientenaufkommens, mehr Männer als Frauen vertreten.

	m / w	Alter	ASA	Broca-Index
<b>Gesamt</b> (n = 56)	<b>46 / 10</b>	<b>58</b> (19 – 75)	<b>2.32</b> ( $\pm 0.61$ )	<b>1.06</b> (0.67 – 1.39)
<b>CA</b> (n = 14)	<b>11 / 3</b>	<b>57.5</b> (49 – 72)	<b>2.57</b> ( $\pm 0.51$ )	<b>1.15</b> (0.77 – 1.38)
<b>CR</b> (n = 14)	<b>11 / 3</b>	<b>58</b> (19 – 75)	<b>2.21</b> ( $\pm 0.58$ )	<b>1.03</b> (0.77 – 1.39)
<b>PA</b> (n = 14)	<b>11 / 3</b>	<b>57.5</b> (24 – 72)	<b>2.14</b> ( $\pm 0.66$ )	<b>1.03</b> (0.75 – 1.20)
<b>PR</b> (n = 14)	<b>13 / 1</b>	<b>59</b> (41 – 74)	<b>2.36</b> ( $\pm 0.63$ )	<b>1.14</b> (0.67 – 1.38)

Tab. 6: Demographische Daten (Mittelwerte mit Standardabweichungen und Mediane mit Spannweite)

## 3.2 Dauer der einzelnen Anästhesiephasen

Es wurde keine Auswertung zu Unterschieden zwischen Mikrolaryngoskopien und Panendoskopien vorgenommen. Durch die Randomisierung ist eine gleichmäßige Verteilung der beiden Eingriffe über die Haupt- und Untergruppen gewährleistet. In der folgenden Tabelle sollen lediglich deskriptiv die durchschnittlichen OP-Zeiten der beiden Eingriffe dargestellt werden.

	Mikrolaryngoskopie	Panendoskopie
<b>Operationszeit in Minuten</b>	<b>20,5</b> (10,3 – 45,0)	<b>47,65</b> (24,0 – 69,0)

Tab. 7: Operationszeiten (Medianwerte mit Minima und Maxima in Klammern)

### 3.2.1 Einleitungszeit

Die Einleitungszeit (siehe Tab. 8) ist definiert als Beginn der Verabreichung des ersten Anästhetikums bis zum Ende der Intubation. Es gehen also auch mehrere Intubationsversuche in diese Phase ein. In der folgenden Tabelle sind die Mediane der Einleitungszeiten mit Minima und Maxima angegeben. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Zwischen den Untergruppen CR und PA zeigen sich zwar deutliche Differenzen, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichten. Die Zeit bis zum ersten Intubationsversuch lag in allen Gruppen bei ungefähr 5 Minuten.

### 3.2.2 Narkosezeit und OP-Zeit

Als Narkosezeit ist die Phase von Start Einleitung bis Ende Extubation definiert (siehe Tab. 8). Die OP-Zeit ist die Narkosezeit ohne Einleitung und Ausleitung. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden.

### 3.2.3 Ausleitungszeit

Als Ausleitung wurde die Zeit vom Ende des letzten chirurgischen Reizes bis zur Extubation definiert (siehe Tab. 8). Die Perfusoren wurden erst mit Ende der chirurgischen Maßnahmen abgestellt. Eine Optimierung der Ausleitungszeit war

## Ergebnisse

kein Ziel der Studie. Bei der statistischen Auswertung ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Hauptgruppen A und R und den Untergruppen PA und PR.

	Einleitung	Zeit bis Intubation	Narkosezeit	OP-Zeit	Ausleitung
<b>C</b> (n=28)	<b>5,15</b> (2 – 9)	<b>5,0</b> (1,7 – 8,7)	<b>62,3</b> (29 – 106)	<b>35,15</b> (11 – 69)	<b>15,8</b> (6 – 26)
<b>P</b> (n=28)	<b>5,65</b> (3,3 – 18)	<b>5,0</b> (1,7 – 8,3)	<b>56,45</b> (30 – 97)	<b>33,5</b> (10,3 – 66)	<b>13,65</b> (7 – 27)
<b>A</b> (n=28)	<b>5,65</b> (3 – 18)	<b>5,3</b> (1,7 – 8,7)	<b>63,65</b> (30 – 106)	<b>30,0</b> (10,3 – 69)	<b>16,8*</b> (7,3 – 27)
<b>R</b> (n=28)	<b>5,0</b> (2 – 8)	<b>5,0</b> (1,7 – 7,7)	<b>60,6</b> (29 – 97)	<b>35,15</b> (12,3 – 67)	<b>12,8*</b> (6 – 26)
<b>CA</b> (n=14)	<b>5,3</b> (3 – 9)	<b>5,3</b> (3 – 8,7)	<b>64,5</b> (36 – 106)	<b>39,8</b> (11 – 69)	<b>16,5</b> (7,3 – 26)
<b>CR</b> (n=14)	<b>5,0</b> (2 – 8)	<b>5,0</b> (1,7 – 7,7)	<b>62,3</b> (29 – 97)	<b>33,65</b> (12,3 – 67)	<b>15,45</b> (6 – 26)
<b>PA</b> (n=14)	<b>6,15</b> (3,6 – 18)	<b>4,8</b> (1,7 – 7,7)	<b>59,3</b> (30 – 97)	<b>23,8</b> (10,3 – 66)	<b>16,8**</b> (11,3 – 27)
<b>PR</b> (n=14)	<b>5,15</b> (3,3 – 8)	<b>5,0</b> (2,7 – 7,3)	<b>56,45</b> (39,6 – 82)	<b>37,0</b> (17 – 59)	<b>10,5**</b> (7 – 18)

Tab. 8: Anästhesiezeiten in Minuten (Medianwerte mit Minima und Maxima)

### Signifikante Ergebnisse:

\*p = 0,019

Ausleitungszeit

A > R

\*\*p = 0,0023

Ausleitungszeit

PA > PR



### 3.3 Präoperative Phase

#### 3.3.1 Ausgangswerte (Baseline1)

Nach der Etablierung des Standard- und des Neuromonitorings wurden nach 10-minütiger Ruhephase die Ausgangswerte (Baseline 1) dokumentiert. Bezüglich der Herzfrequenz (HR) und Plasmakonzentrationen für Noradrenalin (NA) ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Signifikante Unterschiede wurden bei der Auswertung des systolischen Blutdrucks (SAP) und des Mitteldrucks (MAP) errechnet (siehe Tab. 9 )

	<b>HR</b> (min <sup>-1</sup> )	<b>SAP</b> (mmHg)	<b>MAP</b> (mmHg)	<b>NA</b> (pmol/l)
<b>C (n=28)</b>	<b>66</b> (46 – 95)	<b>164,75*</b> (109,6 – 218,7)	<b>101,05</b> (63,8 – 141,5)	<b>649</b> (59 – 2065)
<b>P (n=28)</b>	<b>65</b> (48 – 83)	<b>148,25*</b> (107,4 – 195,1)	<b>92,15</b> (52,5 – 122,0)	<b>826</b> (295 – 2596)
<b>A (n=28)</b>	<b>65</b> (46 – 86)	<b>148,25</b> (107,4 – 218,7)	<b>92,05</b> (52,5 – 141,5)	<b>708</b> (59 – 2596)
<b>R (n=28)</b>	<b>65</b> (55 – 95)	<b>161,45</b> (123,2 – 210,7)	<b>95,55</b> (77,4 – 122,0)	<b>649</b> (59 – 2419)
<b>CA (n=14)</b>	<b>66</b> (46 – 86)	<b>165,3**</b> (109,6 – 218,7)	<b>106,85**</b> (63,8 – 141,5)	<b>708</b> (59 – 2065)
<b>CR (n=14)</b>	<b>68</b> (55 – 95)	<b>164,75</b> (123,6 – 210,7)	<b>98,7</b> (77,4 – 115,9)	<b>619,5</b> (59 – 1652)
<b>PA (n=14)</b>	<b>64,5</b> (48 – 81)	<b>135,3**</b> (107,4 – 195,1)	<b>87,25**</b> (52,5 – 114,6)	<b>708</b> (295 – 2596)
<b>PR (n=14)</b>	<b>65</b> (58 – 83)	<b>158,65</b> (123,2 – 189,5)	<b>93,5</b> (82,7 – 122,0)	<b>1003</b> (295 – 2419)

Tab. 9: Baseline-1-Werte präoperativ; Medianwert (Min – Max)

### Signifikante Ergebnisse:

\*p = 0,017      SAP - Ausgangswert      Clonidin > Placebo  
 \*\*p < 0,05      SAP/MAP- Ausgangswert      CA > PA

### 3.3.2 Clonidinwirkung auf Blutdruck, Herzfrequenz und Katecholamine

Nach einer zehnmütigen Ruhephase wurde den Verumpatienten 4 µg/kgKG Clonidin in 100 ml NaCl 0,9% als Kurzinfusion über einen Zeitraum von zehn Minuten verabreicht. In Tab. 10 sind die Einflüsse auf Blutdruck und Herzfrequenz, sowie auf die NoradrenalinKonzentration zwanzig Minuten nach Ende der Clonidininfusion (Baseline 2-Werte) wiedergegeben. Für die Placebo-Gruppe wurde keine weitere Plasmakatecholaminbestimmung durchgeführt.

	HR (min <sup>-1</sup> )	HR (%_BL1)	SAP (mmHg)	SAP (%_BL1)	NA (pmol/l)	NA (%_BL1)
<b>C</b> (n=28)	<b>64,5</b> (47 – 79)	<b>-8,7%</b> (-22,2 – 15,5)	<b>136</b> (92,1 – 207,2)	<b>-18,5%</b> (-34,8 – 10,3)	<b>236</b> (59 – 944)	<b>-63,64%</b> (0 – -95,7)
<b>P</b> (n=28)	<b>70</b> (40 – 92)	<b>+5,7%</b> (-13,2 – 25,4)	<b>147,9</b> (109,6 – 207,5)	<b>+1,8%</b> (-18,9 – 11,9)	-	-

Tab. 10: Baseline-2-Werte und prozentuale Veränderung von SAP, HR und NA nach Clonidin- bzw. Placebogabe (Medianwerte mit Min und Max)

Die Patienten verzeichneten nach der Clonidininfusion erwartungsgemäß einen Abfall der Herzfrequenz und des systolischen Blutdrucks. Die NoradrenalinKonzentrationen sind bei allen Patienten auf Clonidingabe gesunken oder unverändert geblieben. Ein Patient wurde wegen einer Fehlbestimmung von dieser Auswertung ausgeschlossen.

Die folgende Grafik (Abb. 7) zeigt den hämodynamischen Verlauf während der Clonidininfusion. Neben den Baselinewerten ist auch der maximale Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg abgebildet.

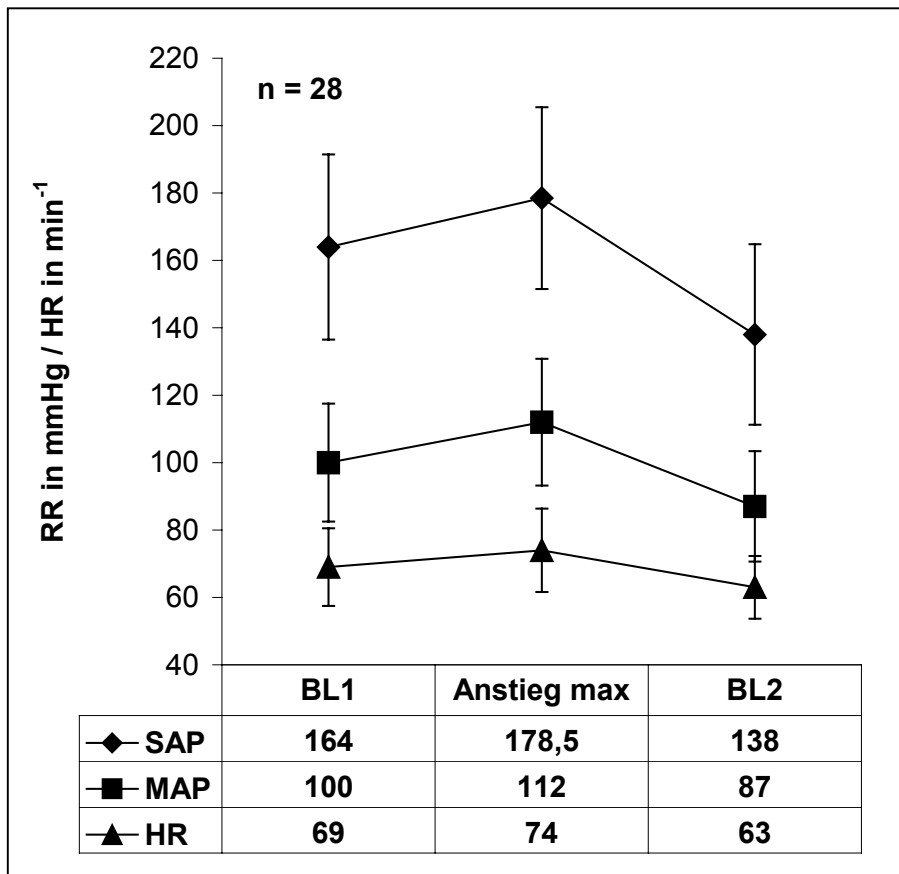


Abb. 7: Clonidinwirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz (Mittelwerte und Std-Abw.)

### 3.3.3 Patienten mit und ohne vorbekannten arteriellen Hypertonus

Eine vorbestehende hypertensive Erkrankung und die kontinuierliche Einnahme von antihypertensiv wirkenden Substanzen haben Einfluss auf perioperative gemessene Kreislaufparameter. Um eventuell bestehende Unterschiede zwischen den Studiengruppen zu erkennen wurden die Patientenakten retrospektiv nach vorbekanntem Bluthochdruck und eventueller antihypertensiver Medikation durchgesehen. Insgesamt hatten 29 der 56 Studienpatienten einen bekannten arteriellen Hypertonus; davon waren 15 mit Antihypertensiva vorbehandelt. Es ergab sich folgende Verteilung über die Studiengruppen (siehe Tab. 11).

## Ergebnisse

	Hypertoniker	antihypertensiv behandelt	Normotoniker
<b>n=56</b>	<b>29</b>	<b>15</b>	<b>27</b>
<b>CA (n=14)</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>6</b>
<b>CR (n=14)</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>7</b>
<b>PA (n=14)</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>8</b>
<b>PR (n=14)</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>6</b>

**Tab. 11: Studienpatienten mit arteriellem Hypertonus: Verteilung über die Gruppen**

In der CA- und PR-Gruppe befinden sich mehr Patienten mit arteriellem Hypertonus. In der PA-Gruppe ist diese Erkrankung seltener vertreten. Diese Tatsache spiegelt sich auch in den signifikant unterschiedlichen Baseline 1-Blutdruckwerten wieder (Tab. 9).

Die Unterschiede bezüglich der Verteilung von Patienten mit bekanntem arteriellem Hypertonus über die Studiengruppen erreichten keine statistische Signifikanz.

## 3.4 Intraoperative Phase

Es wird zunächst für die Intubations- und Extubationsphase eine ereignisbezogene Darstellung der hämodynamischen und endokrinen Ergebnisse vorgenommen (Kap. 3.4.1 bis 3.4.4). Dem schließt sich eine Ergebnisauswertung der absoluten und relativen hämodynamischen Grenzwertüberschreitungen (Kap. 3.4.5) im intraoperativen Zeitraum an.

Die Einflüsse von Intubations- und Extubationsreiz auf die Parameter systolischer Blutdruck (SAP), Herzfrequenz (HR) und die Plasmakonzentration für Noradrenalin (NA) werden beschrieben. In den Tabellen sind die absoluten, sowie die relativen errechneten Werte in Prozent zum Ausgangswert (BL1) dargestellt.

Bei der Berechnung der ereignisbezogenen hämodynamischen Parameter wurden die Minima für jeden der 56 Studienpatienten in den vorangegangenen 3 Minuten vor dem Reiz (SAP bzw. HR vor Int./Ext.), sowie die maximalen Werte nach dem Stressreiz (SAP bzw. HR nach Int./Ext.) für jeden Patienten individuell ermittelt. Es wurden Mediane mit Minima und Maxima sowie die Differenz ( $\Delta x$ ) zwischen den Minima vor und den Maxima nach dem Stressreiz gebildet.

Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurden bei Bedarf auch Mittelwerte mit Standardabweichungen errechnet, die den folgenden Tabellen und Diagrammen zu entnehmen sind.

### 3.4.1 Hämodynamische Reaktionen auf Intubationsreiz

#### ◆ *Graphische Darstellung der SAP-Werte während der Intubation*

Das folgende Diagramm (Abb. 8) zeigt die SAP-Mittelwerte der Untergruppen an 6 verschiedenen Zeitpunkten: Baseline 1, sowie fünf, zwei und eine Minute vor Intubation, als auch eine und zwei Minuten nach Intubation. Die Werte zum Diagramm sind in Tab. 12 wiedergegeben.

## Ergebnisse

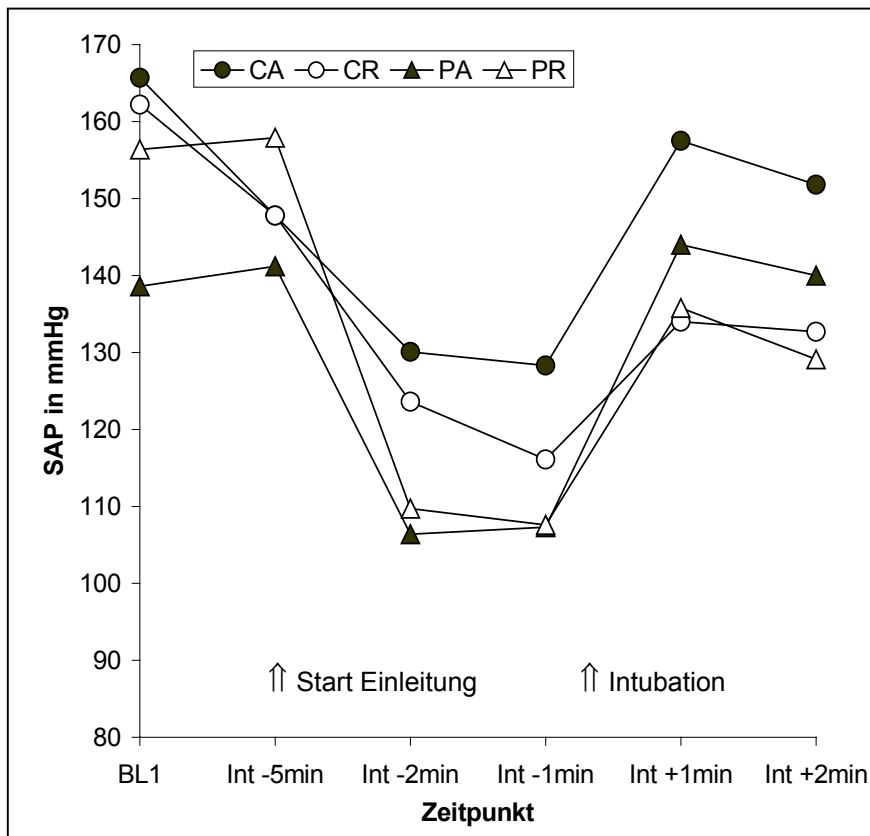


Abb. 8: SAP-Reaktion während Einleitung und Intubation in den Untergruppen

	SAP BL1 (mmHg)	SAP Int-5 (mmHg)	SAP Int-2 (mmHg)	SAP Int-1 (mmHg)	SAP Int+1 (mmHg)	SAP Int+2 (mmHg)
<b>CA</b> (n=14)	<b>165,7</b> ± 31,7	<b>147,8</b> ± 29,23	<b>130,1</b> ± 37,73	<b>128,3</b> ± 40,55	<b>157,5</b> ± 34,12	<b>151,8</b> ± 35,02
<b>CR</b> (n=14)	<b>162,2</b> ± 23,8	<b>147,8</b> ± 19,40	<b>123,6</b> ± 37,23	<b>116,1</b> ± 34,75	<b>134,1</b> ± 36,17	<b>132,7</b> ± 33,64
<b>PA</b> (n=14)	<b>138,6</b> ± 22,8	<b>141,2</b> ± 33,1	<b>106,4</b> ± 25,01	<b>107,3</b> ± 25,82	<b>144,0</b> ± 37,72	<b>140,0</b> ± 44,46
<b>PR</b> (n=14)	<b>156,4</b> ± 19,0	<b>157,9</b> ± 27,64	<b>109,7</b> ± 23,61	<b>107,7</b> ± 25,55	<b>135,8</b> ± 30,83	<b>129,1</b> ± 32,94

Tab. 12: SAP-Verlauf in den Untergruppen während der Intubationsphase (MW ±Std-Abw)

Außer den bereits beschriebenen signifikanten Unterschieden bei den Baseline-Werten ergaben sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Untergruppen.

♦ **SAP-Änderungen auf Intubationsreiz (Minima vor und Maxima nach Intubation)**

	SAP BL1 (mmHg)	SAP min vor Int (mmHg)	SAP max nach Int (mmHg)	Δ SAP (mmHg)
<b>C</b> (n=28)	<b>164,75</b> (109,6 – 218,7)	<b>106,7</b> (72,9 – 184,3)	<b>168,9</b> (93,6 – 222,5)	<b>29,4</b> (-3,5 – 117,5)
<b>P</b> (n=28)	<b>148,25</b> (107,4 – 195,1)	<b>94,4</b> (49,7 – 157,8)	<b>151,4</b> (98,3 – 242,6)	<b>57,4</b> (3,8 – 132,2)
<b>A</b> (n=28)	<b>148,25</b> (107,4 – 218,7)	<b>98,6</b> (72,9 – 181,5)	<b>167,6*</b> (98,3 – 142,6)	<b>61,6</b> (0,7 – 117,5)
<b>R</b> (n=28)	<b>161,45</b> (123,2 – 210,7)	<b>99,2</b> (49,7 – 184,3)	<b>148,0*</b> (93,6 – 218,7)	<b>42,1</b> (-3,5 – 132,2)
<b>CA</b> (n=14)	<b>165,3</b> (109,6 – 218,7)	<b>114,4</b> (72,9 – 181,5)	<b>169,9</b> (108,8 – 222,5)	<b>34,1</b> (0,7 – 117,5)
<b>CR</b> (n=14)	<b>164,75</b> (123,6 – 210,7)	<b>96,5</b> (74,8 – 184,3)	<b>162,5</b> (93,6 – 185,8)	<b>22,8**</b> (-3,5 – 99)
<b>PA</b> (n=14)	<b>135,3</b> (107,4 – 195,1)	<b>92,2</b> (75,1 – 157,8)	<b>160,7</b> (98,3 – 242,6)	<b>62,2**</b> (22,1 – 98,1)
<b>PR</b> (n=14)	<b>158,65</b> (123,2 – 189,5)	<b>100,9</b> (49,7 – 119,3)	<b>146,5</b> (103,7 – 218,7)	<b>43,1</b> (3,8 – 132,2)

Tab. 13: SAP- Änderungen (Minima vor / Maxima nach) auf Intubationsreiz (Mediane mit Minima und Maxima)

**Signifikante Ergebnisse:**

\*p = 0,026

SAP max nach Intubation A > R

\*\* p = 0,05

Δ SAP

PA > CR

## Ergebnisse

### ◆ *Relative SAP-Änderungen in Bezug zur BL1 (Minima vor und Maxima nach Intubation)*

Bei der Auswertung der relativen Änderungen in Bezug zur Baseline 1 lagen keine normalverteilten Ergebnisse vor. Die Daten wurden deshalb zunächst logarithmiert. Nach Delogarithmierung wurde das geometrische Mittel mit Konfidenzintervallen (Minima und Maxima) berechnet.

	SAP BL1 (mmHg)	SAP min vor Int (±% zu BL1)	SAP max nach Int (±% zu BL1)
<b>C</b> (n=28)	<b>164,75</b> (109,6 – 218,7)	<b>- 31,98%</b> (-51,72 – 53,43)	<b>-4,03%</b> (-12,10 – 4,77)
<b>P</b> (n=28)	<b>148,25</b> (107,4 – 195,1)	<b>-26,31%</b> (-71,32 – 4,01)	<b>+3,61%</b> (-5,10 – 13,12)
<b>A</b> (n=28)	<b>148,25</b> (107,4 – 218,7)	<b>-28,15%</b> (-50,55 – 53,43)	<b>+9,88%*</b> (0,65 – 19,96)
<b>R</b> (n=28)	<b>161,45</b> (123,2 – 210,7)	<b>-30,45%</b> (-71,32 – 31,54)	<b>-9,51%*</b> (-17,12 – -1,21)
<b>CA</b> (n=14)	<b>165,3</b> (109,6 – 218,7)	<b>-29,32%</b> (-50,55 – 53,43)	<b>+3,55%</b> (-8,54 – 17,24)
<b>CR</b> (n=14)	<b>164,75</b> (123,6 – 210,7)	<b>-34,27%</b> (-51,72 – 31,55)	<b>-11,07%**</b> (-21,45 – 0,69)
<b>PA</b> (n=14)	<b>135,3</b> (107,4 – 195,1)	<b>-28,15%</b> (-44,44 – 4,01)	<b>+16,6%**</b> (2,99 – 32,02)
<b>PR</b> (n=14)	<b>158,65</b> (123,2 – 189,5)	<b>-25,02%</b> (-71,32 – -5,44)	<b>- 7,93%</b> (-18,68 – 4,24)

Tab. 14: Relative SAP-Änderungen bei Intubation in % zur BL1 (Mediane mit Min und Max)

#### Signifikante Ergebnisse:

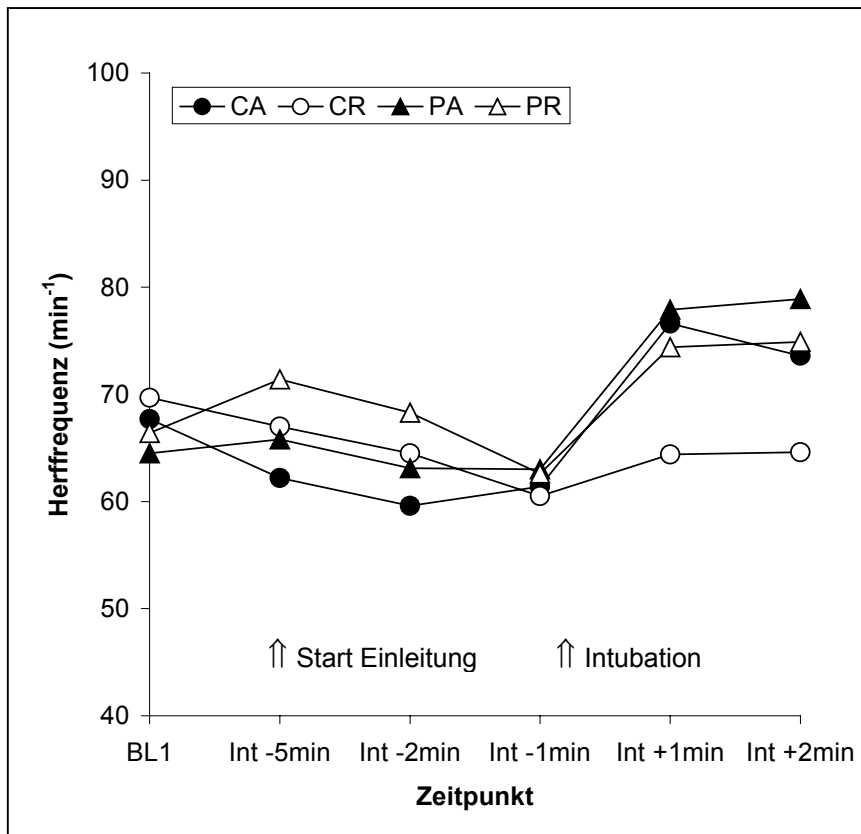
\*p = 0,003      %SAP Max nach Intubation      A > R

\*\* p = 0,003      %SAP Max nach Intubation      PA > CR



**◆ Graphische Darstellung der HR-Werte während der Intubation**

Abb. 9 gibt die HR-Mittelwerte der Untergruppen an 6 verschiedenen Zeitpunkten wieder: BL1, sowie 5, 2 und 1 Minute vor Intubation, sowie 1 und 2 Minuten nach Intubation. Die Werte zum Diagramm sind in Tab. 15 wiedergegeben.



**Abb. 9: HR-Reaktion während Einleitung und Intubation in den Untergruppen**

## Ergebnisse

	HR BL1 (min <sup>-1</sup> )	HR Int-5 (min <sup>-1</sup> )	HR Int-2 (min <sup>-1</sup> )	HR Int-1 (min <sup>-1</sup> )	HR Int+1 (min <sup>-1</sup> )	HR Int+2 (min <sup>-1</sup> )
<b>CA</b> (n=14)	<b>67,7</b> ± 31,7	<b>62,2*</b> ± 8,18	<b>59,6</b> ± 13,80	<b>61,4</b> ± 14,59	<b>76,6***</b> ± 16,24	<b>73,6</b> ± 17,44
<b>CR</b> (n=14)	<b>69,7</b> ± 23,8	<b>67</b> ± 14,86	<b>64,5</b> ± 15,26	<b>60,5</b> ± 12,49	<b>64,4**</b> , *** ± 12,90	<b>64,6<sup>#</sup></b> ± 9,98
<b>PA</b> (n=14)	<b>64,5</b> ± 22,8	<b>65,8</b> ± 11,09	<b>63,1</b> ± 13,67	<b>63,0</b> ± 11,33	<b>77,9**</b> ± 13,53	<b>78,9<sup>#</sup></b> ± 16,72
<b>PR</b> (n=14)	<b>66,4</b> ± 19,0	<b>71,4*</b> ± 11,46	<b>68,3</b> ± 12,51	<b>62,6</b> ± 14,45	<b>74,4</b> ± 19,78	<b>74,9</b> ± 20,89

Tab. 15: HR-Verlauf in den Untergruppen während der Intubationsphase (MW ± Std-Abw)

Die geringsten Herzfrequenzanstiege nach Intubation finden wir in der CR-Gruppe. Diese Patienten zeigen auch 1 und 2 Minuten nach Intubation signifikant niedrigere Herzfrequenzen als die PA-Gruppe.

### Signifikante Ergebnisse:

*p = 0,0414	HR Int -5	CA < PR
** p = 0,0285	HR Int +1	CR < PA
***p = 0,0453	HR Int +1	CR < CA
<sup>#</sup> p = 0,0281	HR Int +2	CR < PA

◆ **Herzfrequenz - Änderungen auf Intubationsreiz (Minima vor und Maxima nach Intubation)**

	HR BL1 (min <sup>-1</sup> )	HR min vor Int (min <sup>-1</sup> )	HR max nach Int (min <sup>-1</sup> )	Δ HR (min <sup>-1</sup> )
<b>C</b> (n=28)	<b>66</b> (46 – 95)	<b>55,5</b> (43 – 94)	<b>75,0</b> (47 – 109)	<b>15</b> (1 – 48)
<b>P</b> (n=28)	<b>65</b> (48 – 83)	<b>56,0</b> (36 – 86)	<b>83,0</b> (55 – 122)	<b>23,5</b> (5 – 53)
<b>A</b> (n=28)	<b>65</b> (46 – 86)	<b>55,5</b> (36 – 94)	<b>85,0*</b> (53 – 110)	<b>22,5<sup>#</sup></b> (8 – 53)
<b>R</b> (n=28)	<b>65</b> (55 – 95)	<b>56,0</b> (43 – 88)	<b>71,5*</b> (47 – 122)	<b>15,5<sup>#</sup></b> (1 – 36)
<b>CA</b> (n=14)	<b>66</b> (46 – 86)	<b>55,0</b> (44 – 94)	<b>82,5</b> (53 – 109)	<b>23,0<sup>###</sup></b> (8 – 48)
<b>CR</b> (n=14)	<b>68</b> (55 – 95)	<b>55,5</b> (43 – 88)	<b>69,5**</b> (47 – 102)	<b>14,0<sup>## (###)</sup></b> (1 – 20)
<b>PA</b> (n=14)	<b>64,5</b> (48 – 81)	<b>55,5</b> (36 – 76)	<b>89,5**</b> (60 – 110)	<b>27,0<sup>## °</sup></b> (9 – 53)
<b>PR</b> (n=14)	<b>65</b> (58 – 83)	<b>56,5</b> (44 – 86)	<b>77,0</b> (55 – 122)	<b>21,0<sup>°</sup></b> (5 – 36)

Tab. 16: HR- Änderungen (Minima vor / Maxima nach) auf Intubationsreiz (Mediane mit Minima und Maxima)

**Signifikante Ergebnisse:**

*p = 0,025	HR Max nach Intubation	A > R
** p = 0,0105	HR Max nach Intubation	PA > CR
<sup>#</sup> p = 0,0003	Δ HR nach Intubation	R < A
<sup>##</sup> p < 0,0001	Δ HR nach Intubation	CR < PA
<sup>###</sup> p = 0,0025	ΔHR nach Intubation	CR < PA
<sup>°</sup> p = 0,0182	Δ HR nach Intubation	PR < PA

## Ergebnisse

### ◆ *Relative Herzfrequenz - Änderungen in Bezug zur BL1 (Minima vor und Maxima nach Intubation)*

Auch bei der Auswertung der relativen Herzfrequenz - Änderungen in Bezug zur Baseline 1 lagen keine normalverteilten Ergebnisse vor. Die Daten wurden deshalb ebenfalls logarithmiert und anschließend die Mittelwerte mit Konfidenzintervallen berechnet.

	HR BL1 (min <sup>-1</sup> )	HR min vor Int (%_BL1)	HR max nach Int (%_BL1)
<b>C</b> (n=28)	<b>66</b> (46 – 95)	<b>-13,42%</b> (-33,73 – 23,44)	<b>+10,71%*</b> (1,99 – 20,17)
<b>P</b> (n=28)	<b>65</b> (48 – 83)	<b>-6,62%</b> (-39,78 – 54,55)	<b>+25,16%*</b> (15,31 – 35,87)
<b>A</b> (n=28)	<b>65</b> (46 – 86)	<b>-8,33%</b> (-33,72 – 54,17)	<b>+27,7%**</b> (17,64 – 38,62)
<b>R</b> (n=28)	<b>65</b> (55 – 95)	<b>-12,70%</b> (-39,78 – 54,55)	<b>+8,51%**</b> (-0,04 – 17,79)
<b>CA</b> (n=14)	<b>66</b> (46 – 86)	<b>-13,60%</b> (-33,72 – 22,89)	<b>+20,51%##</b> (7,31 – 35,34)
<b>CR</b> (n=14)	<b>68</b> (55 – 95)	<b>-13,42%</b> (-33,73 – 23,44)	<b>+1,7%#</b> (-9,44 – 14,22)
<b>PA</b> (n=14)	<b>64,5</b> (48 – 81)	<b>-5,86%</b> (-28,21 – 54,17)	<b>+35,32%#(###)</b> (20,49 – 51,97)
<b>PR</b> (n=14)	<b>65</b> (58 – 83)	<b>-11,68%</b> (-39,78 – 54,55)	<b>+15,77%###</b> (3,09 – 30,01)

Tab. 17: Relative HR-Änderungen bei Intubation in % zur BL1 (Mediane mit Min und Max)

Bei den Herzfrequenzabfällen relativ zu den Ausgangswerten ergaben sich zwar deutliche Unterschiede, sie erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Bei den maximalen Herzfrequenzanstiegen fanden wir signifikante Unterschiede:

*p = 0,03	%HR Max nach Intubation	C < P
**p = 0,0002	%HR Max nach Intubation	R < A
# p < 0,0001	%HR Max nach Intubation	CR < PA
## p = 0,003	%HR Max nach Intubation	CR < CA
### p = 0,02	%HR Max nach Intubation	PR < PA

◆ **Chance eines HR-Anstiegs > 40% auf Intubationsreiz**

Die folgende Tabelle zeigt die Odds ratio (= Chance) für einen Herzfrequenzanstieg auf Intubationsreiz über 40% zur Ausgangsherzfrequenz. Es sind nur die Unterschiede mit statistischer Signifikanz abgebildet.

Vergleich	odds ratio			Konfidenzintervall		p
<b>P/C</b>	4,37	mal höher für	P	1,16	23,9	0,029
<b>A/R</b>	2,98	mal höher für	A	0,77	16,39	0,12
<b>CA / PA</b>	3,67	mal höher für	PA	0,75	21,87	0,11
<b>CR / PA</b>	<b>13,9</b>	mal höher für	PA	1,81	269,95	0,009

Tab. 18: Odds ratio für HR-Anstieg >40 % zur BL1 (als Reaktion auf Intubation)

### 3.4.2 Änderungen der NoradrenalinKonzentration auf Intubationsreiz

Bei der statistischen Auswertung der Noradrenalinplasmakonzentration musste ein Patient der CA-Gruppe wegen Fehlbestimmung ausgeschlossen werden.

	NA BL1 (pmol/ l)	NA nach Int (pmol / l)	NA nach Int (± % von BL1)
<b>C</b> (n=27)	<b>649</b> (59 – 2065)	<b>295*</b> (59 – 1416)	<b>-57,7%</b> (-96,2 – 1000)
<b>P</b> (n=28)	<b>826</b> (295 – 2596)	<b>649*</b> (59 – 3776)	<b>-5,6%</b> (-92,7 – 171,4)
<b>A</b> (n=27)	<b>708</b> (59 – 2596)	<b>649</b> (59 – 3776)	<b>-11,1%</b> (-88,9 – 1000)
<b>R</b> (n=28)	<b>649</b> (59 – 2419)	<b>295</b> (59 – 2065)	<b>-53,0%</b> (-96,2 – 171,4)
<b>CA</b> (n=13)	<b>708</b> (59 – 2065)	<b>649</b> (59 – 1416)	<b>-54,6%</b> (-88,9 – 1000)
<b>CR</b> (n=14)	<b>619,5</b> (59 – 1652)	<b>59**</b> (59 – 826)	<b>-86,1%</b> (-96,2 – 18,2)
<b>PA</b> (n=14)	<b>708</b> (295 – 2596)	<b>737,5**</b> (59 – 3776)	<b>-5,6%</b> (-88,9 – 113,3)
<b>PR</b> (n=14)	<b>1003</b> (295 – 2419)	<b>560,5</b> (59 – 2065)	<b>-16,7%</b> (-92,7 – 171,4)

Tab. 19: Änderungen der NoradrenalinKonzentration auf Intubationsreiz (Median mit Min und Max)

#### Signifikante Ergebnisse:

\*p = 0,0086      NA - Konzentration nach Intubation      P > C

\*\* p = 0,0019      NA - Konzentration nach Intubation      PA > CR

### 3.4.3 Hämodynamische Reaktionen auf Extubationsreiz

#### ♦ *SAP-Änderungen auf Extubationsreiz (Minima vor und Maxima nach Intubation)*

Bei der Durchführung des Effect-Test wurden signifikante Wechselwirkungen zwischen den Hauptgruppen festgestellt. Bei der weiteren statistischen Berechnung wurden deshalb nur die vier Untergruppen berücksichtigt.

	SAP BL1 (mmHg)	SAP min vor Ext (mmHg)	SAP max nach Ext (mmHg)	Δ SAP (mmHg)
<b>C</b> (n=28)	<b>164,75</b> (109,6 – 218,7)	<b>139,1</b> (102,3 – 195,5)	<b>159,8</b> (122,8 – 217,6)	<b>20,4</b> (0 – 60,3)
<b>P</b> (n=28)	<b>148,25</b> (107,4 – 195,1)	<b>137,0</b> (90,6 – 187,5)	<b>164,8</b> (129,4 – 212,5)	<b>25,8</b> (-0,5 – 72,4)
<b>A</b> (n=28)	<b>148,25</b> (107,4 – 218,7)	<b>138,7</b> (108,7 – 195,5)	<b>160,4</b> (122,8 – 217,6)	<b>20,5</b> (-0,5 – 70)
<b>R</b> (n=28)	<b>161,45</b> (123,2 – 210,7)	<b>135,9</b> (90,6 – 180,5)	<b>163,3</b> (127,9 – 206,5)	<b>27,0</b> (0 – 72,4)
<b>CA</b> (n=14)	<b>165,3</b> (109,6 – 218,7)	<b>139,1</b> (109,3 – 195,5)	<b>158,1</b> (122,8 – 217,6)	<b>20,1*</b> (0,8 – 34,5)
<b>CR</b> (n=14)	<b>164,75</b> (123,6 – 210,7)	<b>137,6</b> (102,3 – 171,2)	<b>160,4</b> (127,9 – 206,5)	<b>22,8</b> (0 – 60,3)
<b>PA</b> (n=14)	<b>135,3</b> (107,4 – 195,1)	<b>137,8</b> (108,7 – 187,5)	<b>162,5</b> (129,4 – 212,5)	<b>21,5</b> (-0,5 – 70)
<b>PR</b> (n=14)	<b>158,65</b> (123,2 – 189,5)	<b>126,8</b> (90,6 – 180,5)	<b>172,2</b> (133,5 – 202,4)	<b>41,85*</b> (8,6 – 72,4)

Tab. 20: SAP- Änderungen (Minima vor / Maxima nach) auf Extubationsreiz (Mediane mit Minima und Maxima)

#### Signifikante Ergebnisse:

\*p = 0,0076      ΔSAP nach Extubation      PR > CA

## Ergebnisse

Den größten SAP-Anstieg nach der Extubation verzeichnete die Remifentanyl Gruppe ohne Clonidin (PR). Die Unterschiede zu den Untergruppen CR und PA sind deutlich, aber nicht signifikant.

### ◆ *Relative SAP-Änderungen in Bezug zur BL1 (Minima vor und Maxima nach Extubation)*

	SAP BL1 (mmHg)	SAP min vor Ext (± % zu BL1)	SAP max nach Ext (± % zu BL1)
<b>C</b> (n=28)	<b>164,75</b> (109,6 – 218,7)	<b>-13,36%</b> (-35,46 – 34,95)	<b>-0,5%<sup>###</sup></b> (-26,6 – 41,2)
<b>P</b> (n=28)	<b>148,25</b> (107,4 – 195,1)	<b>-3,30%</b> (-38,49 – 31,15)	<b>+13,2%<sup>###</sup></b> (-22,4 – 55,6)
<b>A</b> (n=28)	<b>148,25</b> (107,4 – 218,7)	<b>-1,47%*</b> (-38,49 – 34,95)	<b>+10,5%</b> (-26,6 – 55,6)
<b>R</b> (n=28)	<b>161,45</b> (123,2 – 210,7)	<b>-16,44%*</b> (-35,38 – 6,00)	<b>+9,0%</b> (-26,0 – 24,8)
<b>CA</b> (n=14)	<b>165,3</b> (109,6 – 218,7)	<b>-13,37%<sup>#</sup></b> (-35,46 – 34,95)	<b>-2,3%<sup>°</sup></b> (-26,6 – 41,2)
<b>CR</b> (n=14)	<b>164,75</b> (123,6 – 210,7)	<b>-14,80%<sup>#</sup></b> (-30,09 – 2,57)	<b>+4,3%<sup>°°</sup></b> (-26,0 – 18,0)
<b>PA</b> (n=14)	<b>135,3</b> (107,4 – 195,1)	<b>+7,14%<sup>** # (# #)</sup></b> (-38,49 – 31,15)	<b>+25,7%<sup>° (°°)</sup></b> (-21,6 – 55,6)
<b>PR</b> (n=14)	<b>158,65</b> (123,2 – 189,5)	<b>-16,44%<sup>**</sup></b> (-35,38 – 6,00)	<b>+12,0%</b> (-22,4 – 24,8)

Tab. 21: Relative SAP-Änderungen bei Intubation in % zur BL1 (Mediane mit Min und Max)

### Signifikante Ergebnisse:

*p = 0,0142	%SAP Min nach Extubation	A > R
** p = 0,0054	%SAP Min nach Extubation	PA > PR
#p = 0,0071	%SAP Min nach Extubation	PA > CR
##p = 0,0391	%SAP Min nach Extubation	PA > CA
###p = 0,0038	%SAP Max nach Extubation	P > C



$^{\circ}p = 0,0016$     %SAP Max nach Extubation    PA > CA  
 $^{\circ\circ}p = 0,0029$     %SAP Max nach Extubation    PA > CR

◆ **Herzfrequenz - Änderungen auf Extubationsreiz (Minima vor und Maxima nach Extubation)**

	HR BL1 (min <sup>-1</sup> )	HR min vor Ext (min <sup>-1</sup> )	HR max nach Ext. (min <sup>-1</sup> )	Δ HR (min <sup>-1</sup> )
<b>C (n=28)</b>	<b>66</b> (46 – 95)	<b>66</b> (48 – 126)	<b>78</b> (57 – 136)	<b>10,5**</b> (0 – 33)
<b>P (n=28)</b>	<b>65</b> (48 – 83)	<b>65</b> (48 – 93)	<b>88</b> (59 – 125)	<b>18,5**</b> (2 – 51)
<b>A (n=28)</b>	<b>65</b> (46 – 86)	<b>68,5</b> (48 – 93)	<b>79,5</b> (57 – 125)	<b>10,5<sup>#</sup></b> (0 – 51)
<b>R (n=28)</b>	<b>65</b> (55 – 95)	<b>63</b> (48 – 126)	<b>88</b> (61 – 136)	<b>18<sup>#</sup></b> (3 – 49)
<b>CA (n=14)</b>	<b>66</b> (46 – 86)	<b>63,5</b> (48 – 87)	<b>72*</b> (57 – 100)	<b>8<sup>#</sup></b> (0 – 22)
<b>CR (n=14)</b>	<b>68</b> (55 – 95)	<b>66,5</b> (55 – 126)	<b>84,5</b> (65 – 136)	<b>12,5<sup>###</sup></b> (3 – 33)
<b>PA (n=14)</b>	<b>64,5</b> (48 – 81)	<b>73</b> (49 – 93)	<b>83*</b> (59 – 125)	<b>13,5</b> (2 – 51)
<b>PR (n=14)</b>	<b>65</b> (58 – 83)	<b>57,5</b> (48 – 90)	<b>89,5</b> (61 – 111)	<b>24,5<sup>###, ###</sup></b> (4 – 49)

Tab. 22: HR-Änderungen (Minima vor / Maxima nach) auf Extubationsreiz (Mediane mit Minima und Maxima)

**Signifikante Ergebnisse:**

\* $p = 0,0178$     HR Max nach Extubation    PA > CA  
\*\*  $p = 0,0055$     Δ HR nach Extubation    P > C  
<sup>#</sup> $p = 0,0358$     Δ HR nach Extubation    R > A  
<sup>##</sup> $p = 0,0005$     Δ HR nach Extubation    PR > CA  
<sup>###</sup> $p = 0,0348$     Δ HR nach Extubation    PR > CR

## Ergebnisse

### ◆ Relative Herzfrequenz - Änderungen in Bezug zur BL1 (Minima vor und Maxima nach Extubation)

	HR BL1 (min <sup>-1</sup> )	HR min vor Ext (± % zu BL1)	HR max nach Ext (± % zu BL1)
<b>C</b> (n=28)	<b>66</b> (46 – 95)	<b>-2,6%</b> (-40,0 – 75,0)	<b>+12,0%**</b> (-23,75 – 88,9)
<b>P</b> (n=28)	<b>65</b> (48 – 83)	<b>+0,7%</b> (-31,3 – 54,2)	<b>+35,3%**</b> (-26,5 – 111,9)
<b>A</b> (n=28)	<b>65</b> (46 – 86)	<b>+2,3%</b> (-40,0 – 54,3)	<b>+19,4%</b> (-23,8 – 111,9)
<b>R</b> (n=28)	<b>65</b> (55 – 95)	<b>-4,4%</b> (-31,3 – 75,0)	<b>+20,4%</b> (-26,5 – 88,9)
<b>CA</b> (n=14)	<b>66</b> (46 – 86)	<b>-3,8%</b> (-40,0 – 30,4)	<b>+10,5%# , ##</b> (-23,8 – 44,9)
<b>CR</b> (n=14)	<b>68</b> (55 – 95)	<b>-2,6%</b> (-31,3 – 38,5)	<b>+17,8%</b> (+2,4 – 88,9)
<b>PA</b> (n=14)	<b>64,5</b> (48 – 81)	<b>+9,8%*</b> (-11,1 – 54,2)	<b>+34,5%#</b> (+2,5 – 111,9)
<b>PR</b> (n=14)	<b>65</b> (58 – 83)	<b>-11,8%*</b> (-31,3 – 38,5)	<b>+35,3%##</b> (-26,5 – 68,2)

Tab. 23: Relative HR-Änderungen bei Extubation in % zur BL1 (Mediane mit Min und Max)

#### Signifikante Ergebnisse:

*p = 0,035	%HR Min vor Extubation	PA > PR
** p = 0,0094	%HR Max nach Extubation	P > C
#p = 0,0039	%HR Max nach Extubation	PA > CA
##p = 0,0389	%HR Max nach Extubation	PR > CA

## 3.4.4 Änderungen der NoradrenalinKonzentration auf Extubationsreiz

	NA BL1 (pmol/l)	NA nach Ext (pmol / l)	NA nach Ext (± % von BL1)
<b>C (n=28)</b>	<b>649</b> (59 – 2065)	<b>354</b> (59 – 3481)	<b>-48,7%</b> (-95,7 – 637,5)
<b>P (n=28)</b>	<b>826</b> (295 – 2596)	<b>649</b> (59 – 3599)	<b>+15,2%</b> (-97,1 – 1100)
<b>A (n=28)</b>	<b>708</b> (59 – 2596)	<b>619,5</b> (59 – 3363)	<b>±0%</b> (-90,9 – 1100)
<b>R (n=28)</b>	<b>649</b> (59 – 2419)	<b>442,5</b> (59 – 3599)	<b>-28,8%</b> (-97,1 – 637,5)
<b>CA (n=14)</b>	<b>708</b> (59 – 2065)	<b>354*</b> (59 – 1298)	<b>-42,3%</b> (-90,9 – 90)
<b>CR (n=14)</b>	<b>619,5</b> (59 – 1652)	<b>324,5</b> (59 – 3481)	<b>-52,3%</b> (-95,7 – 637,5)
<b>PA (n=14)</b>	<b>708</b> (295 – 2596)	<b>767*</b> (59 – 3363)	<b>+23,6%</b> (-90 – 1100)
<b>PR (n=14)</b>	<b>1003</b> (295 – 2419)	<b>619,5</b> (59 – 3599)	<b>±0%</b> (-97,1 – 281,3)

Tab. 24: Änderungen der NoradrenalinKonzentration auf Extubationsreiz (Median mit Min und Max)

## Signifikante Ergebnisse:

\*p = 0,0429

NA – Konzentration nach Extubation

PA &gt; CA

### 3.4.5 Hämodynamische Grenzwertüberschreitungen

Die folgenden Auswertungen beziehen sich auf die gesamte Narkosezeit (Start Einleitung bis Ende Extubation) und dienen der Darstellung von hämodynamischer Stabilität. In den Grafiken werden die Über- und Unterschreitung von definierten hämodynamischen Grenzen, bezogen auf die Gesamtnarkosezeit, abgebildet. Die Diagramme geben Auskunft, wie lange sich die Patienten im definierten Normbereich befanden und wie viel Prozent der Narkosezeit sie diese Grenzen über- bzw. unterschritten haben. Im Anhang sind die intraoperativen Narkoseverläufe aller Studienpatienten abgebildet. Die  $\pm 25\%$  Grenzen für SAP und HR-Abweichungen von den Ausgangswerten sind dort schattiert dargestellt (siehe Kap. 8.5).

Zur Berechnung der statistischen Unterschiede wurde wegen fehlender Normalverteilung vor der Multivarianzanalyse ein arcsinus Wurzeltransformation durchgeführt werden.

◆ **Systolischer Blutdruck (SAP)  $\pm 25\%$  in Bezug zu den Baselinewerten**

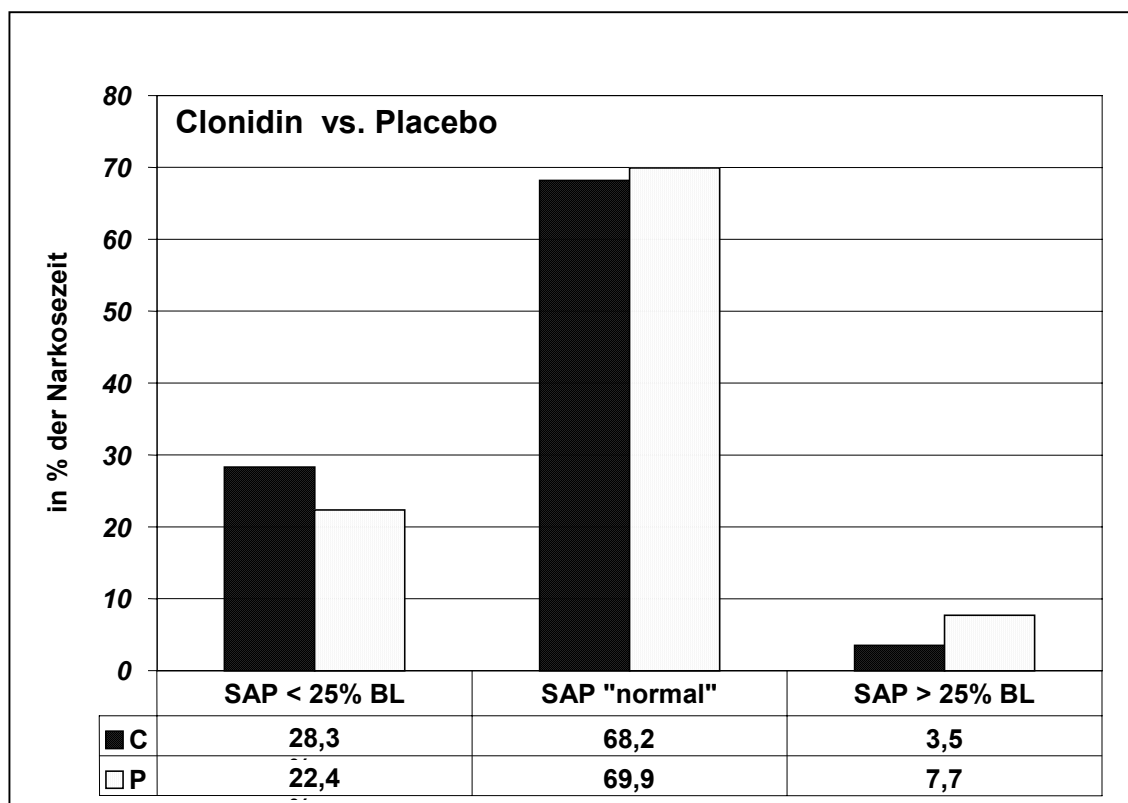


Abb. 10: Prozentualer Anteil der SAP  $\pm 25\%$ -Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (C vs. P)

Bei den Unterschieden zwischen der Clonidin- und Placebogruppe bezüglich der SAP-Werte, die unter 25% der Baseline 1-Werten liegen dürfen wegen bestehender Wechselwirkungen keine Signifikanzen errechnet werden (Abb. 10 links). Bei den SAP-Anstiegen über 25% zur Baseline1 ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

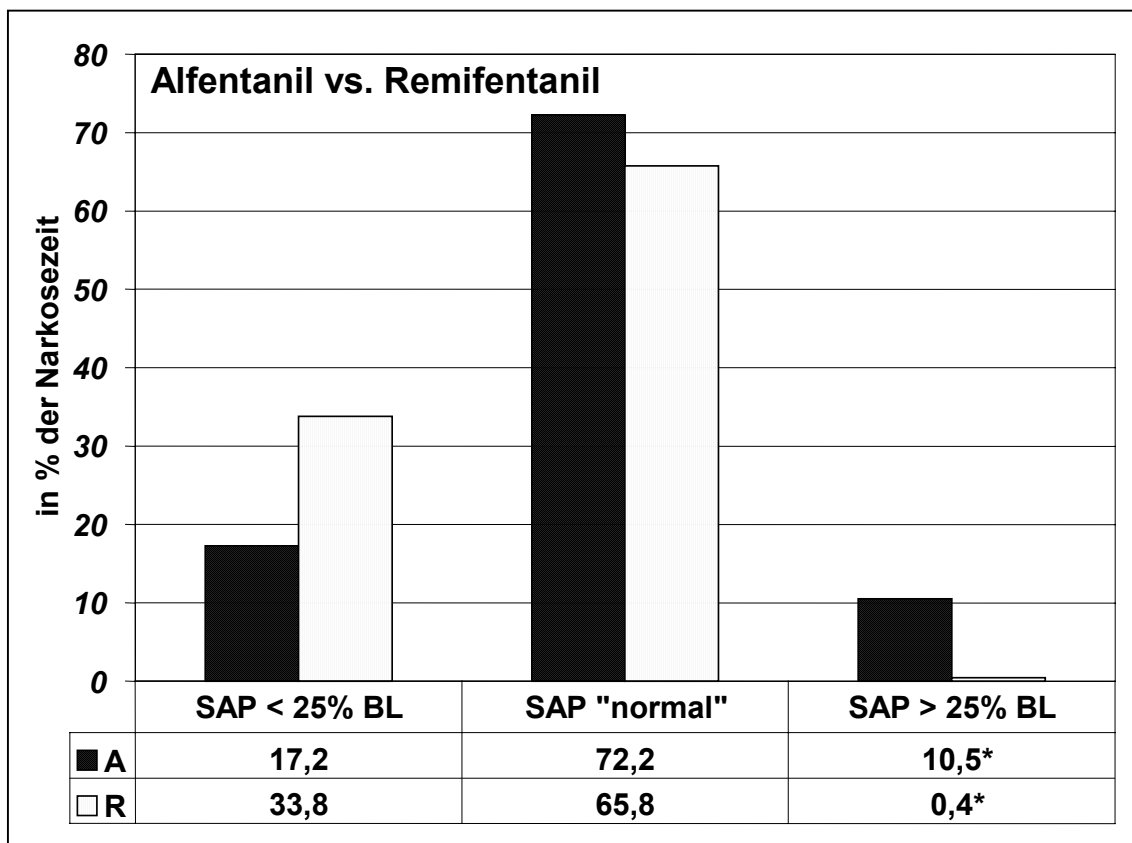


Abb. 11: Prozentualer Anteil der SAP  $\pm$ 25%-Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (A vs. R)

Auch beim direkten Vergleich zwischen Remifentanil und Alfentanil (Abb. 11) dürfen wegen signifikanter Wechselwirkungen keine statistischen Berechnungen bei den Werten < 25% zur Baseline erfolgen. Signifikante Unterschiede fanden wir bei der Überschreitung der 25%-Grenze. Die Alfentanilgruppe lag 10,5% der Narkosezeit über dieser Grenze (\* $p < 0,0001$ )

## Ergebnisse

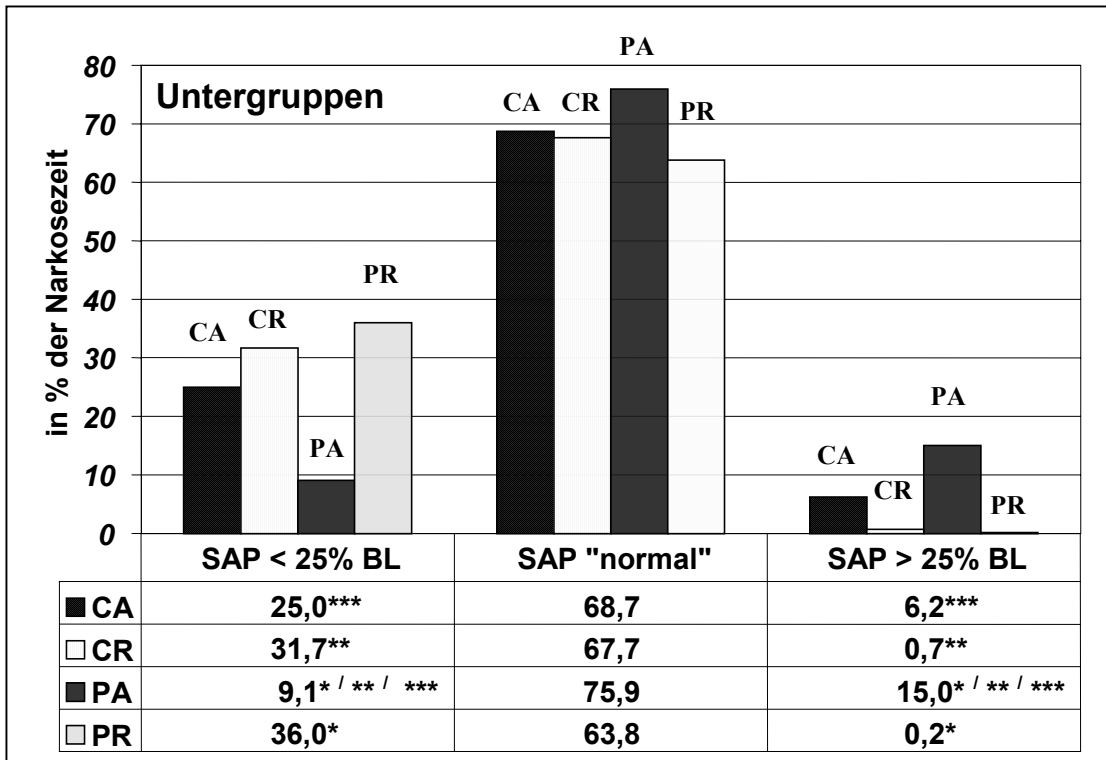


Abb. 12: Prozentualer Anteil der SAP  $\pm$  25%-Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (Untergruppen)

Beim Vergleich der Untergruppen in Abb. 12 ergaben sich die deutlichsten Unterschiede bezüglich der Unterschreitung der 25%-SAP-Grenze zwischen der PR- und der PA-Gruppe. Durch die Verabreichung von Clonidin bei Alfentanilpatienten fanden wir längere Phasen in welcher der systolische Blutdruck die 25%-Grenze unterschritt.

### Signifikante Ergebnisse:

\* $p = 0,0036$       SAP < 25% bez. BL1-Wert      PR > PA

\*\*  $p = 0,032$       SAP < 25% bez. BL1-Wert      CR > PA

\*\*\* $p = 0,036$       SAP < 25% bez. BL1-Wert      CA > PA

Die Überschreitung der 25%-Grenze fand im wesentlichen nur bei Alfentanilpatienten statt. Wurde kein Clonidin verabreicht, befanden sich die Patienten 15% der Narkosezeit mit dem systolischen Blutdruck über 25% des Ausgangswertes.

\* $p < 0,0001$       SAP > 25% bez. BL1-Wert      PA > PR

\*\*  $p = 0,0001$       SAP > 25% bez. BL1-Wert      PA > CR

\*\*\* $p = 0,03$       SAP > 25% bez. BL1-Wert      PA > CA

◆ **Systolischer Blutdruck (SAP)  $\pm$  40% in Bezug zu den Baselinewerte**

Die folgenden drei Abbildungen zeigen stärkere Grenzwertüber- und unterschreitungen des systolischen Blutdrucks ( $\pm$  40% der Ausgangswerte). Die Skalierung der y-Achse wurde entsprechend der kürzeren Zeitspannen in diesen Grenzbereichen entsprechend verändert. Auf die mittlere Spalte (SAP „normal“) wurde zu Gunsten einer anschaulichen Darstellung verzichtet.

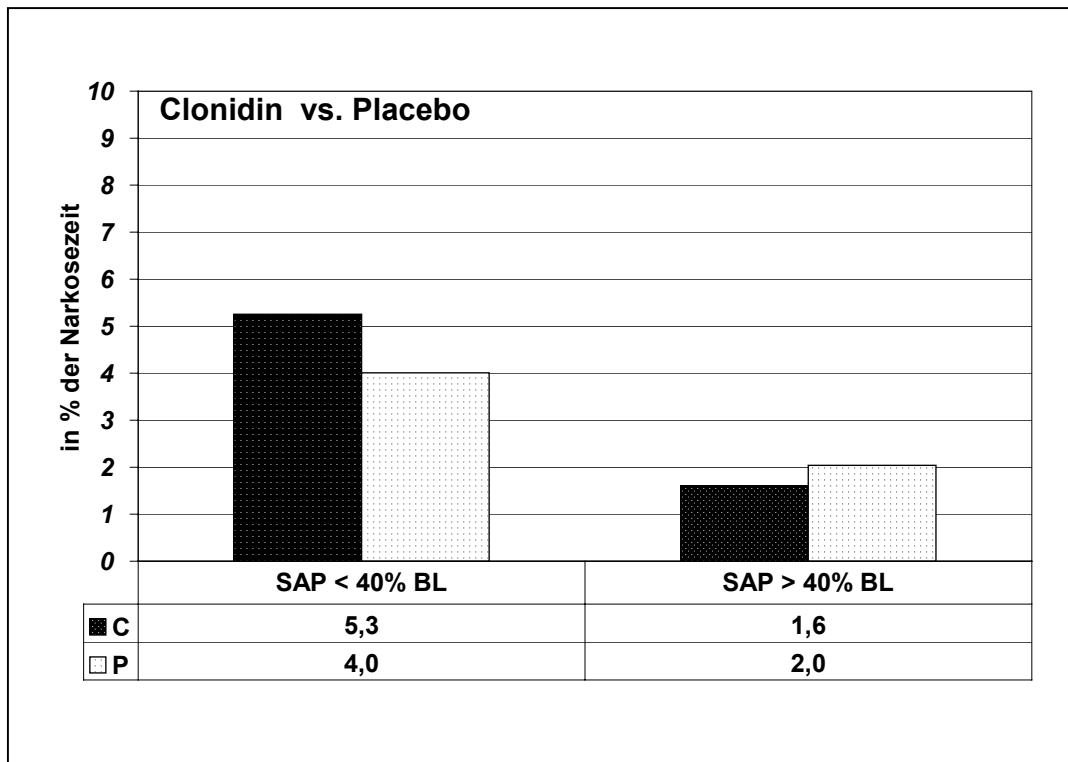


Abb. 13: Prozentualer Anteil der SAP  $\pm$  40%-Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (C vs. P)

Bei SAP-Abweichungen von über und unter 40% bezogen auf die Ausgangswerte ergaben sich zwischen der Clonidin- und Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede (Abb. 13)

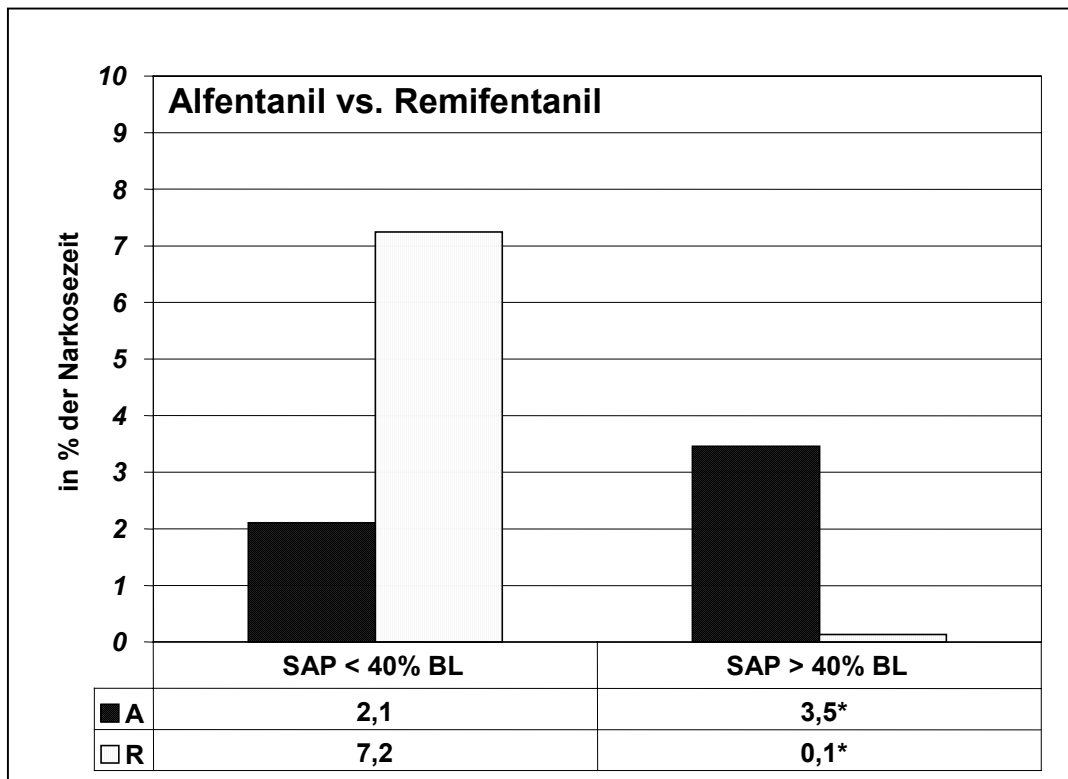


Abb. 14: Prozentualer Anteil der SAP  $\pm$  40%-Abweichung an der gesamten Narkosezeit (A vs. R)

Aus Abb. 14 wird ersichtlich, dass Patienten der Remifentanilgruppe 7,2% der Narkosezeit unterhalb der 40%-Grenze des SAP-Baselinewertes liegen. Ein signifikanter Unterschied zur Alfentanilgruppe konnte nicht gezeigt werden.

Signifikante Unterschiede ergaben sich für Grenzwertüberschreitungen (+40% der SAP-Baseline). 3,5% der Narkosezeit lag die Alfentanilgruppe über 40% ihrer SAP-Baselinewerte; die Remifentanilgruppe nur 0,1% (\*p = 0,0023).



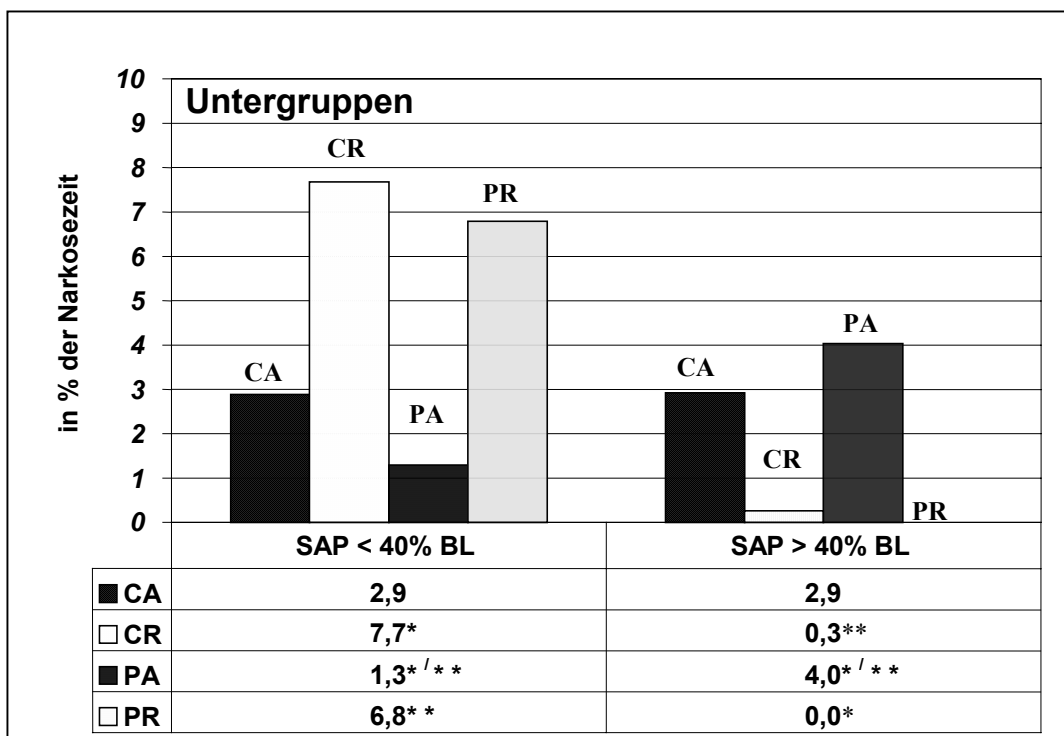


Abb. 15: Prozentualer Anteil der SAP  $\pm$  40%-Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (Untergruppenvergleich)

Beim Vergleich der Untergruppen (Abb. 15) konnten wir die deutlichsten Unterschiede für Phasen mit niedrigen SAP-Werten zwischen der CR- und PA-Gruppe feststellen. Clonidin verstärkt geringfügig die blutdrucksenkende Wirkung bei beiden Opioiden; diese Unterschiede (PA vs. CA und PR vs. CR) erreichten jedoch keine statistische Signifikanz.

#### Signifikante Ergebnisse:

\*p = 0,0056      SAP < 40% bez. BL1-Wert      PA < CR

\*\* p = 0,049      SAP > 40% bez. BL1-Wert      PA < PR

Phasen mit SAP-Werten über 40% der Baselinewerte fanden wir fast ausschließlich in den Untergruppen, bei denen Alfentanil eingesetzt wurde. Clonidin ist hier in der Lage diese Phasen zu reduzieren. Die Unterschiede zwischen CA- und PA-Gruppe waren jedoch nicht signifikant.

#### Signifikante Ergebnisse:

\*p = 0,006      SAP > 40% bez. BL1-Wert      PA > PR

\*\* p = 0,01      SAP > 40% bez. BL1-Wert      PA > CR

## Ergebnisse

### ◆ Absolute Blutdruckanstiege und –abfälle während der Narkosezeit

Die folgenden beiden Abbildungen zeigen Narkosephasen wo kritische absolute Blutdruckgrenzen, unabhängig von den individuellen Ausgangswerten der Patienten, über- bzw. unterschritten wurden.

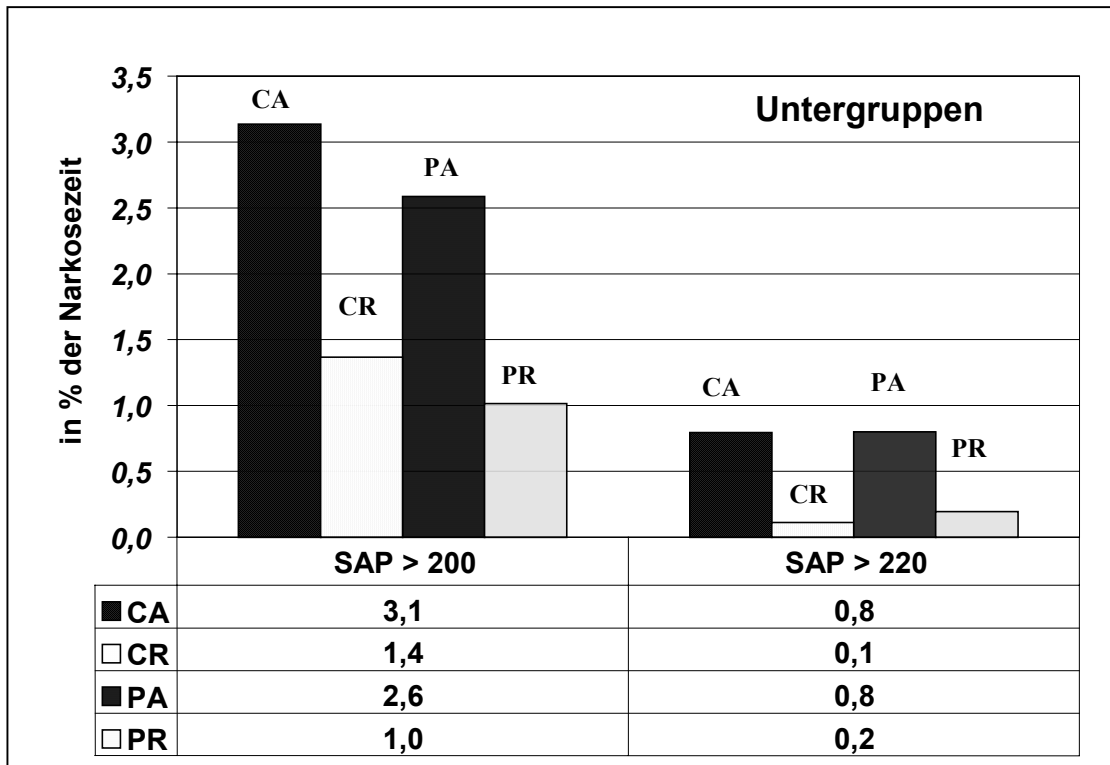


Abb. 16: Prozentuale Narkosezeit mit SAP-Werten >200 / >220 (Untergruppenvergleich)

Patienten der Alfentaniluntergruppen, mit oder ohne adjuvante Clonidingabe, hatten häufiger Phasen mit kritischen Blutdruckanstiegen (Abb. 16). Bei dieser Auswertung ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Die Ursachen und Dauer hypertensiver Entgleisungen werden im Diskussionsteil näher erörtert.

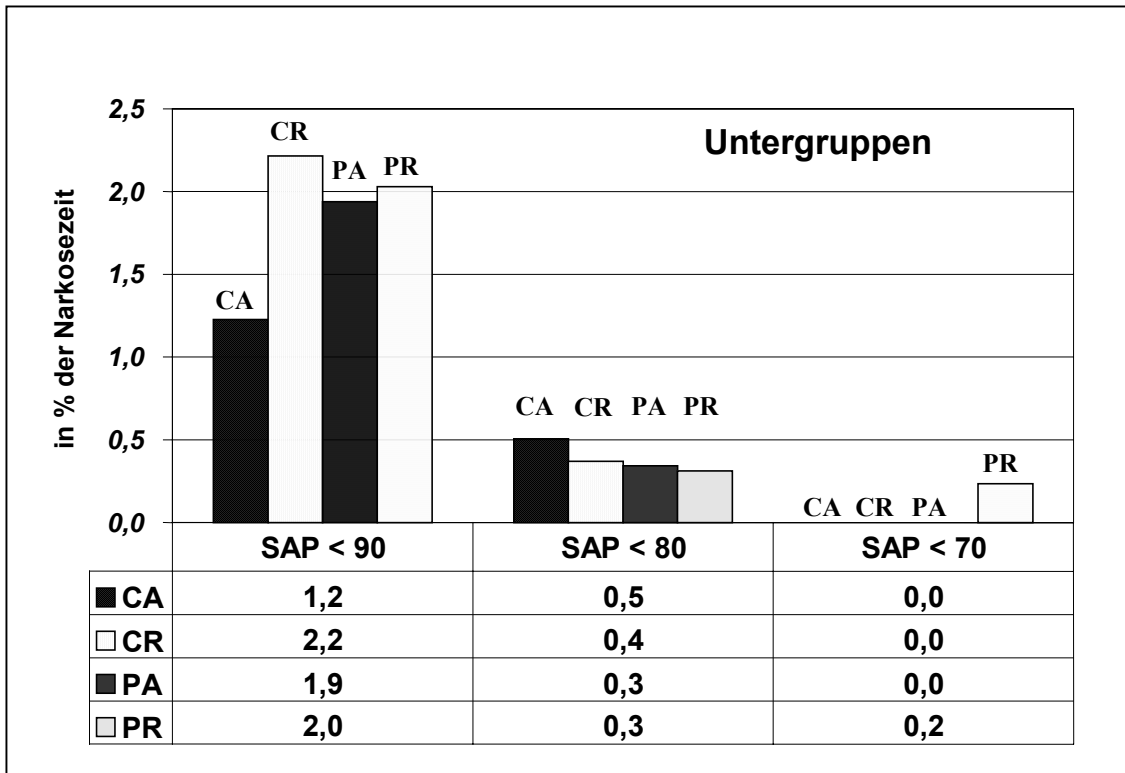


Abb. 17: Prozentuale Narkosezeit mit SAP-Werten <90 / <80 / <70 (Untergruppenvergleich)

Signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen bei den absoluten Blutdruckabfällen (Abb. 17) wurden nicht gefunden.

◆ **Herzfrequenz  $\pm 25\%$  in Bezug zu den Baselinewerten**

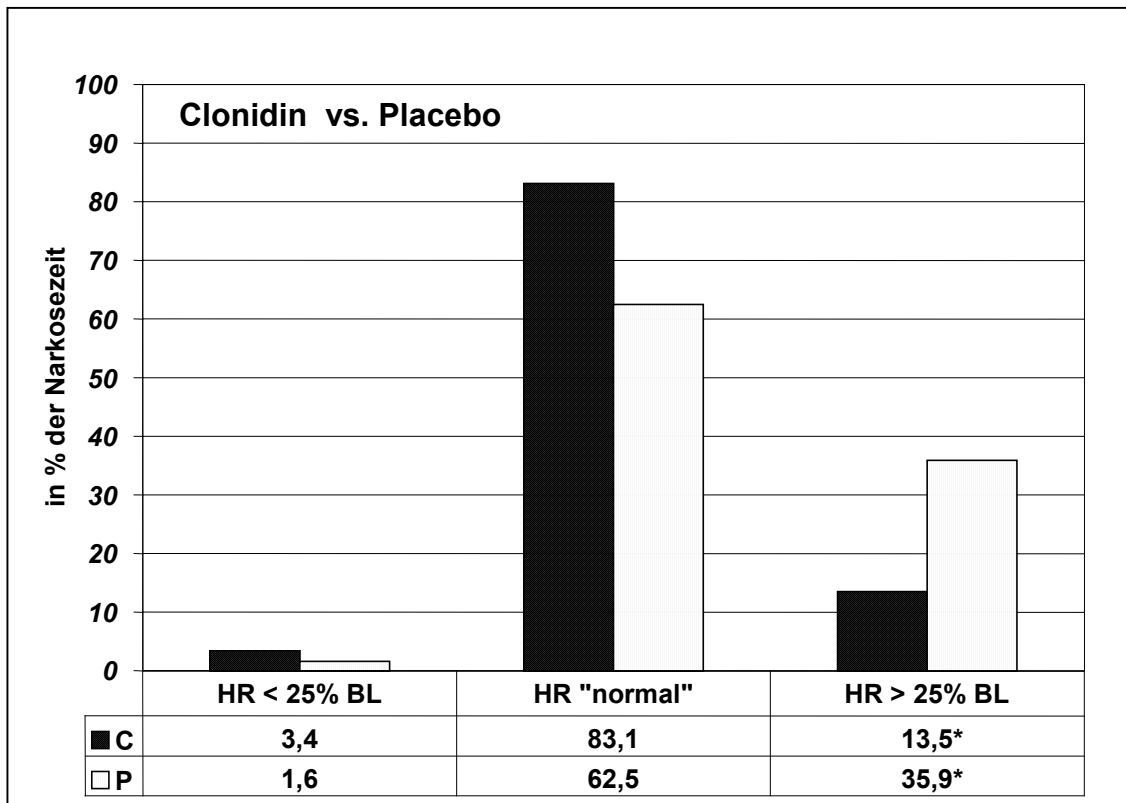
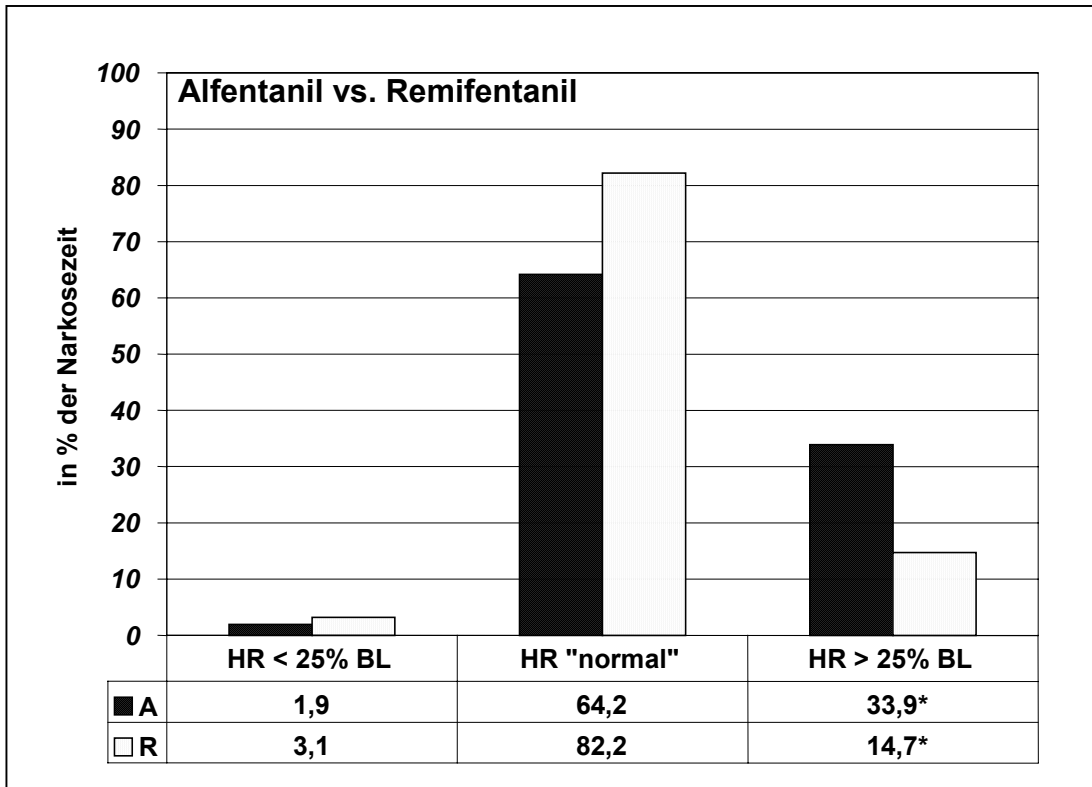


Abb. 18: Prozentualer Anteil der HR  $\pm 25\%$ -Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (C vs. P)

Herzfrequenzabfälle waren bei Clonidinpatienten etwas häufiger. Der Unterschied zur Placebogruppe erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Die Placebogruppe liegt während 35,9% der Narkosezeit mit der Herzfrequenz über 25% des Ausgangswertes. Die Clonidingruppe nur während 13,5% der Narkose (\*p = 0,007).



**Abb. 19: Prozentualer Anteil der HR  $\pm$ 25%-Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (A vs. R)**

Auch zwischen der Alfentanil- und Remifentanilgruppe fanden sich bei den relativen Herzfrequenzabfällen (< 25%) keine signifikanten Unterschiede (Abb. 19). Die Remifentanilpatienten waren in der Gesamtnarkosezeit länger im Bereich „HR-normal“. Die Alfentanil-Gruppe lag 33,9% der Narkosedauer 25% über ihrer Ausgangsherzfrequenz; die Remifentanilgruppe überschritt diese Grenze nur während 14% der Narkosezeit (\*p = 0,026).

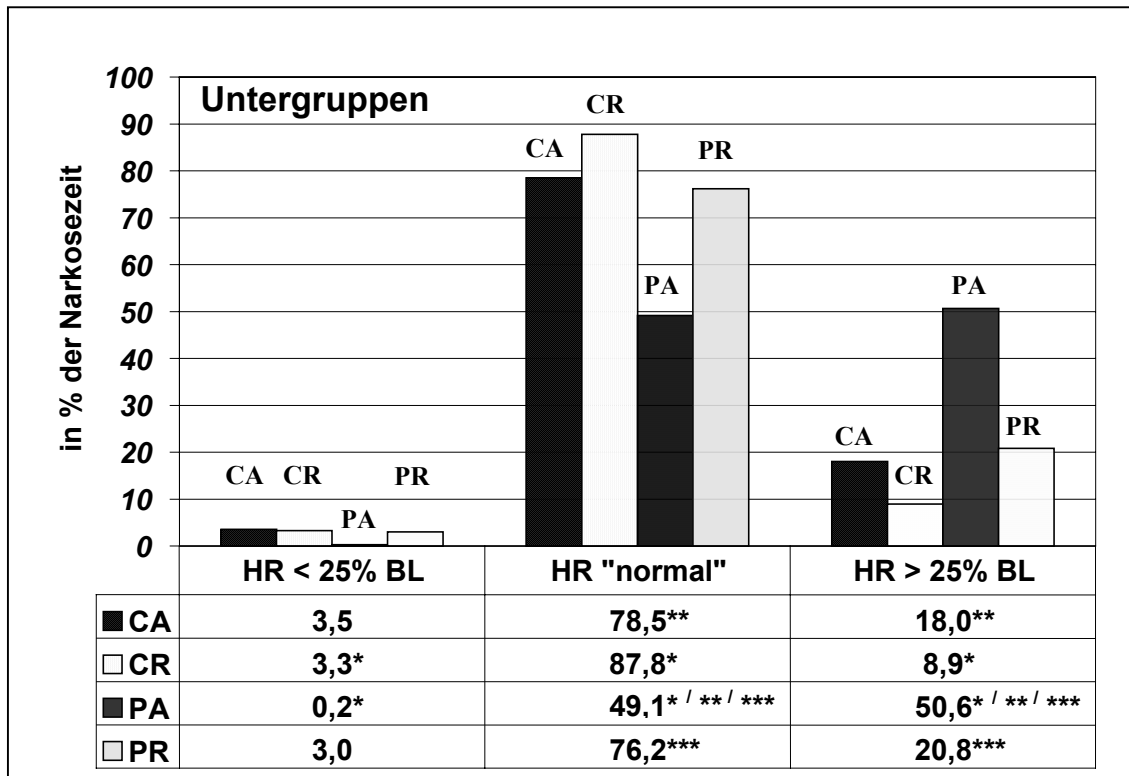


Abb. 20: Prozentualer Anteil der HR  $\pm 25\%$ -Änderungen an der gesamten Narkosezeit (Untergruppenvergleich)

Für Herzfrequenzen < 25% ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der CR- und der PA-Gruppe (\*p = 0,019).

Die CR-Gruppe war mit einem „HR-normal“-Anteil von 87,8% der Narkosezeit am wenigsten von Über- und Unterschreiten der definierten Grenzen betroffen. Die PA-Gruppe war nur in 49,1% der Narkosezeit in diesem Bereich.

### Signifikante Ergebnisse:

\*p = 0,0002      HR im  $\pm 25\%$  Normbereich      PA < CR

\*\* p = 0,0011      HR im  $\pm 25\%$  Normbereich      PA < CA

\*\*\*p = 0,0073      HR im  $\pm 25\%$  Normbereich      PA < PR

Die PA-Gruppe lag 50,6% der Narkosezeit mit der Herzfrequenz über 25% der Baselinewerte. Die deutlichsten Unterschiede ergaben sich somit zur CR-Gruppe (8,9%). Auch durch die Gabe von Clonidin konnten wir signifikante Unterschiede finden (PA > CA)

**Signifikante Ergebnisse:**

*p = 0,0007	HR > 25% bez. BL1-Wert	PA > CR
** p = 0,0056	HR > 25% bez. BL1-Wert	PA > CA
***p = 0,0142	HR > 25% bez. BL1-Wert	PA > PR

◆ **Herzfrequenz (HR) ± 40% in Bezug zu den Baselinewerte**

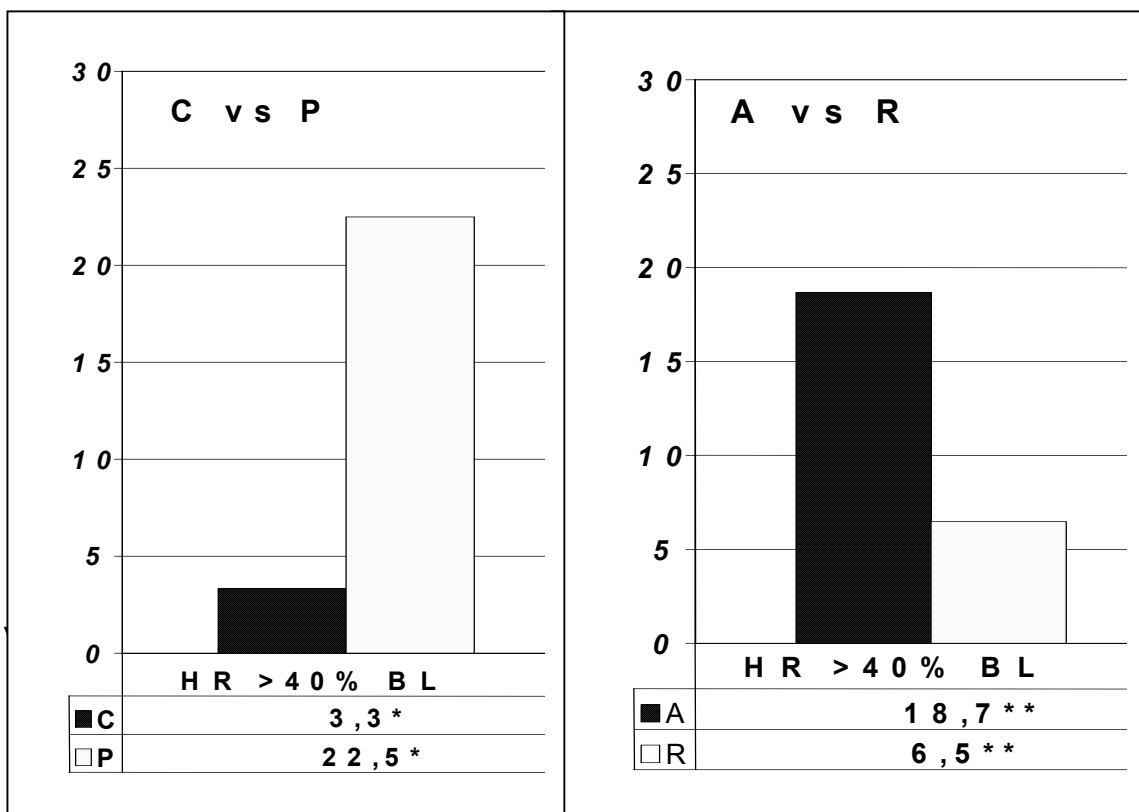


Abb. 21: Prozentualer Anteil der HR > 40% - Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (C vs P; A vs R)

Abb. 21 zeigt die Narkosezeit, in welcher Herzfrequenzanstiege über 40% der Baselinewerte in den vier Hauptgruppen (C, P, A und R) stattfanden. Die Clonidingruppe befand sich 3,3%; die Placebogruppe 22,5% der Narkosezeit oberhalb dieser 40%-Grenze (\*p = 0,0019).

Die mit Alfentanil behandelten Patienten zeigten ebenfalls deutlich höhere Herzfrequenzen in Bezug zu ihren Baselinewerten als die mit Remifentanil behandelten Patienten (\*\*p = 0,0231).

## Ergebnisse

Herzfrequenzabfälle unter 40% der Ausgangswerte wurden bei keinem Studienpatient beobachtet.

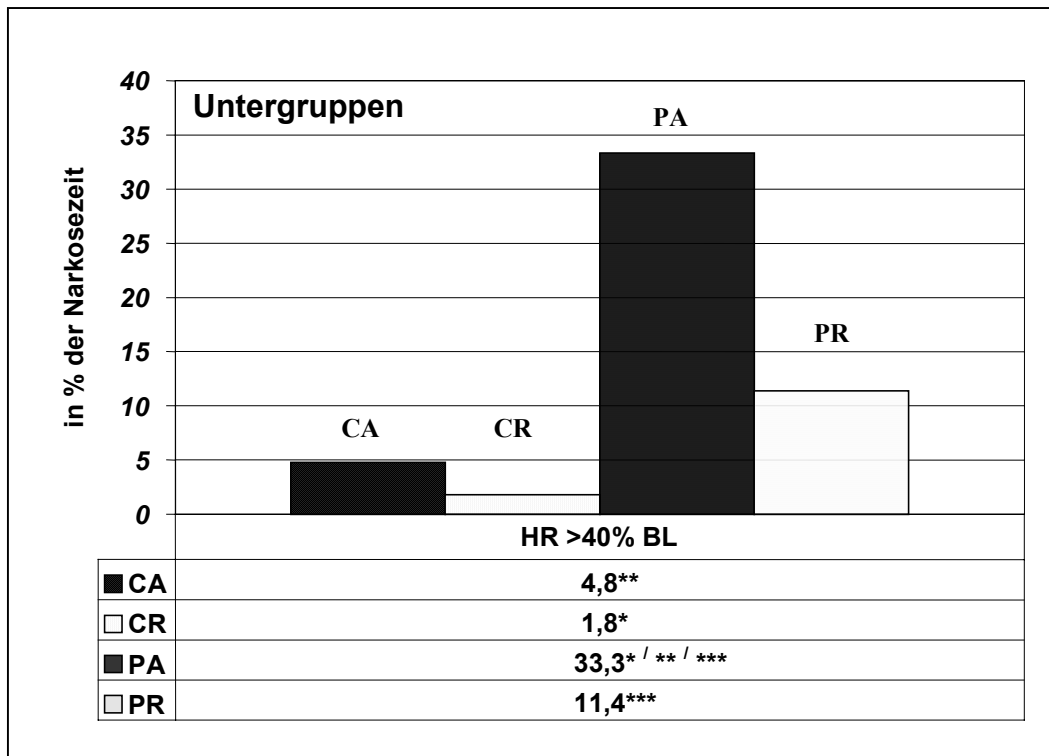


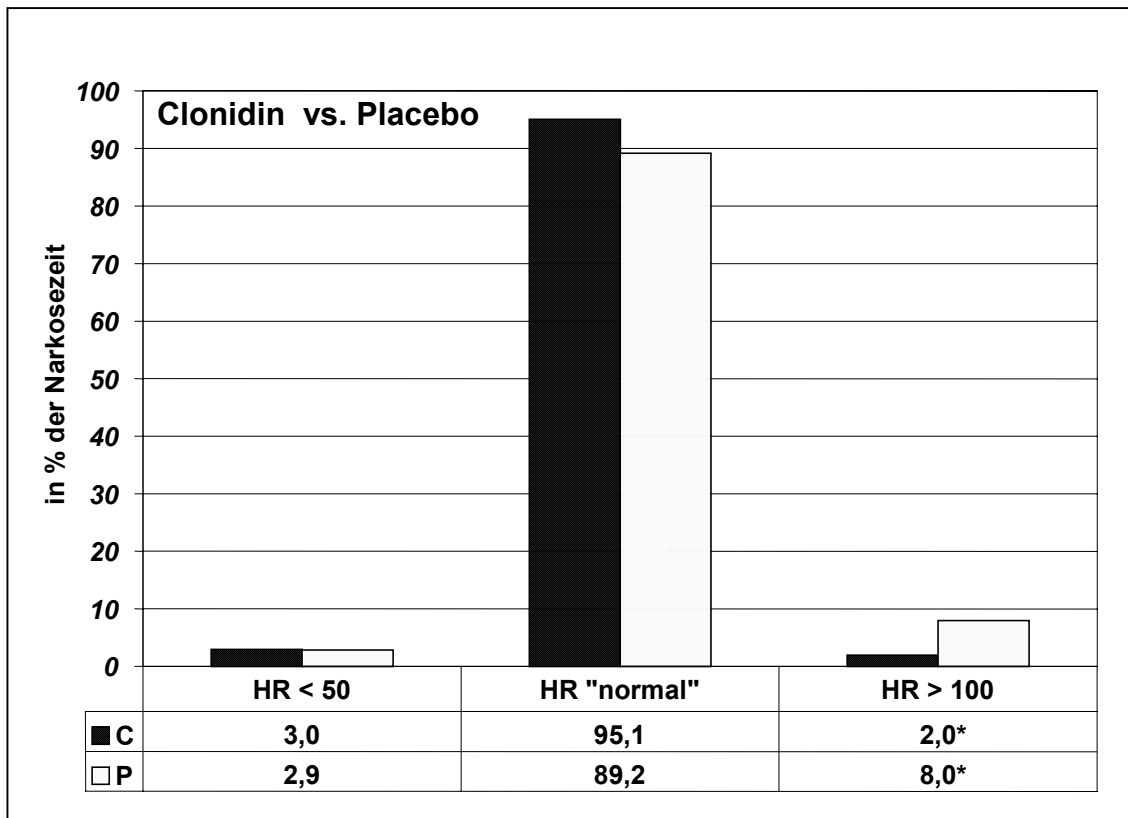
Abb. 22: Prozentualer Anteil der HR > 40% - Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (Untergruppenvergleich)

Beim Vergleich der Untergruppen (Abb. 22) liegt die PA-Gruppe mehr als ein Drittel der Narkosezeit über 40% bezogen auf die Ausgangswerte. Es ergeben sich die größten Unterschiede zur CR-Gruppe, aber auch noch bei der adjuvanten Gabe von Clonidin (CA vs. PA) finden sich signifikante Unterschiede.

### Signifikante Ergebnisse:

*p = 0,0002	HR > 40% bez. BL1-Wert	PA > CR
** p = 0,0011	HR > 40% bez. BL1-Wert	PA > CA
***p = 0,0073	HR > 40% bez. BL1-Wert	PA > PR





◆ **Absolute Herzfrequenzanstiege und -abfälle**

Abb. 23: Prozentualer Anteil der HR-Werte < 50 und > 100 / min an der gesamten Narkosezeit (C vs. P)

Es gibt keine Unterschiede zwischen der Clonidin- und der Placebogruppen bei Herzfrequenzen unter  $50 \text{ min}^{-1}$ . bezogen auf den gesamten Narkosezeitraum. Signifikante Unterschiede fanden wir bei der Betrachtung von Herzfrequenzen über  $100 \text{ min}^{-1}$  (Abb. 23).

**Signifikante Ergebnisse:**

\*p = 0,049      HR > 100 / min      P > C

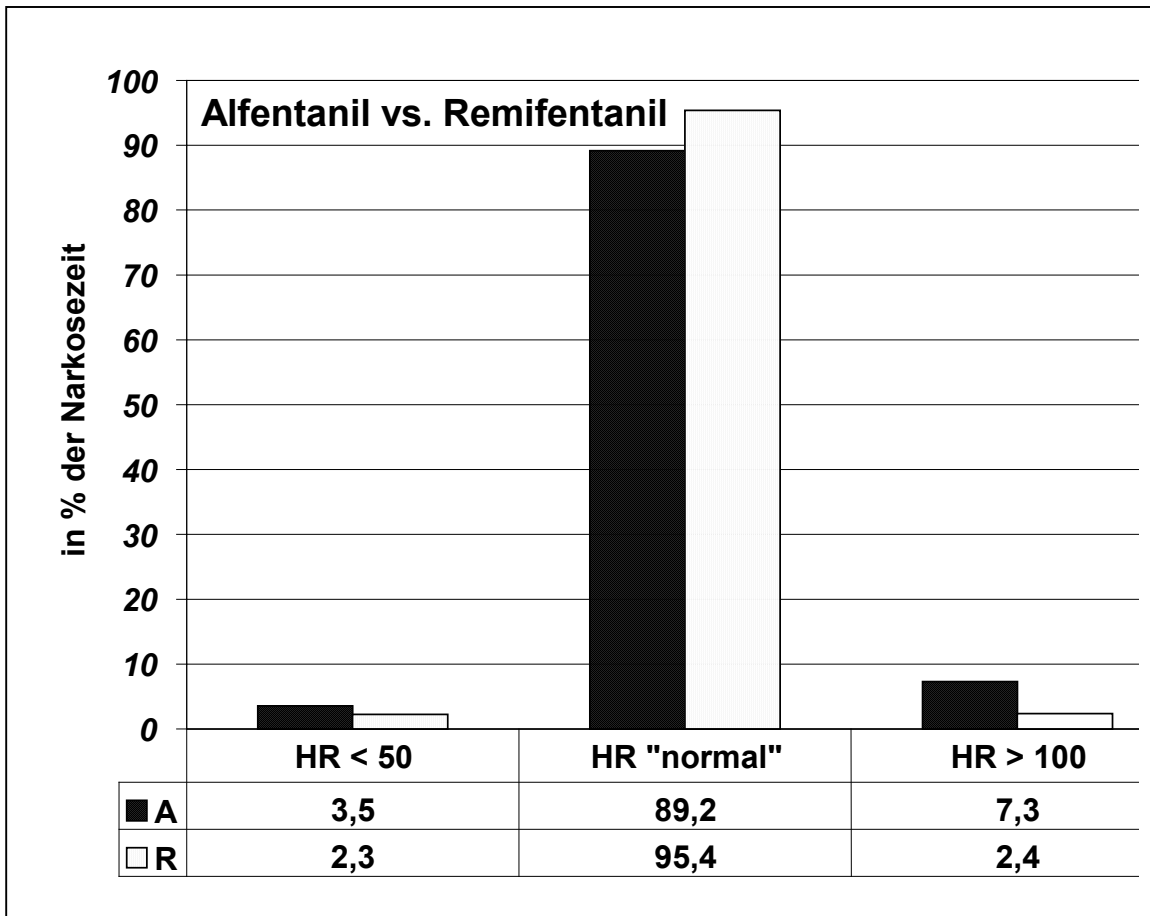


Abb. 24: Prozentualer Anteil der HR-Werte < 50 und > 100 / min an der gesamten Narkosezeit (A vs. R)

Die Remifentanilpatienten lagen 95,4% der Narkosezeit mit der Herzfrequenz zwischen 50 und 100 min<sup>-1</sup>. Die Alfentanilpatienten nur 89,2%. Herzfrequenzanstiege über 100 min<sup>-1</sup> waren in der Alfentanilgruppe häufiger. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

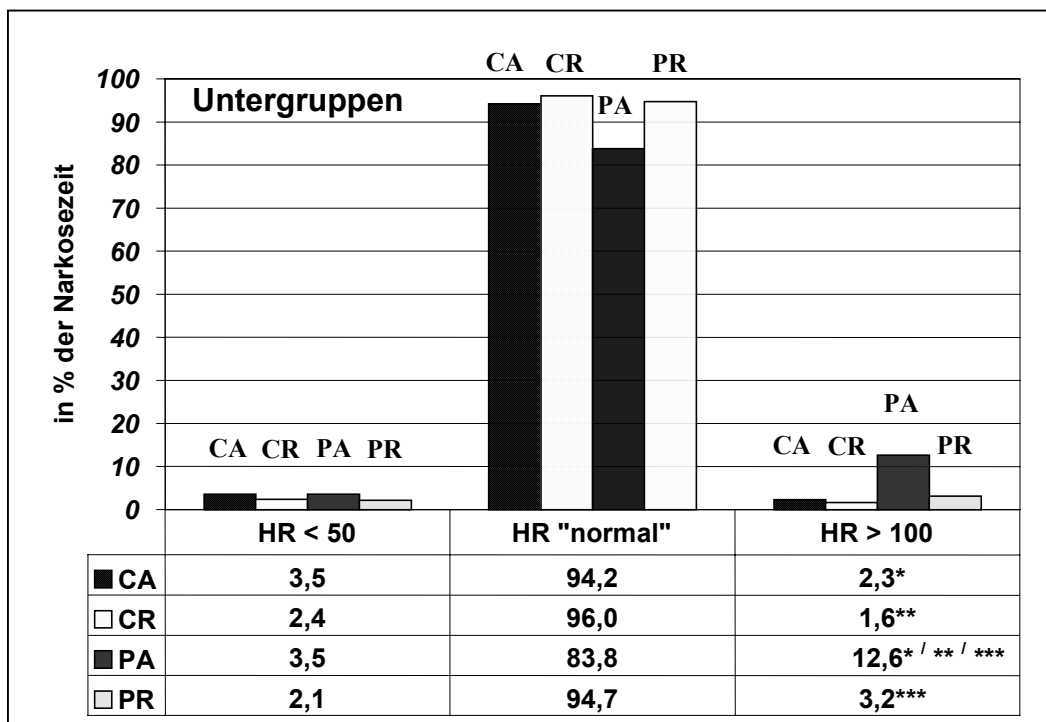


Abb. 25: Prozentualer Anteil der HR-Werte < 50 und > 100 / min an der gesamten Narkosezeit (Untergruppenvergleich)

Bei der statistischen Auswertung der Untergruppen bezüglich Herzfrequenzen <50 min<sup>-1</sup> fanden wir keine signifikanten Unterschiede.

Die Patienten der PA-Gruppe wiesen auf den gesamten Narkosezeitraum bezogen den größten Zeitanteil mit Herzfrequenzen über 100 min<sup>-1</sup> auf. Tachykardie Phasen waren in der CR-Gruppe am seltensten.

#### Signifikante Ergebnisse:

*p = 0,014	HR > 100 / min	PA > CA
** p = 0,016	HR > 100 / min	PA > CR
***p = 0,033	HR > 100 / min	PA > PR

#### ◆ Kombinationen aus gemeinsamen Herzfrequenz- und Blutdruckänderungen

Bei den gemeinsamen Grenzwertüberschreitungen von Blutdruck und Herzfrequenz ergaben sich signifikante Wechselwirkungen zwischen den Hauptgruppen. Im folgenden werden daher nur die Untergruppen betrachtet.

## Ergebnisse

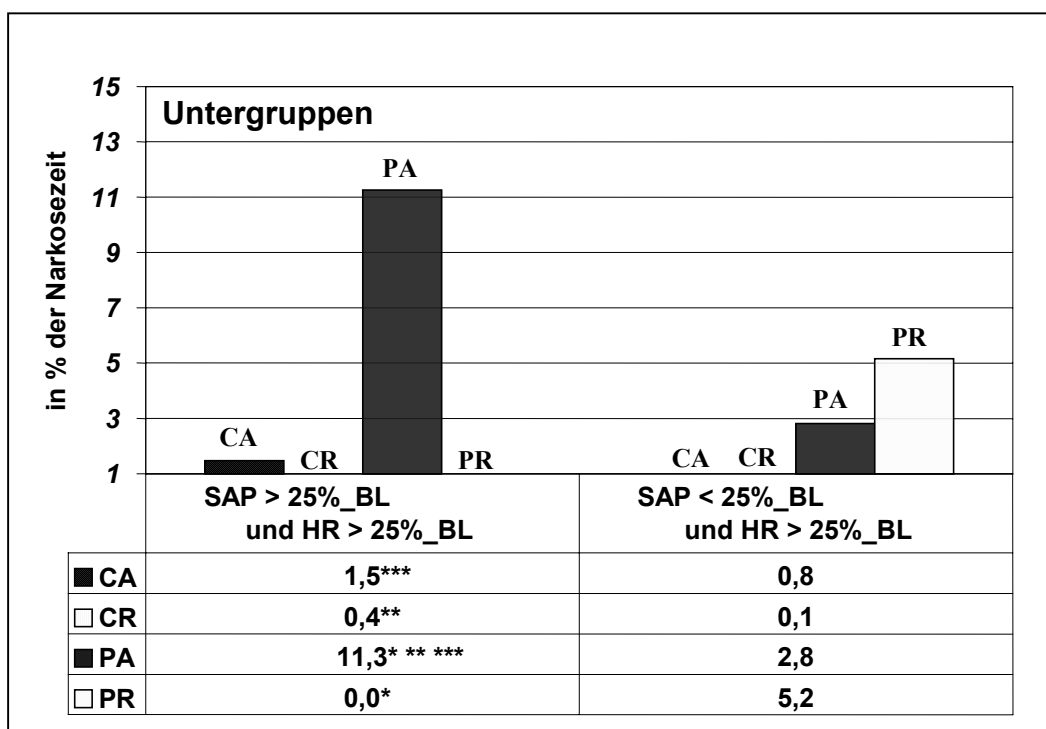


Abb. 26: Prozentualer Anteil an der Gesamtnarkosezeit von Phasen, in denen SAP und HR-Werte relative Grenzwertüberschreitungen zeigen (Unterguppenvergleich)

Phasen, in denen der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz gleichzeitig, im Sinne einer hämodynamischen Stressreaktion, erhöht waren (Abb. 26 links) kamen in der PA-Gruppe am häufigsten vor. Mit Remifentanyl behandelte Patienten zeigten diese hämodynamische Kombination nicht (PR) oder sehr selten (CR). Clonidin ist in der Lage die Dauer dieser hypertensiv-tachykarden Phasen signifikant zu reduzieren (CA < PA).

### Signifikante Ergebnisse:

*p < 0,0001	SAP > 25% von BL + HR > 25% von BL	PA > PR
**p < 0,0001	SAP > 25% von BL + HR > 25% von BL	PA > CR
***p < 0,0001	SAP > 25% von BL + HR > 25% von BL	PA > CA

Situationen bei denen der systolische Blutdruck erniedrigt, die Herzfrequenz dagegen erhöht war, kamen am häufigsten in der PR-Gruppe und am seltensten in der CR-Gruppe vor (Abb. 26 rechts). Die Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz.

### 3.5 Postoperative Phase

In diesem Kapitel werden die hämodynamischen und endokrinologischen Parameter, die in der frühen postoperativen Phase gemessen wurden dargestellt. Ferner sind die Ergebnisse der Urinkatecholamin-Bestimmungen und die Auswertungsergebnisse der postoperativen Patientenbefragung beinhaltet.

#### 3.5.1 Hämodynamische Parameter im Aufwachraum

Ein Patient aus der CR Untergruppe fand wegen fehlender postoperativer hämodynamischer Aufzeichnung keinen Eingang in die Berechnungen.

##### ◆ *SAP-Verlauf in der frühen postoperativen Phase*

Abb. 27 zeigt den Verlauf des systolischen Blutdrucks in der frühen postoperativen Phase. Es sind die 4 Untergruppen zum Ausgangszeitpunkt (BL1), die Minima vor und Maxima nach Extubation (Daten in Tab. 20), sowie SAP-Werte 10, 20 und 30 Minuten nach Extubation abgebildet (Daten in Tab. 25).

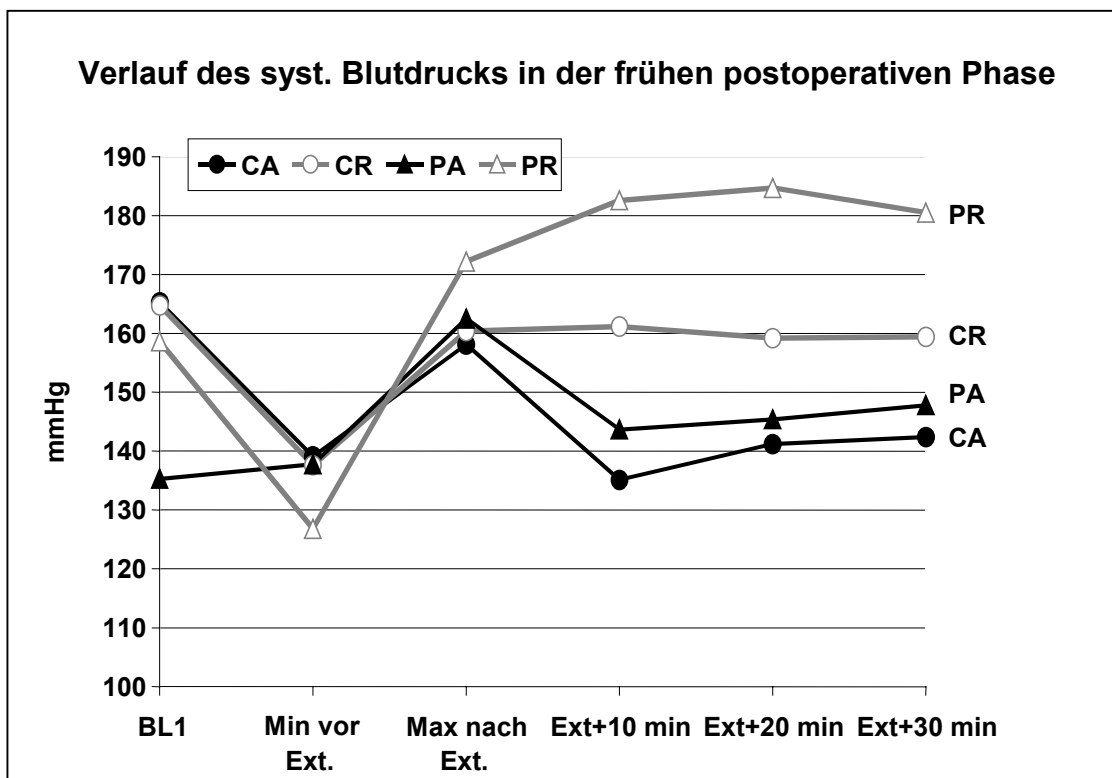


Abb. 27: SAP-Verlauf der 4 Untergruppen in der frühen postoperativen Phase (Mediane)

♦ **Systolischer Blutdruck im Aufwachraum**

	SAP BL1 (mmHg)	SAP AWR 10 (mmHg)	SAP AWR 20 (mmHg)	SAP AWR 30 (mmHg)
<b>C</b> (n=27)	<b>164,75</b> (109,6 – 218,7)	<b>147,96</b> (94,4 – 214,3)	<b>149,49</b> (95,6 – 212,8)	<b>154,6</b> (116,7 – 211,4)
<b>P</b> (n=28)	<b>148,25</b> (107,4 – 195,1)	<b>167,6</b> (122,4 – 234,6)	<b>166,00</b> (111,0 – 220,8)	<b>167,1</b> (110,6 – 202,8)
<b>A</b> (n=28)	<b>148,25</b> (107,4 – 218,7)	<b>136,59*</b> (94,4 – 214,3)	<b>142,86<sup>oo</sup></b> (95,6 – 212,8)	<b>145,2<sup>#</sup></b> (110,6 – 211,4)
<b>R</b> (n=27)	<b>161,45</b> (123,2 – 210,7)	<b>171,98*</b> (132,5 – 234,6)	<b>169,06<sup>oo</sup></b> (127,5 – 220,8)	<b>166,5<sup>#</sup></b> (127,0 – 202,8)
<b>CA</b> (n=14)	<b>165,3</b> (109,6 – 218,7)	<b>135,10**</b> (94,4 – 214,3)	<b>141,19<sup>ooo</sup></b> (95,6 – 212,8)	<b>142,4<sup>###</sup></b> (116,7 – 211,4)
<b>CR</b> (n=13)	<b>164,75</b> (123,6 – 210,7)	<b>161,18<sup>o</sup></b> (132,5 – 183,8)	<b>159,23</b> (127,5 – 199,8)	<b>159,4</b> (127,0 – 196,5)
<b>PA</b> (n=14)	<b>135,3</b> (107,4 – 195,1)	<b>143,74***</b> (122,4 – 176,3)	<b>145,43<sup>oooo</sup></b> (111,0 – 186,7)	<b>147,8<sup>##</sup></b> (110,6 – 181,6)
<b>PR</b> (n=14)	<b>158,65</b> (123,2 – 189,5)	<b>182,59** *** °</b> (141,7 – 234,6)	<b>184,66<sup>ooo oooo</sup></b> (141,3 – 220,8)	<b>180,5<sup>## ###</sup></b> (129,9 – 202,8)

Tab. 25: Systolischer Blutdruck 10, 20 und 30 min nach Extubation (Mediane mit Min und Max)

In Tab. 25 sind systolische Blutdruckwerte 10, 20 und 30 Minuten nach Extubation dargestellt. Die Remifentanyl-Gruppe hat signifikant höhere SAP-Werte, wobei dieser Unterschied bereits beim Beginn der Aufzeichnung (BL1) bestand. Die PR-Gruppe zeigte die höchsten Blutdruckwerte. Adjuvante Clonidingabe vermag den Blutdruck zu senken (PR > CR); dieser Unterschied ist jedoch nur bei der Auswertung 10 Minuten nach Extubation signifikant.

Die prozentualen SAP-Abweichungen zur Baseline 30 Minuten nach Extubation sind in Tab. 28 dargestellt.

**Signifikante Ergebnisse (SAP AWR 10):**

*p = 0,0011	SAP 10 min nach Ext	R > A
**p = 0,0003	SAP 10 min nach Ext	PR > CA
***p = 0,0018	SAP 10 min nach Ext	PR > PA
°p = 0,0338	SAP 10 min nach Ext	PR > CR

**Signifikante Ergebnisse (SAP AWR 20):**

°°p = 0,0022	SAP 20 min nach Ext	R > A
°°°p = 0,0013	SAP 20 min nach Ext	PR > CA
°°°°p = 0,0027	SAP 20 min nach Ext	PR > PA

**Signifikante Ergebnisse (SAP AWR 30):**

#p = 0,0113	SAP 30 min nach Ext	R > A
##p = 0,0106	SAP 30 min nach Ext	PR > PA
###p = 0,0186	SAP 30 min nach Ext	PR > CA

### ◆ Herzfrequenz-Verlauf in der frühen postoperativen Phase

Abb. 28 zeigt den Verlauf der Herzfrequenz in der frühen postoperativen Phase. Es sind die Mediane der 4 Untergruppen zum Ausgangszeitpunkt (BL1), die Minima vor und Maxima nach Extubation (Daten in Tab. 22), sowie SAP-Werte 10, 20 und 30 Minuten nach Extubation abgebildet (Daten in Tab. 26).

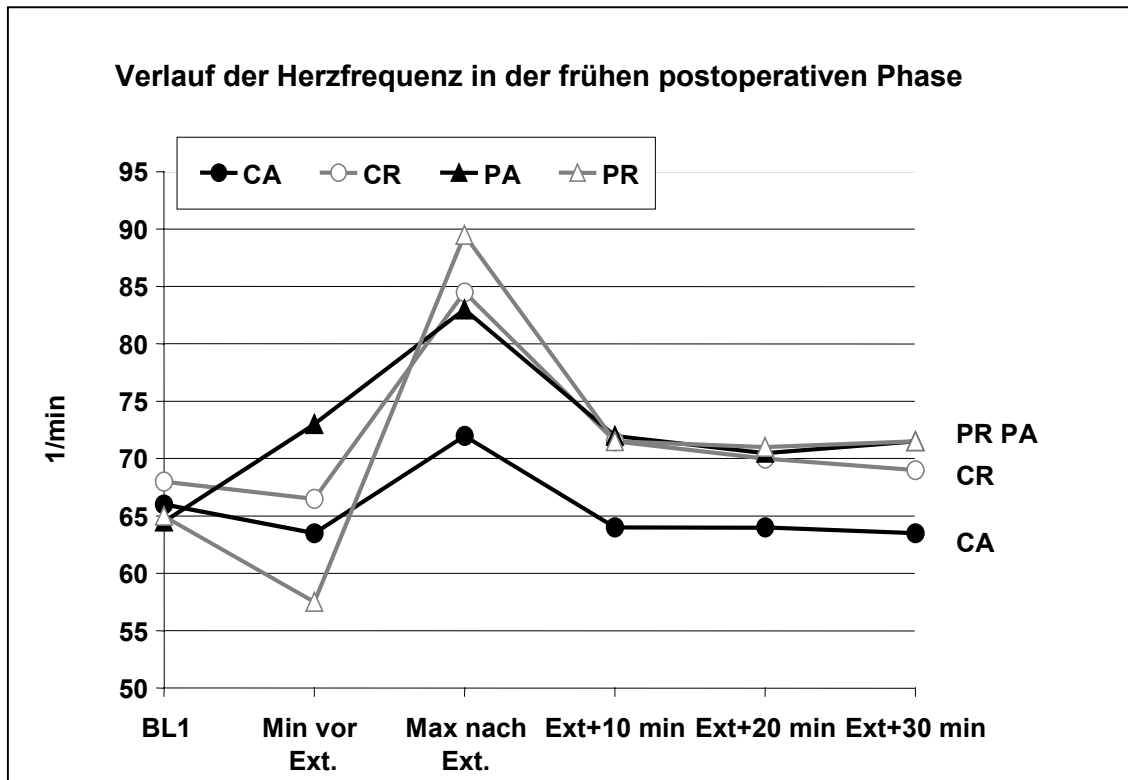


Abb. 28: HR-Verlauf der 4 Untergruppen in der frühen postoperativen Phase (Mediane)

In Abb. 28 wird die schlechte hämodynamische Abschirmung der PR-Gruppe während der Extubation durch den steilen Anstieg zwischen Minimum vor und Maximum nach Extubation deutlich. Die CA-Patienten sind zum Extubationszeitpunkt hämodynamisch am besten abgeschirmt und zeigen auch im frühen postoperativen Verlauf die größte Stabilität.



## ♦ Herzfrequenz im Aufwachraum

	HR BL1 (min <sup>-1</sup> )	HR AWR 10 (min <sup>-1</sup> )	HR AWR 20 (min <sup>-1</sup> )	HR AWR 30 (min <sup>-1</sup> )
<b>C</b> (n=27)	<b>66</b> (46 – 95)	<b>67</b> (47 – 98)	<b>66</b> (50 – 118)	<b>67</b> (50 – 104)
<b>P</b> (n=28)	<b>65</b> (48 – 83)	<b>72</b> (55 – 100)	<b>71</b> (55 – 113)	<b>71,5</b> (52 – 111)
<b>A</b> (n=28)	<b>65</b> (46 – 86)	<b>67°</b> (47 – 87)	<b>66<sup>#</sup></b> (50 – 85)	<b>67,5*</b> (50 – 85)
<b>R</b> (n=27)	<b>65</b> (55 – 95)	<b>71,5°</b> (57 – 100)	<b>71<sup>#</sup></b> (56 – 118)	<b>71*</b> (57 – 111)
<b>CA</b> (n=14)	<b>66</b> (46 – 86)	<b>64<sup>°° °°°</sup></b> (47 – 81)	<b>64<sup>## ###</sup></b> (50 – 85)	<b>63,5<sup>** ***</sup></b> (50 – 81)
<b>CR</b> (n=13)	<b>68</b> (55 – 95)	<b>71,5<sup>°°°</sup></b> (59 – 98)	<b>70<sup>##</sup></b> (58 – 118)	<b>69<sup>***</sup></b> (57 – 104)
<b>PA</b> (n=14)	<b>64,5</b> (48 – 81)	<b>72</b> (55 – 87)	<b>70,5</b> (55 – 85)	<b>71,5</b> (52 – 85)
<b>PR</b> (n=14)	<b>65</b> (58 – 83)	<b>71,5<sup>°°</sup></b> (57 – 100)	<b>71<sup>###</sup></b> (56 – 113)	<b>71,5<sup>**</sup></b> (57 – 111)

Tab. 26: Herzfrequenz 10, 20 und 30 min nach Extubation (Mediane mit Min und Max)

In Tab. 26 sind die Herzfrequenz-Mediane der Studiengruppen zehn, zwanzig und dreißig Minuten nach Extubation dargestellt. Die Remifentanil-Patienten haben im Aufwachraum signifikant höhere Herzfrequenzwerte. Die CA-Gruppe zeigt den stabilsten Herzfrequenzverlauf während der frühen postoperativen Phase.

**Signifikante Ergebnisse (HR AWR 10):**

°p = 0,0077

HR 10 min nach Ext

R &gt; A

°°p = 0,0055

HR 10 min nach Ext

PR &gt; CA

°°°p = 0,0111

HR 10 min nach Ext

CR &gt; CA

## Ergebnisse

### Signifikante Ergebnisse (HR AWR 20):

#p = 0,0073	HR 20 min nach Ext	R > A
##p = 0,0088	HR 20 min nach Ext	CR > CA
###p = 0,0399	HR 20 min nach Ext	PR > CA

### Signifikante Ergebnisse (HR AWR 30):

*p = 0,0332	HR 30 min nach Ext	R > A
**p = 0,0149	HR 30 min nach Ext	PR > CA
***p = 0,0227	HR 30 min nach Ext	CR > CA

### ◆ Relative SAP- und Herzfrequenzänderungen 30 Minuten nach Extubation in Bezug zur BL1

	SAP BL1 (mmHg)	SAP im AWR (± % zu BL1)	HR BL1 (min <sup>-1</sup> )	HR im AWR (± % zu BL1)
<b>C</b> (n=27)	<b>164,75</b> (109,6 – 218,7)	<b>-5,7%<sup>#</sup></b> (-30,2 – 39,0)	<b>66</b> (46 – 95)	<b>-4,1%<sup>#</sup></b> (-21,9 – 33,3)
<b>P</b> (n=28)	<b>148,25</b> (107,4 – 195,1)	<b>+12,7%<sup>#</sup></b> (-18,8 – 32,9)	<b>65</b> (48 – 83)	<b>+10,3%<sup>#</sup></b> (-25,6 – 77,1)
<b>A</b> (n=28)	<b>148,25</b> (107,4 – 218,7)	<b>+0,6%</b> (-30,2 – 32,9)	<b>65</b> (46 – 86)	<b>+1,0%</b> (-25,6 – 77,1)
<b>R</b> (n=27)	<b>161,45</b> (123,2 – 210,7)	<b>+6,8%</b> (-18,8 – 39,0)	<b>65</b> (55 – 95)	<b>+7,9%</b> (-16,9 – 73,4)
<b>CA</b> (n=14)	<b>165,3</b> (109,6 – 218,7)	<b>-7,8%<sup>##</sup></b> (-30,2 – 17,3)	<b>66</b> (46 – 86)	<b>-7,3%<sup>##</sup> ###</b> (-21,9 – 13,6)
<b>CR</b> (n=13)	<b>164,75</b> (123,6 – 210,7)	<b>-2,8%</b> (-16,1 – 39,0)	<b>68</b> (55 – 95)	<b>+3,4%</b> (-16,9 – 33,3)
<b>PA</b> (n=14)	<b>135,3</b> (107,4 – 195,1)	<b>+9,4%</b> (-6,9 – 32,9)	<b>64,5</b> (48 – 81)	<b>+7,9%<sup>##</sup></b> (-25,6 – 77,1)
<b>PR</b> (n=14)	<b>158,65</b> (123,2 – 189,5)	<b>+15,9%<sup>##</sup></b> (-18,8 – 26,7)	<b>65</b> (58 – 83)	<b>+12,2%<sup>###</sup></b> (-15,8 – 73,4)

Tab. 27: Relative SAP- und HR-Änderungen 30 Min nach Extubation in % BL1 (Mediane mit Min und Max)

Bei der Auswertung des systolischen Blutdrucks, bezogen auf die Baseline, wurden die Werte vor der statistischen Berechnung wegen fehlender Normalverteilung logarithmiert. Die Placebopatienten lagen 12,7% über ihren Ausgangswerten während die Clonidinpatienten 30 Minuten nach Extubation noch 5,7% darunter lagen. Remifentanil-Patienten hatten höhere Blutdruckwerte. Signifikante Unterschiede ergaben sich erst in den Untergruppen. Die PR-Gruppe lag 15,9% über ihren Baselinewerten. Somit ergab sich nicht nur ein signifikanter Unterschied zur CA-, sondern auch zur CR-Gruppe. Clonidin ist auch bei den mit Alfentanil behandelten Patienten in der Lage den Blutdruck 30 Minuten nach Extubation zu senken und die in der Diskussion näher betrachtete Sympathikoadrenerge Reaktion zu dämpfen.

#p = 0,0003	SAP 30 min nach Ext in % zu BL1	P > C
##p = 0,0002	SAP 30 min nach Ext in % zu BL1	PR > CA
###p = 0,0012	SAP 30 min nach Ext in % zu BL1	PA > CA
°p = 0,0413	SAP 30 min nach Ext in % zu BL1	PR > CR

Auch bei der Auswertung der Herzfrequenz, bezogen auf die Baseline, wurden die Werte vor der statistischen Berechnung wegen fehlender Normalverteilung logarithmiert. Die Placebogruppe lag mit der Herzfrequenz 10,3% über ihren Ausgangswerten; die Clonidingruppe 4,1% darunter. Auch in den Untergruppen zeigte sich, dass adjuvante Clonidingabe die Herzfrequenz in der frühen postoperativen Phase reduziert. Signifikante Unterschiede ergaben sich jedoch nur beim Vergleich CA vs. PA; der Unterschied CR vs. PR war hier nicht signifikant, zeigt aber dass Clonidin in der Lage ist bei mit Remifentanil behandelten Patienten die Herzfrequenz im Aufwachraum geringer zu halten.

#### Signifikante Ergebnisse:

#p = 0,0150	HR 30 min nach Ext in % zu BL1	C < P
##p = 0,0046	HR 30 min nach Ext in % zu BL1	CA < PA
###p = 0,0195	HR 30 min nach Ext in % zu BL1	CA < PR

### 3.5.2 Plasmakonzentration von Noradrenalin im Aufwachraum

Je ein Studienteilnehmer aus den Gruppen CA, CR und PR musste wegen Fehlbestimmungen (Störpeaks) aus der Wertung genommen werden.

	NA BL1 (pmol/l)	NA im AWR (pmol/l)	NA im AWR (± % von BL1)
<b>C</b> (n=26)	<b>649</b> (59 – 2065)	<b>354*</b> (59 – 1180)	<b>-57,7%</b> (-95,7 – 1200)
<b>P</b> (n=27)	<b>767</b> (59 – 2596)	<b>1003*</b> (59 – 2360)	<b>+14,3%</b> (-90 – 1500)
<b>A</b> (n=27)	<b>767</b> (59 – 2596)	<b>531</b> (59 – 1888)	<b>-33,3%</b> (-90,9 – 1500)
<b>R</b> (n=26)	<b>649</b> (59 – 2419)	<b>708</b> (59 – 2360)	<b>-6,2%</b> (-95,7 – 1200)
<b>CA</b> (n=13)	<b>767</b> (59 – 2065)	<b>354**</b> (59 – 885)	<b>-50,0%</b> (-90,9 – 700)
<b>CR</b> (n=13)	<b>649</b> (59 – 1652)	<b>295***</b> (59 – 1180)	<b>-73,1%</b> (-95,7 – 1200)
<b>PA</b> (n=14)	<b>708</b> (295 – 2596)	<b>914,5</b> (59 – 1888)	<b>-10,3%</b> (-90 – 1500)
<b>PR</b> (n=13)	<b>944</b> (295 – 2419)	<b>1298** ***</b> (295 – 2360)	<b>+60%</b> (-87,8 – 466,7)

Tab. 28: Absolute und relative Plasmakonzentration von Noradrenalin 30 min nach Extubation (Mediane mit Min und Max)

Bei der letzten Katecholaminbestimmung 30 Minuten nach Extubation wurden in den Placebogruppen die höchsten NA-Plasmakonzentrationen gemessen. Die CA-Gruppe hatte signifikant geringere Noradrenalinkonzentrationen als die PR- und CR-Gruppe

#### Signifikante Ergebnisse:

\*p < 0,0001      Noradrenalinkonzentration 30 min nach Ext      P > C

\*\* p < 0,0001      Noradrenalinkonzentration 30 min nach Ext      PR > CA

\*\*\*  $p < 0,0001$  NoradrenalinKonzentration 30 min nach Ext PR > CR

Die Clonidinpatienten verzeichneten bezogen auf die Ausgangswerte einen Abfall um 57,7%. Die Placebopatienten sind um 14,3% angestiegen.

### 3.5.3 Urinkatecholamine

Alle Patienten wurden eine halbe Stunde vor Abruf in den OP aufgefordert, die Blase zu entleeren. Der erste postoperativ gelassene Spontanurin wurde mit 3 ml 25%-Salzsäure in einem Sammeluringefäß versetzt. Urinvolumen und Sammelzeit wurden dokumentiert und eine 10ml-Urinprobe in Eiswasser gekühlt zur HPLC-Katecholaminbestimmung ins Zentrallabor der Medizinischen Klinik Tübingen transportiert.

#### ◆ *Urinsammelzeit, Urinmenge und Urinproduktion*

In Tab. 29 sind die Urinmenge und der Sammelzeitraum sowie die errechnete Urinproduktion in ml/h dargestellt.

	Sammelzeit min	Urinmenge ml	Urinproduktion ml/h
<b>C (n=28)</b>	<b>268,6 ±80,2</b>	<b>409,6 ±203,8</b>	<b>97,4 ±54,9</b>
<b>P (n=28)</b>	<b>300,5 ±102,6</b>	<b>396,4 ±234,7</b>	<b>83,5 ±49,9</b>
<b>A (n=28)</b>	<b>290,5 ±90,3</b>	<b>425,0 ±212,5</b>	<b>95,9 ±59,8</b>
<b>R (n=28)</b>	<b>278,6 ±96,2</b>	<b>381,1 ±224,8</b>	<b>84,9 ±44,4</b>
<b>CA (n=14)</b>	<b>275,0 ±69,5</b>	<b>450,0 ±228,9</b>	<b>104,3 ±61,5</b>
<b>CR (n=14)</b>	<b>262,1 ±91,9</b>	<b>369,3 ±174,2</b>	<b>90,4 ±48,8</b>
<b>PA (n=14)</b>	<b>306,1 ±107,6</b>	<b>400,0 ±200,2</b>	<b>87,5 ±59,0</b>
<b>PR (n=14)</b>	<b>295,0 ±27,0</b>	<b>392,9 ±272,6</b>	<b>79,4 ±40,5</b>

Tab. 29 Urinsammelzeit, Urinmenge, Urinproduktion (MW ± Std-Abweichung)

Aus der Sammelzeit ergibt sich, dass die Patienten der Clonidingrouppe im Mittel früher Wasserlassen mussten, als die Patienten der Placebogruppe. Genauso war die Urinmenge und die Urinproduktion bei den Clonidinpatienten im Mittel größer. Die höchste Urinproduktion fanden wir in der CA-Gruppe, die niedrigste

## Ergebnisse

in der PR-Gruppe. Keiner der berechneten Unterschiede erreichte jedoch statistische Signifikanz.

### ◆ *Katecholaminkonzentrationen im Urin*

	Noradrenalin (µg/l)	Adrenalin (µg/l)	Dopamin (µg/l)
<b>C (n=28)</b>	<b>12,1 ±12,4</b>	<b>2,6 ±2,9</b>	<b>82,2 ±61,7</b>
<b>P (n=28)</b>	<b>14,9 ±9,1</b>	<b>3,9 ±4,3</b>	<b>91,8 ±66,0</b>
<b>A (n=28)</b>	<b>10,1* ±6,9</b>	<b>2,5 ±2,4</b>	<b>71,1* ±37,6</b>
<b>R (n=28)</b>	<b>16,9* ±13,0</b>	<b>4,0 ±4,6</b>	<b>105,9* ±78,4</b>
<b>CA (n=14)</b>	<b>7,9** ±4,4</b>	<b>2,0* ±2,5</b>	<b>70,7 ±37,2</b>
<b>CR (n=14)</b>	<b>16,3** ±16,1</b>	<b>3,1 ±3,3</b>	<b>99,7 ±77,6</b>
<b>PA (n=14)</b>	<b>12,4 ±8,2</b>	<b>2,9 ±2,3</b>	<b>71,6 ±39,4</b>
<b>PR (n=14)</b>	<b>17,5** ±9,5</b>	<b>4,9* ±5,6</b>	<b>112,1 ±81,3</b>

Tab. 30: Urinkatecholaminkonzentrationen (MW ± Std-Abweichung)

Die Urinkatecholaminkonzentrationen waren in der Clonidingruppe niedriger als in der Placebogruppe. Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Beim Vergleich zwischen Alfentanil und Remifentanil wurden in der Alfentanilgruppe für Noradrenalin und Dopamin signifikant niedrigere Konzentrationen gefunden.

#### **Signifikante Ergebnisse für Noradrenalin:**

* p = 0,0178	NA - Urinkonzentration	R > A
**p = 0,018	NA - Urinkonzentration	PR > CA
***p = 0,0374	NA - Urinkonzentration	CR > CA

#### **Signifikante Ergebnisse für Dopamin:**

*p = 0,0391	DA – Urinkonzentration	R > A
-------------	------------------------	-------

#### **Signifikante Ergebnisse für Adrenalin:**

*p = 0,0391	DA – Urinkonzentration	CA > PR
-------------	------------------------	---------

### ◆ *Katecholamine im 24h-Urin*

#### Referenzbereiche:

Noradrenalin: 23 – 105 µg/24h

Adrenalin: 4 – 20 µg/24h

Dopamin: 190 – 450 µg/24h

	Noradrenalin µg / 24h	Adrenalin µg / 24h	Dopamin µg / 24h
<b>C (n=28)</b>	<b>29,49</b> ±39,01	<b>6,94</b> ±10,36	<b>192,07</b> ±187,41
<b>P (n=28)</b>	<b>25,38</b> ±13,42	<b>7,06</b> ±8,73	<b>159,62</b> ±100,05
<b>A (n=28)</b>	<b>20,15</b> ±13,14	<b>5,85</b> ±9,24	<b>150,32</b> ±102,65
<b>R (n=28)</b>	<b>34,72</b> ±37,8	<b>8,14</b> ±9,77	<b>201,37</b> ±183,82
<b>CA (n=14)</b>	<b>18,28</b> ±11,70	<b>6,36</b> ±11,89	<b>165,55</b> ±110,64
<b>CR (n=14)</b>	<b>40,70</b> ±52,48	<b>7,52</b> ±8,98	<b>218,59</b> ±243,29
<b>PA (n=14)</b>	<b>22,02</b> ±14,63	<b>5,35</b> ±5,95	<b>135,10</b> ±95,63
<b>PR (n=14)</b>	<b>28,74</b> ±11,67	<b>8,76</b> ±10,80	<b>184,14</b> ±101,74

Tab. 31: Urinkatecholaminkonzentrationen auf 24h berechnet (Mittelwerte ± Std-Abweichung)

Nach der Hochrechnung auf 24 Stunden konnten wir keine signifikanten Ergebnisse zwischen den Studiengruppen finden.

#### 3.5.4 Postoperative Patientenbefragung

Jedem Patienten wurden 30 Minuten nach Extubation mehrere Fragen zum Befinden, zur Zufriedenheit und zu eventuellen Schmerzen gestellt. Die Schmerzen wurden mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) 10, 20 und 30 Minuten nach Extubation erfragt. Keiner unserer Studienpatienten konnte sich an Ereignisse während der Narkose erinnern. Eine Kopie des Fragebogens ist im Anhang abgedruckt.

## Ergebnisse

### ◆ *Patientenzufriedenheit*

34 Patienten waren sehr zufrieden, 21 Patienten zeigten sich zufrieden, 1 Patient war weder zufrieden, noch unzufrieden. Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

### ◆ *postoperative Schmerzen und Analgesie*

Alle Patienten wurden 10, 20 und 30 Minuten nach der Extubation aufgefordert ihre eventuellen Schmerzen mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) zwischen 0 = keine Schmerzen bis 10 = maximal vorstellbare Schmerzen einzuschätzen. Jedem Patient wurde eine Analgesie angeboten. Insgesamt wurden 8 der Studienpatienten postoperativ mit Analgetika behandelt. Vier Patienten (1 CA, 1 PA und 2 PR-Patienten) erhielten 1500 mg Paracetamol rektal. Ein Patient der CR-Gruppe erhielt 2 g Metamizol i.v.. Zwei Patienten der PR-Gruppe bekamen Piritramid 7,5 mg i.v., davon hatte einer zuvor schon Paracetamol erhalten. Ein Patient der CA-Gruppe bekam nach einer halben Stunde im Aufwachraum ebenfalls 7,5 mg Piritramid i.v..

	VAS 1	VAS 2	VAS 3	postoperative Analgetikagabe
<b>C (n=28)</b>	<b>1,54 ± 1,99</b>	<b>1,61 ± 1,97</b>	<b>1,96 ± 2,05</b>	<b>3 / 28</b>
<b>P (n=28)</b>	<b>1,39 ± 2,01</b>	<b>1,64 ± 2,04</b>	<b>1,46 ± 1,80</b>	<b>5 / 28</b>
<b>A (n=28)</b>	<b>1,21 ± 1,77</b>	<b>1,25 ± 1,78</b>	<b>1,25 ± 1,80</b>	<b>3 / 28</b>
<b>R (n=28)</b>	<b>1,71 ± 2,18</b>	<b>2,00 ± 2,14</b>	<b>2,18 ± 1,96</b>	<b>5 / 28</b>
<b>CA (n=14)</b>	<b>1,36 ± 1,82</b>	<b>1,29 ± 1,77</b>	<b>1,43 ± 1,74</b>	<b>2 / 14</b>
<b>CR (n=14)</b>	<b>1,71 ± 2,20</b>	<b>1,93 ± 2,17</b>	<b>2,50 ± 2,25</b>	<b>1 / 14</b>
<b>PA (n=14)</b>	<b>1,07 ± 1,77</b>	<b>1,21 ± 1,85</b>	<b>1,07 ± 1,90</b>	<b>1 / 14</b>
<b>PR (n=14)</b>	<b>1,71 ± 2,23</b>	<b>2,07 ± 2,20</b>	<b>1,86 ± 1,66</b>	<b>4 / 14</b>

Tab. 32: Postoperative Schmerzen 10, 20 u. 30 min nach Extubation in Mittelwerten ± Std-Abweichungen / postoperative Analgetikabedarf



**◆ Postoperative Übelkeit und Erbrechen**

54 Patienten fühlten sich während der ersten postoperativen Stunde wohl und klagten über keine Übelkeit. 2 Patienten der CA-Gruppe gaben auf Befragen leichte Übelkeit an. Keiner der 56 Studienpatienten musste während seines Aufenthalts im OP-Bereich erbrechen.

**◆ Postoperative Befindlichkeit und Müdigkeit**

Auf die Frage nach dem Zeitpunkt des subjektiven Wohlfühlens antworteten 32 Patienten, dass sie sich direkt nach dem Aufwachen wohlfühlt hätten. 16 Patienten fühlten sich beim Eintreffen im Aufwachraum wohl. Bei 7 Patienten war zum Zeitpunkt der Befragung das subjektive Wohlempfinden wieder vorhanden; nur eine Patientin aus der PR-Gruppe fühlte sich auch 30 Minuten nach Extubation unwohl.

Über keinerlei Müdigkeit berichteten 29 Patienten (5 CA, 8 CR, 7 PA, 9 PR-Patienten). Noch bestehende Müdigkeit beim Eintreffen in den Aufwachraum gaben 7 Patienten auf Befragen an. 9 Patienten (4 CA- 0 CR-, 3 PA- und 2 PR-Patienten) meinten die Müdigkeit lasse langsam nach. Bei den restlichen 11 Studienpatienten bestand zum Befragungszeitpunkt immer noch eine sehr starke Müdigkeit (3 CA, 5 CR, 2 PA und 1PR-Patient).

**◆ Frage nach anderen Empfindungen**

Auf die Frage nach anderen Empfindungen, wie Frieren, Zittern, Angst oder Fröhlichkeit gaben 12 der 56 Studienpatienten Frieren und oder Zittern als „andere Empfindung“ an. Diese 12 Patienten verteilten sich wie folgt über die Studiengruppen: 1 CA, 2 CR, 2 PA und 6 PR-Patienten. Diese Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz.

Weitere Angaben zu anderen Empfindungen waren Ängstlichkeit / Unruhe bei 3 Patienten (1 CA, 1 PA und 1 PR-Patient). Ein CA-Patient gab ein starkes Durstgefühl an, ein CR-Patient gab bei dieser Frage „Fröhlichkeit“ an.

### 3.6 Narkosemittelverbrauch und Kostenanalyse

#### 3.6.1 Narkosemittelverbrauch

In der folgenden Tabelle ist der Narkosemittelverbrauch für Propofol, Remifentanyl und Alfentanil dargestellt. Wegen besserer Vergleichbarkeit, sind auch die Alfentanil-Bolusgaben in  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  angegeben.

	Propofol (mg/kg/h)	Remifentanyl ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	Alfentanil ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )
<b>C (n=28)</b>	<b>9,77</b> $\pm 2,73$	<b>0,33</b> $\pm 0,16$	<b>0,32*</b> $\pm 0,09$
<b>P (n=28)</b>	<b>10,78</b> $\pm 2,44$	<b>0,32</b> $\pm 0,10$	<b>0,54*</b> $\pm 0,27$
<b>A (n=28)</b>	<b>11,45*</b> $\pm 2,68$	-	-
<b>R (n=28)</b>	<b>9,09*</b> $\pm 1,96$	-	-
<b>CA (n=14)</b>	<b>11,14***</b> $\pm 2,84$	-	-
<b>CR (n=14)</b>	<b>8,40** , ***</b> $\pm 1,81$	-	-
<b>PA (n=14)</b>	<b>11,76** , #</b> $\pm 2,58$	-	-
<b>PR (n=14)</b>	<b>9,79#</b> $\pm 1,90$	-	-

Tab. 33: Narkosemittelverbrauch (Mittelwerte  $\pm$  Std-Abweichung)

Hinsichtlich des Propofolverbrauchs ergaben sich zwischen der Clonidin- und der Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede.

Die Remifentanylgruppe hatte einen signifikant niedrigeren Propofolverbrauch als die Alfentanilgruppe. In den Untergruppen wies die CR-Gruppe den geringsten Propofolverbrauch auf.

#### Signifikante Ergebnisse:

* $p = 0,0004$	Propofolverbrauch	R < A
** $p = 0,0003$	Propofolverbrauch	CR < PA
*** $p = 0,0029$	Propofolverbrauch	CR < CA
# $p = 0,0291$	Propofolverbrauch	PR < PA

Der Remifentanilverbrauch unterschied sich zwischen den Gruppen C und P nur geringfügig

Beim Alfentanilverbrauch ergaben sich wieder signifikante Unterschiede zwischen Clonidin- und Placebogruppe (\*p = 0,0071).

#### ◆ *Atropin- und Akrinorverbrauch*

Es soll der Verbrauch des Antihypotonikums Akrinor<sup>®</sup> und des Parasympatholytikums Atropin dargestellt werden.

	Akrinor ml	Atropin mg
<b>C (n=28)</b>	<b>0,31</b> ±0,32	<b>0,58*</b> ±0,39
<b>P (n=28)</b>	<b>0,31</b> ±0,43	<b>0,36*</b> ±0,28
<b>A (n=28)</b>	<b>0,29</b> ±0,38	<b>0,47</b> ±0,31
<b>R (n=28)</b>	<b>0,33</b> ±0,07	<b>0,46</b> ±0,40
<b>CA (n=14)</b>	<b>0,31</b> ±0,38	<b>0,55</b> ±0,28
<b>CR (n=14)</b>	<b>0,30</b> ±0,26	<b>0,61**</b> ±0,49
<b>PA (n=14)</b>	<b>0,27</b> ±0,39	<b>0,39</b> ±0,34
<b>PR (n=14)</b>	<b>0,36</b> ±0,48	<b>0,32**</b> ±0,23

Tab. 34: Akrinor- und Atropinverbrauch (Mittelwerte ±Std-Abweichung)

Signifikante Unterschiede ergaben sich nur beim Atropinverbrauch. Die Clonidinpatienten benötigten im Mittel über eine Ampulle (0,5 mg) Atropin. Die Placebopatienten bis zu einer Ampulle. Noch deutlicher sind diese Unterschiede zwischen der CR- und der PR-Gruppe.

#### **Signifikante Ergebnisse:**

\* p = 0,0179      Atropinverbrauch      C > P

\*\* p = 0,0338      Atropinverbrauch      CR > PR

## Ergebnisse

### 3.6.2 Kostenanalyse

Abschließend soll noch eine Analyse der Narkosemittelkosten durchgeführt werden. In der Tab. 36 sind die Kosten pro Narkoseminute für alle vier Narkoseregime dargestellt. Als Berechnungsgrundlage dienten folgende Großhandelspreise (Einkaufspreis ohne Mehrwertsteuer) vom Dezember 2002:

	Handelsname und Menge	in € ohne MWST
<b>Clonidin</b>	Catapresan® 0,15mg	0,76 €
<b>Propofol</b>	Disoprivan® 1% 50ml + Applikator	11,89 €
<b>Remifentanil</b>	Ultiva® 2mg	12,05 €
<b>Alfentanil</b>	Rapifen® 1mg	1,32 €

Tab. 35: Großhandelspreise für Narkosemittel (Universitätsapotheke Tübingen)

In die Berechnung der Narkosemittel-Gesamtkosten sind nur die Ausgaben für Propofol und Opiat eingegangen. Der Verbrauch von Muskelrelaxantien, Antihypotonika, Vagolytika und Clonidin ist nicht berücksichtigt. Zu den Clonidinderivaten kommen daher noch entsprechende Fixkosten von 1,52 € pro Narkose (für durchschnittlich 2 Ampullen Clonidin) hinzu. In Tab. 36 sind anschaulich in der letzten Spalte auch die Gesamtkosten auf eine Stunde hochgerechnet dargestellt.

	Propofol (€ / min)	Remifent. (€ / min)	Alfentanil (€ / min)	Ges.kosten (€ / min)	Ges.kosten (€ / h)
<b>CA</b>	<b>0,31**</b> ±0,07	-	<b>0,03</b> ±0,008	<b>0,34<sup>#</sup></b> ±0,07	<b>20,27<sup>#</sup></b> ±4,34
<b>CR</b>	<b>0,25* ** ***</b> ±0,05	<b>0,14</b> ±0,07	-	<b>0,39</b> ±0,10	<b>23,40</b> ±6,17
<b>PA</b>	<b>0,32*</b> ±0,05	-	<b>0,05</b> ±0,024	<b>0,37<sup>##</sup></b> ±0,07	<b>22,16<sup>##</sup></b> ±3,96
<b>PR</b>	<b>0,29***</b> ±0,07	<b>0,15</b> ±0,05	-	<b>0,44<sup>###</sup></b> ±0,11	<b>26,48<sup>###</sup></b> ±6,52

Tab. 36: Narkosemittelkosten berechnet auf 1 Narkoseminute bzw 1 Stunde (MW ± Std)

Die Propofolkosten pro Narkoseminute waren in der CR-Gruppe am geringsten. Durch die im Vergleich zu Alfentanil höheren Kosten für Remifentanil in der CR bzw. PR Gruppe ergeben sich bei den Gesamtkosten pro Narkoseminute jedoch die höheren Ausgaben. Durch adjuvante Clonidingabe können diese höheren Kosten für Remifentanil ausgeglichen werden. Dieser Unterschied (PR vs. CR) ist jedoch nicht signifikant.

### **Signifikante Ergebnisse Propofolkosten / min:**

\*p = 0,0024      Propofolkosten pro Narkoseminute      PA > CR

\*\* p = 0,0097      Propofolkosten pro Narkoseminute      CA > CR

\*\*\* p = 0,0402      Propofolkosten pro Narkoseminute      PR > CR

### **Signifikante Ergebnisse Gesamtkosten pro min bzw. h:**

#p = 0,0035      Gesamtkosten pro min bzw. h      PR > CA

##p = 0,038      Gesamtkosten pro min bzw. h      PR > PA

# 4 Diskussion

Perioperative Stressabschirmung muss neben adäquater Analgesie, Schlaftiefe und guten Operationsbedingungen für den Chirurgen ein zentrales Ziel der Narkoseführung sein. Insbesondere bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren, wie den in der vorliegenden Arbeit untersuchten, trägt die Güte der Stressabschirmung maßgeblich zum postoperativen Outcome der Patienten bei. Seit den Arbeiten von Slogoff und Keats ist bekannt, dass die Ischämiehäufigkeit während koronarchirurgischer Eingriffe eng mit der postoperativen Myokardinfarkttrate korreliert (180). Quintin et al. haben nachgewiesen, dass durch den Einsatz von  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten die Morbidität und Mortalität bei koronarchirurgischen Patienten günstig beeinflusst werden kann (152). Für die reduzierte Ischämieinzidenz durch  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten können zwei Ursachen diskutiert werden:

Zum Einen sind perioperative Myokardischämien häufig mit hämodynamischen Veränderungen wie Tachykardie und Hypertension vergesellschaftet (110,182). Man kann davon ausgehen, dass sich das Risiko für das Auftreten von myokardialen Ischämien durch Tachykardien (Herzfrequenz  $> 100$  über mindestens 4 Minuten) verdoppelt (180). Tachykardie und Hypertension sind häufig Ausdruck adrenerger Stressreaktionen infolge chirurgischer Stimuli (92) und können durch den Einsatz von Clonidin reduziert werden (148,152). Zum Anderen sprechen tierexperimentelle Befunde dafür, dass  $\alpha_2$ -Adrenozeptoragonisten am Koronargefäßsystem antiischämisch wirksam sind (73,74,135).

Blutdruckabfälle scheinen für das Auftreten von Myokardischämien hingegen nach Slogoff und Keats eine untergeordnete Bedeutung zu haben (180,181). Andere Arbeiten konnten jedoch zeigen, dass auch anhaltende Hypotensionen und daraus resultierende koronare Minderperfusion das kardiale Outcome von Patienten verschlechtern und die Inzidenz von Myokardinfarkten erhöhen (98,103,144,154). Ebenso können Hypotensionen zu cerebralen Ischämien mit fatalen neurologischen Folgeschäden führen (47).

Ein wesentliches Ziel der Narkoseführung muss daher in der Verhinderung von hyperdynamen Kreislaufsituationen liegen. Die Therapie von anhaltenden Blutdruckabfällen darf, um dieses Ziel zu erfüllen, hingegen nicht außer Acht gelassen werden.

Mikrolaryngoskopien und Panendoskopien sind aus anästhesiologischer Sicht jedoch seit langem bekannt für ihre oft fulminanten Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen. Des Weiteren leiden diese Patienten häufig unter Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems oder zeigen kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. Nikotinabusus, arterielle Hypertonie) (188).

Bereits 1987 wurden Narkosen bei Patienten mit arteriellem Hypertonus von einigen Autoren als „alpine anesthesia“ beschrieben (102). Der perioperative Blutdruckverlauf erinnert an eine Landschaft mit Bergen und Tälern, die auch bei den Auswertungen der vorliegenden Studie zu beobachten waren (siehe Abb. 29)

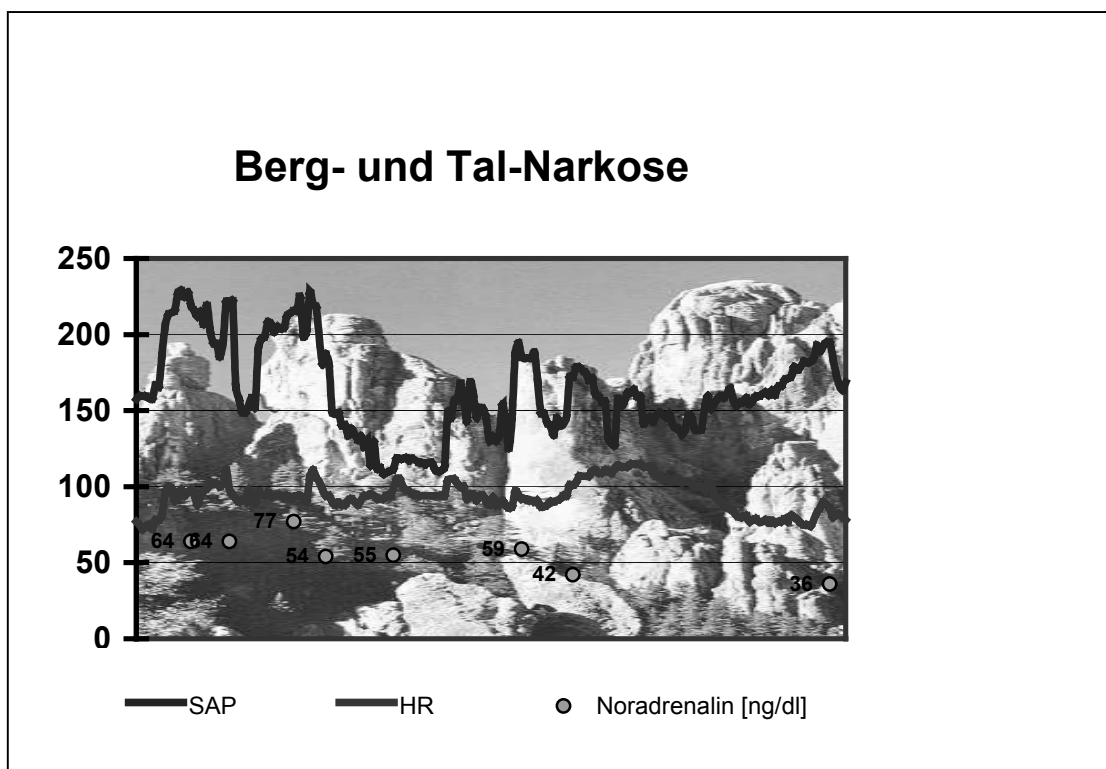


Abb. 29: „Berg und Talnarkose“ eines Studienpatienten

## Diskussion

---

In der vorliegenden Arbeit wurden 56 Patienten (ASA I-III), die sich einem mikrolaryngoskopischen Eingriff in der HNO unterziehen mussten untersucht. Es soll diskutiert werden, welches der vier untersuchten TIVA-Verfahren perioperativ die beste hämodynamische und endokrinologische Stressabschirmung für diese Eingriffe bietet. Dabei kommt dem Vergleich zwischen dem bisherigen anästhesiologischen Standardregime mit Propofol und Alfentanil und Verfahren mit dem neuen, ultrakurz wirksamen Remifentanil und/oder des  $\alpha$ 2-Adrenozeptor-Agonisten Clonidin eine besondere Bedeutung zu.

Des Weiteren sollen die postoperativ erhobenen Parameter Schmerzintensität, postoperative Übelkeit und Erbrechen, Shivering sowie die perioperativen Urinkatecholaminkonzentrationen unter dem Gesichtspunkt der eingesetzten Medikamente behandelt werden. Abschließend folgt noch eine kritische Auseinandersetzung mit dem Narkosemittelverbrauch und der durchgeführten Kostenanalyse.

### 4.1 Studiendesign und Narkoseregime

#### 4.1.1 Studiendesign

Das blockrandomisierte Studiendesign ermöglicht den direkten Vergleich zwischen Clonidin- und Placebogruppe, sowie zwischen Alfentanil- und Remifentanilgruppe. Ferner ist ein Vergleich der vier Untergruppen CA, CR, PA und PR möglich.

Durch die invasive arterielle Blutdruckmessung und die kontinuierliche Online-Aufzeichnung der hämodynamischen Parameter im 5-Sekunden-Intervall ist es bei der zu Grunde liegenden Studie möglich, auch nur kurzdauernde Blutdruck- und Herzfrequenzamplituden verlässlich zu erfassen. Vor allem während der Intubation und kurzen, aber reizintensiven chirurgischen Stimulationen konnten wir Blutdruckspitzen messen, die bei der nicht-invasiven Druckmessung nicht aufgefallen wären.



#### 4.1.2 Narkoseregime (Dosisfindung und Applikationsart)

##### ◆ *Clonidin:*

Clonidin wird zumeist peroral in Dosen von 2 bis 8 µg/kgKG verabreicht. Bei der Clonidindosisfindung und Applikationsart wurde auf Veröffentlichungen von Kulka und Tryba zurückgegriffen (92). Sie empfehlen eine Clonidinkurzinfusion über 15 Minuten vor der Narkoseeinleitung, um die Vorteile der vegetativen Dämpfung von Clonidin am besten zu nutzen. Eine Dosis von 4 µg/kgKG i.v. wird als ausreichend bezüglich der sedierenden und Narkosemittelverbrauch senkenden Eigenschaften angesehen. Dosissteigerungen auf 6 µg/kgKG führen diesbezüglich zu keiner wesentlichen Wirkungszunahme, jedoch wird die Nebenwirkungsrate größer.

##### ◆ *Remifentanil*

Die Remifentanildosierung richtete sich nach der Gruppenzugehörigkeit. Mit dem Wissen, dass Clonidin in der Lage ist den Opiatverbrauch zu reduzieren (52), wurde in den beiden Clonidingroupen die Einleitungs-dosis auf 0,75 µg/kg/min reduziert. Nach Veröffentlichungen von Minto 1997 und Glass 1999 zeigen ältere Menschen eine erhöhte Sensitivität auf Remifentanil. Die Autoren empfehlen eine Dosisreduktion um 50% bei Patienten über 65 Jahre (55,128), die auch in der vorliegenden Studie durchgeführt wurde. Es ergeben sich somit vier verschiedene Einleitungs-dosierungen von Remifentanil (siehe Tab. 2).

##### ◆ *Alfentanil*

Alfentanil wurde in intermittierenden Einzeldosen verabreicht. Die Alfentanil Bolusgabe kann gegenüber der kontinuierlichen Infusion vorteilhaft sein, da höhere Spitzenkonzentrationen am Wirkort („Effect-site-concentrations“) erzielt werden (177). Die Einleitungs-dosierung liegt entsprechend dem „standard practice“ bei 14 µg/kgKG in der PA-Gruppe. Es wurde ebenso wie in der Remifentanilgruppe eine Dosisreduktion bei adjuvanter Clonidingabe auf 10 µg/kgKG durchgeführt. Kirby et al untersuchten die Auswirkungen verschiedener Alfentanil-Bolusgaben zur Intubation bei älteren Patienten. Sie fanden 10 µg/kgKG als ideale Dosis, um die kardiovaskuläre Stressantwort auf Intubationsreiz zu un-

## Diskussion

---

terdrücken und kardiovaskuläre Depression nach der Intubation zu minimieren (89). Auch Crawford und Kollegen empfehlen eine Alfentanil-Bolusgabe von 10 µg/kgKG, wenn eine „kreislaufneutrale“ Einleitung gewünscht ist (23). Vor kurzem konnten Maguire und Kollegen an 40 Patienten mit behandelter arterieller Hypertonie zeigen, dass 10 µg/kgKG Alfentanil als Bolus gefolgt von einer Kochsalzinfusion die hämodynamische Reaktion auf Intubation gleichermaßen kontrolliert, wie 0,5 µg/kgKG Alfentanil gefolgt von 0,1 µg/kg/min Infusion (106). Wir können somit davon ausgehen, dass auch durch die reduzierte Alfentanildosis in der Clonidingruppe eine ausreichende Stressabschirmung vorhanden war.

Klemola und Kollegen wählten weit höhere Alfentanildosierungen und verzichteten auf den Einsatz von Muskelrelaxantien zur Intubation. Nach ihren Ergebnissen kann mit Alfentanil 30 µg/kgKG + Propofol 2,5 mg/kgKG die kardiovaskuläre Antwort auf Intubationsreiz vollkommen unterdrückt werden, ohne dass es zu einem bedeutenden Blutdruck- oder Herzfrequenzabfall kommt (90). Diese Aussage kann nach Betrachten unserer Ergebnisse nur schwer nachvollzogen werden. Wie in den Narkoseverläufen im Anhang zu sehen, ist bei fast allen Patienten der PA-Gruppe (14 µg/kgKG Alfentanil + vergleichbare Dosis Propofol) ein deutlicher Blutdruckabfall nach Narkoseeinleitung aufgetreten. Dass die Autoren keine bedeutenden Herzfrequenz- und Blutdruckabfälle bei ihrer höheren Alfentanildosis feststellen konnten, mag an dem Fehlen einer invasiven Blutdruckmessung und an Unterschieden im untersuchten Patientengut liegen.

### ◆ *Atropin*

Auf eine prophylaktische Gabe von Anticholinergika wurde in der vorliegenden Arbeit trotz Berichten über schwere Bradykardien nach Remifentanilinfusion verzichtet (30,194). Bei Herzfrequenzabfällen erhielten die Studienpatienten Atropin-Einzeldosen nach klinischer Einschätzung des Anästhesisten.

### ◆ *Propofol mittels Target Controlled Infusion (TCI)*

1987 verglichen de Grood et al Propofol und Etomidate als Hypnotika bei Mikrolaryngoskopien. Sie fanden bessere Operationsbedingungen und hämodyna-

misch stabilere Narkosen bei den mit Propofol behandelten Patienten (28). Bei der kontinuierlichen Propofolgabe im Rahmen der TIVA haben wir uns für eine „zielkonzentrationsgesteuerte“ Verabreichung von Propofol entschieden. Die Gründe lagen in der berichteten besseren Steuerbarkeit der Propofolspiegel, der bedienerfreundlicheren Anwendbarkeit durch den Anästhesisten (161) und der bis zu diesem Zeitpunkt nur wenig vorhandenen Studien über TCI-Infusionstechnik und Neuromonitoring (165). Ein weiteres Ziel der Studie war, die errechneten TCI-Werte mit den tatsächlichen Plasmaspiegeln zu vergleichen. Leider war eine Bestimmung der Propofolspiegel nicht möglich (siehe 2.5.1).

Kulka et al. bewiesen die Zunahme des hypnotischen Propofoleffekts nach Vorbehandlung mit 4 µg/kgKG Clonidin (93). Wir reduzierten daher die Propofol - Einleitungs-dosis von 6 µg/ml auf 4,5 µg/ml in den Clonidingruppen und untersuchten in einer parallel durchgeführten Studie ob sich die gemessene Schlaf-tiefe im EEG dadurch verändert (165).

## **4.2 Anästhesiezeiten**

### **4.2.1 Einleitungszeit**

Für die Dauer der Narkoseeinleitung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die zum Teil sehr langen Einleitungszeiten, von bis zu 18 Minuten, können durch schwierige Intubationsbedingungen bei diesen Patienten mit pathologischen Veränderungen im Pharynx- und / oder Larynxbereich erklärt werden. Wir konnten trotz der Propofol- und Opioidreduktion in der Clonidingruppe kürzere Narkoseeinleitungszeiten als bei der Placebogruppe feststellen. Die Intubation wurde in der Remifentanilgruppe im Mittel 5,01 min ( $\pm 1,28$ ) nach Start der Infusion und in der Alfentanilgruppe 5,35 min ( $\pm 1,69$ ) nach der Alfentanil-Bolusgabe durchgeführt.

### 4.2.2 Aufwachzeit

Die Aufwachzeiten sind, bedingt durch das eingesetzte Studienprotokoll, für alle untersuchten Gruppen im Vergleich mit anderen Arbeiten relativ lang. Hogue und Kollegen fanden bei TIVAs mit Propofol und Remifentanil in hoher oder niedriger Konzentration Aufwachzeiten zwischen 3 und 7 Minuten (76). In deren Studienprotokoll war jedoch eine Antagonisierung der neuromuskulären Blockade mit Neostigmin zehn Minuten vor Ende der Remifentanilinfusion vorgesehen. Des Weiteren wurde Naloxon verabreicht, wenn eine ausreichende Spontanatmung 5 Minuten nach Beendigung der Remifentanilinfusion nicht eintrat. Unsere Studienpatienten wurden weder mit Opiatantagonisten, noch mit Cholinergika behandelt. Die kontinuierliche Propofol- und Remifentanilinfusion wurde erst bei Beendigung der chirurgischen Maßnahmen abgestellt; außerdem wurden die Patienten nicht berührt, sondern lediglich angesprochen. Dieses zurückhaltende Vorgehen bei der Narkoseausleitung erklärt die wesentlich längeren Aufwachzeiten in der vorliegenden Arbeit. Wir konnten, wie erwartet, signifikante Unterschiede zwischen den beiden verwendeten Opioiden feststellen (im Median 12,8 min für Remifentanilpatienten vs. 16,8 min für Alfentanilpatienten).

Wie auch Zalunardo und Kollegen bereits beschrieben haben (211), konnten wir feststellen, dass eine präoperative Clonidingabe die Aufwachzeit bei mit Alfentanil behandelten Patienten nicht verlängert (PA~CA). Auch Grundmann et al stellten trotz des sedierenden Effektes von Clonidin bei intravenöser Verabreichung kurz vor Narkoseausleitung keine verlängerten Aufwachzeiten fest (63). In den beiden Remifentaniluntergruppen gab es in unserer Studie hingegen deutliche Unterschiede, die allerdings keine statistische Signifikanz erreichten. Durch die adjuvante Gabe von Clonidin stieg die Ausleitungszeit von im Mittel 10,5 Minuten (PR) auf 15,45 Minuten (CR), war aber immer noch kürzer als in den beiden Alfentaniluntergruppen.

## 4.3 Präoperative Phase

### 4.3.1 Ausgangswerte

In der präoperativen Phase wurden nach Etablierung der Messverfahren die Ausgangswerte (Baseline1) dokumentiert. Bei der Datenauswertung ergaben sich signifikante Blutdruckunterschiede zwischen der Clonidin- und Placebogruppe und der CA- und PA-Gruppe (Tab. 9). Bei der Blockrandomisierung wurde nicht auf eine gleichmäßige Verteilung von Hypertonikern auf die Studiengruppen geachtet. In einer retrospektiven Auswertung über vorbestehende Bluthochdruckkrankheit konnten wir folgerichtig in der PA-Gruppe mehr Hypertoniker finden als in der CA-Gruppe (Tab. 11). Durch die unterschiedlichen SAP-Ausgangswerte wird jedoch die Aussagekraft unserer Ergebnisse nicht vermindert. Bei der Auswertung wurden nicht nur absolute Blutdruck- und Herzfrequenzänderungen, sondern immer auch die relativen Veränderungen in Bezug zu den Ausgangswerten berechnet. Relative Blutdruckveränderungen sind im Narkoseverlauf klinisch relevanter als absolute Werte. Systolische Blutdruckwerte von z.B. 200 mmHg stellen für chronisch hypertensive Patienten zwar eine Gefährdung dar (z.B. Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas), sind aber für die Beurteilung der hämodynamischen Stressabschirmung schlechter geeignet als relative Blutdruckschwankungen mit dem präoperativen Ausgangswert als Referenzpunkt. Genauso sind Blutdruckabfälle bei Hypertonikern wegen früher einsetzender zerebraler und kardialer Minderperfusion (Bedarfhochdruck) kritischer zu bewerten als bei normotonen Patienten und damit relative Blutdruckabfälle klinisch relevanter als absolute.

### 4.3.2 Clonidinwirkung während der Infusion auf SAP und HR

Da Clonidin auch an periphere  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren bindet, können bei schneller Bolusinjektion erhebliche Blutdruckanstiege auftreten (132). In der vorliegenden Studie wurde Clonidin daher langsam als Kurzinfusion über 15 Minuten verabreicht. Trotzdem konnten wir übereinstimmend mit den Ergebnis-

## Diskussion

---

sen von Kulka und Kollegen (94) noch Blutdruckanstiege feststellen, die jedoch klinisch nicht relevant waren. Wir fanden maximale MAP-Anstiege von im Mittel 12 mmHg (Abb. 7), bei Kulka et al lagen diese MAP-Anstiege vergleichbar bei ungefähr 8 mmHg.

Auch Blutdruck- und Herzfrequenzabfälle sind während der Infusion von Clonidin beschrieben (139,211). Die Blutdruckabfälle sind in aller Regel Ausdruck einer zuvor nicht behandelten Hypovolämie (8). Alle Studienpatienten erhielten daher standardmäßig 10 – 15 ml/kgKG kristalloide Infusionslösungen vor der Verabreichung von Clonidin, um ein durch die Nüchternheit bedingtes präoperatives Flüssigkeitsdefizit auszugleichen. Bei drei der 28 Patienten wurde dennoch eine Intervention mit Akrinor® (Mischpräparat aus Cafedrin und Theodrenalin) wegen ausgeprägten Blutdruckabfällen nötig. Ein Patient erhielt 0,5 ml Atropin bei Herzfrequenzen < 45/min.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass die intravenöse Verabreichung von 4 µg/kgKG Clonidin nur unter kontrollierten Bedingungen, die eine ständige Herz-Kreislaufüberwachung und die Möglichkeit der medikamentösen Intervention gewährleisten zu empfehlen ist. Eine intravenöse Clonidingabe in der hier verwendeten Dosis als Prämedikation auf Normalstation kann aus Gründen der Patientensicherheit nicht empfohlen werden. Ist eine Prämedikation mit diesem  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten trotzdem erwünscht, sollte auf die als sicher beschriebene perorale Gabe zurückgegriffen werden (92).

### 4.3.3 Clonidinwirkung auf die Noradrenalin – Plasmakonzentration

Es ist bekannt, dass  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten die Plasmakatecholamin-konzentrationen senken (92,153). Auch wir konnten eine deutliche Reduktion der medianen Noradrenalinspiegel von 649 auf 236 pmol/l nach der intravenösen Gabe von Clonidin feststellen. Dies entspricht einer Abnahme um 63,64% (Tab. 10). Ähnliches konnte auch für den neueren  $\alpha_2$ -Rezeptor-Agonist Dexmedetomidin gezeigt werden (97). Erhöhte Plasmakatecholaminkonzentrationen zählen zu den wesentlichen pathophysiologischen Faktoren, die zu einer erhöhten Inzidenz von perioperativen Myokardischämien beitragen.

Im Gegensatz zu  $\beta$ -Blockern, die ihre antiischämische Wirkung direkt über eine Blockade adrenerger Rezeptoren am Myokard ausüben, reduzieren  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten die Katecholaminkonzentration über eine Wirkung auf zentralnervöse Strukturen, ohne einen direkten negativ-inotropen Effekt auszuüben (46). Es gilt somit erhöhte Plasmakatecholaminspiegel auch während der präoperativen Phase durch eine adäquate Prämedikation zu vermeiden. Wir konnten zeigen, dass Clonidin dazu sehr gut geeignet ist.

### **4.3.4 Einfluss von vorbekannter Bluthochdruckkrankheit**

Hypertoniker zeigen ausgeprägte Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen während der Narkoseeinleitung und Intubation (150) und sind in dieser Phase in besonderem Maße von myokardialen Ischämien bedroht (106). Es wurde eine zusätzliche retrospektive Auswertung bezüglich vorbekannter Bluthochdruckkrankheit bei unseren Studienpatienten und deren Verteilung über die Studiengruppen durchgeführt (Tab. 11). Wir konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen hinsichtlich der Verteilung der hypertensiven Patienten finden. Der Gesamtanteil der Hypertoniker liegt bei unseren Studienpatienten jedoch mit 51,8% deutlich über dem Durchschnitt in der Bundesrepublik (10 – 20%). Eine Differenzierung bei behandelter arterieller Hypertonie, bezüglich der verschiedenen Antihypertonika, wurde nicht durchgeführt. Nach einer Studie von Sear et al haben die verschiedenen Bluthochdruckmedikamente aber auch keinen Einfluss auf die hämodynamischen Reaktionen während der Narkoseeinleitung und Intubation. Sear und Kollegen fanden weder Unterschiede in der Blutdruckreaktion zwischen den mit 4 verschiedenen Antihypertensiva vorbehandelten Patienten, noch fanden sie Unterschiede zu nicht behandelten Hypertonikern. Herzfrequenzveränderungen während der Intubationsphase waren in der mit  $\beta$ -Rezeptorenblockern behandelten Gruppe allerdings signifikant seltener als in den übrigen Gruppen (171).

### 4.4 Intraoperative Phase

Um Aussagen über die Qualität der hämodynamischen Stressabschirmung zu treffen, haben wir sowohl eine ereignisbezogene Auswertung des Intubationsreizes, als auch eine kontinuierliche Auswertung über den gesamten Narkosezeitraum durchgeführt, um die diversen intraoperativen Stressreaktionen bei mikrolaryngoskopischen Eingriffen zu erfassen.

Bei der ereignisbezogenen Auswertung haben wir uns für die Intubation als standardisierten, gut untersuchten Stressreiz entschieden, der in der Literatur am häufigsten zur Beurteilung der Stressabschirmung herangezogen wird und bezüglich der Reliabilität ein guter Test für analgetische Effektivität ist (169).

Bei der kontinuierlichen Auswertung über den gesamten Narkosezeitraum wurden zum einen absolute Grenzwertüberschreitungen von systolischem Blutdruck und Herzfrequenz, sowie relative Grenzwertüberschreitungen in Bezug zu den individuellen Ausgangswerten (Baseline 1) berücksichtigt. Wir konnten damit darstellen, wie hoch der prozentuale Anteil von individuellen „normalen“ Blutdruck- und Herzfrequenzbereichen an der Gesamtnarkosezeit ist.

#### 4.4.1 Reaktion des systolischen Blutdruck (SAP) auf Intubation

##### ◆ *SAP Minima vor Intubation*

Alle Studiengruppen zeigten im Mittel einen deutlichen Blutdruckabfall während der Narkoseeinleitung (Tab. 13). Die minimalen SAP-Werte lagen im Median für alle Studienpatienten bei 99,2 mmHg (49,7 – 184,3). Die Blutdruckabfälle nach der Narkoseeinleitung werden entweder durch eine Verminderung der Nachlast (periphere Vasodilatation) (18), durch direkte negativ inotrope Wirkung am Myokard (198) oder einer Kombination der beiden Effekte (61,130) ausgelöst.

Die minimalen SAP-Werte vor Intubation waren in der PA-Gruppe mit 92,2 mmHg am niedrigsten; in der CA-Gruppe mit 114,4 mmHg am höchsten. Dass die minimalen SAP-Werte in der CA-Gruppe vor Intubation höher als die SAP-Werte in der PA-Gruppe sind, kann zum einen an der Reduktion der Alfentanil-



dosis von 14 auf 10 $\mu$ g/kgKG bei den Clonidinpatienten liegen, zum anderen an der Tatsache, dass die CA-Gruppe zwei Patienten mehr mit arteriellem Hypertonus beinhaltet als die PA-Gruppe. Ein Patient in der PR-Gruppe zeigte einen bedrohlichen behandlungsbedürftigen systolischen Blutdruckabfall auf 49,7 mmHg. Dieses Ereignis wird gesondert im Kapitel 4.6.2 „Blutdruckabfälle unter 80 mmHg“ diskutiert.

#### ◆ *SAP Maxima nach Intubation*

Signifikante Unterschiede fanden wir bei den Werten nach Intubation zwischen der Alfentanil und Remifentanilgruppe. Während bei Alfentanilgabe der maximale systolische Blutdruck nach Intubation im Median bei 167,6 mmHg lag, waren die Remifentanilpatienten hämodynamisch besser abgeschirmt. Ihre maximalen SAP-Werte nach Intubation betragen nur 148,0 mmHg (Tab. 13). Für diese deutlich bessere Stressabschirmung könnte unter anderem die relativ höhere Dosierung von Remifentanil verantwortlich sein. Das Standardregime unserer Klinik für Alfentanil mit 14 $\mu$ g/kgKG respektive 10 $\mu$ g/kgKG in der Clonidingruppe ist in Anbetracht der 20-fach (39) bis 40-fach (57) höheren Potenz von Remifentanil nicht ganz äquipotent. Es ist jedoch zu beachten, dass eine einfache Hochrechnung der applizierten Remifentanilmenge bis zur Intubation der schnellen Pharmakokinetik von Remifentanil nicht gerecht wird (HWZ 3-4 Minuten). Für einen korrekten Vergleich hinsichtlich äquipotenter Dosierungen müsste also eine aufwendige Berechnung der kontextsensitiven Wirkortkonzentration durchgeführt werden. Ein weiterer Faktor welcher es im Narkoseverlauf oft nicht erlaubt Alfentanil äquipotent mit Remifentanil zu dosieren, ist die zu erwartende verlängerte Erholungszeit und postoperative Atemdepression. Dies wurde von zahlreichen Arbeitsgruppen, zuletzt von Wüsten aus Münster beschrieben und nachgewiesen (5,65,106,147,169,210). Für unsere Studie stand der Vergleich des vormaligen Standardregimes (Alfentanil 14 $\mu$ g/kgKG) mit dem Einsatz von Remifentanil und oder Clonidin im Vordergrund. Eine Optimierung der Stressabschirmung durch höhere Alfentanildosen war nicht Ziel der Studie.

## Diskussion

---

Bei kliniküblicher Dosierung der beiden Opiode ist also die hämodynamische Abschirmung auf Laryngoskopie und Intubationsreiz von Remifentanil besser als von Alfentanil.

Die maximalen Druckerhöhungen bei Remifentanil/Propofolnarkosen auf den Intubationsreiz sind im Vergleich zu denen von Hogue und Kollegen ermittelten Werte in unserer Studie größer (PR-Gruppe: 146,5 mmHg). Hogue et al fanden einen maximalen Druckerhöhung nach Intubation auf im Mittel 125,2 mmHg ( $\pm 34,3$ ). Nach einer Remifentanil-Bolusgabe (1  $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ ) folgte in dieser Studie eine kontinuierliche Infusion mit einer Geschwindigkeit von 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Propofol wurde 3 Minuten nach dem Start der Remifentanilinfusion als Bolus zwischen 0,5 und 1 mg/kgKG verabreicht. Trat kein Bewusstseinsverlust auf, wurde alle 30 Sekunden ein weiterer Propofolbolus (20 mg/kgKG) gegeben (76). Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich des maximalen SAP-Anstiegs nach Intubation könnten in der unterschiedlichen Verabreichungsform (Remifentanil-Bolusgabe vs. kontinuierliche Infusion) begründet sein. Es könnten jedoch auch Unterschiede im behandelten Patientengut liegen. In unsere Studie fanden, wie schon erwähnt, überdurchschnittlich viele Patienten mit Hochdruckkrankheit Eingang. Diese Patienten sind im Vergleich zu Patienten ohne arterielle Hypertonie während der Narkoseeinleitung und Intubation häufiger durch Blutdruckerhöhungen und -abfälle gekennzeichnet (150).

### ◆ **Absolute Blutdruckerhöhungen auf Intubationsreiz**

Die Kombination aus Remifentanil und Clonidin scheint Blutdruckerhöhungen ( $\Delta\text{SAP}$ ) am effektivsten zu verhindern (Tab. 13). CR-Patienten zeigten im Median einen Blutdruckerhöhung von 22,8 mmHg, PA-Patienten hingegen 62,2 mmHg. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Schlussfolgerung von Pouttu und Kollegen und Thompson und Kollegen, die nachgewiesen haben, dass Clonidin bzw. Remifentanil die hämodynamische Stressantwort auf Intubationsreiz effektiv unterdrücken kann (148,194).

---

**◆ SAP-Verlauf während der Narkoseeinleitung und Intubation**

Betrachtet man die graphische Darstellung der Blutdruckverläufe während der Narkoseeinleitung und Intubation (Abb. 8) fällt auf, dass die SAP-Abfälle vor der Intubation in den Clonidingruppen moderater ausfallen. Blutdruckanstiege nach Intubation werden durch Remifentanil besser abgeschwächt als durch Alfentanil. Die Kombination aus Clonidin und Remifentanil bietet von den vier untersuchten TIVA-Verfahren die stabilste Blutdrucksituation während der Narkoseeinleitung und Intubation.

**◆ Relative SAP-Änderungen in Bezug zu den Ausgangswerten**

Bei den relativen Blutdruckabfällen vor Intubation (Tab. 14) fanden wir ähnliche Ergebnisse wie die von Ewalenko und Kollegen 1990 veröffentlichten. Sie untersuchten ebenfalls bei Patienten, die sich einem mikrolaryngoskopischen Eingriff unterziehen mussten, die Wirkung von Propofol allein (2mg/kgKG, dann Infusion bei 12-15 mg/kg/h) und Propofol mit Fentanyl-Zugabe (2 mg/kgKG + 1µg/kgKG Fentanyl + Propofolinfusion mit 6-9 mg/kg/h). Sie fanden signifikante MAP-Abfälle in beiden Gruppen (P – 26% und P+F –30,2%) (42). In unserer Placebogruppe sind die SAP-Werte zum Vergleich um 26,31% gesunken.

Auch bei den relativ zu den Ausgangswerten berechneten Maxima nach Intubation konnten wir feststellen, dass die mit Remifentanil behandelten Patienten prozentual unter ihren Baselinewerten lagen, während die mit Alfentanil behandelten durchweg anstiegen. Signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen der CR-Gruppe (- 11,07%) und der PA-Gruppe (+16,6%). Durch die adjuvante Gabe von Clonidin bei mit Alfentanil behandelten Patienten kann der prozentuale Anstieg deutlich verringert werden (CA-Gruppe: +3,55%). Die Ergebnisse stehen somit nicht im Einklang mit denen von Wright et al und Weindler et al, die fanden, dass Clonidin den Blutdruckanstieg auf Intubation nicht verhindern kann (205,209). Im Gegensatz zu unserer Studie verabreichten die Autoren jedoch Clonidin peroral in Dosierungen von 0,15 mg bzw. 0,3 mg. Bei beiden Studien handelte es sich um Nicht-Hypertoniker und Patienten mit ASA-Klassifizierung 1 und 2. Durch die Kombination von Clonidin (i.v.) mit potenten

kurzwirksamen Opioiden ist nach unseren Ergebnissen eine Reduktion der Blutdruckanstiege durchaus effektiv möglich.

### 4.4.2 Reaktion der Herzfrequenz (HR) auf Intubation

#### ◆ *HR Minima vor Intubation*

Im Mittel verzeichneten alle Studienpatienten während der Narkoseeinleitung einen Abfall der Herzfrequenz auf im Median  $56 \text{ min}^{-1}$  (36-94) (Tab. 16). In einer kürzlich durchgeführten Studie an Patienten, die sich ebenfalls mikrolaryngoskopischen Eingriffen unterziehen mussten, konnten Wüsten und Kollegen ähnliche Herzfrequenzabfälle feststellen. Im Unterschied zu unserer Arbeit verwendeten sie jedoch rechnerisch äquipotente Dosierungen von Remifentanil und Alfentanil (210). Bei einer Remifentanildosierung von  $1 \mu\text{g/kgKG}$  und anschließender Infusion von  $0,25 \mu\text{g/kg/min}$  fanden sie Herzfrequenzabfälle von  $8 \text{ min}^{-1}$  nach Narkoseeinleitung mit Propofol (im Vergleich zu  $8,5 \text{ min}^{-1}$  bei den von uns untersuchten PR-Patienten). In der Alfentanilgruppe ( $50 \mu\text{g/kgKG}$  und anschließender Infusion von  $1 \mu\text{g/kg/min}$ ) zeigten sich bei Wüsten et al Frequenzabfälle von  $14 \text{ min}^{-1}$  (in unserer Studie sind die vergleichbaren PA-Patienten ( $14 \mu\text{g/kgKG}$ ) im Median um  $9 \text{ min}^{-1}$  abgefallen).

Kurzfristige Herzfrequenzabfälle ohne gleichzeitige Hypotension sind jedoch im Gegensatz zu hyperdynamen Kreislaufreaktionen nicht mit einer erhöhten Inzidenz von myokardialen Ischämien vergesellschaftet (112,181). Kritische HR-Abfälle traten bei 2 Patienten während der Narkoseeinleitung und Intubation auf und werden im Kap. 4.6.4 „Herzfrequenzabfälle unter  $40 \text{ min}^{-1}$ “ ausführlich besprochen.

#### ◆ *HR Maxima nach Intubation*

Signifikante Unterschiede fanden wir bei den maximalen Herzfrequenzen nach Intubation (Tab. 16). Die maximale Herzfrequenz lag in der Alfentanil-Gruppe nach Intubation bei  $85,0 \text{ min}^{-1}$  und in der Remifentanil-Gruppe bei  $71,5 \text{ min}^{-1}$ . Noch deutlicher waren die Unterschiede zwischen der PA-Gruppe mit  $89,5 \text{ min}^{-1}$  und der CR-Gruppe mit  $71,4 \text{ min}^{-1}$ . Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Hogue und Kollegen, die bei einem Remifentanil / Propofol Einlei-

tungsschema (Dosierungen s.o.) eine maximale Herzfrequenz nach Intubation von im Mittel  $75,2 \text{ min}^{-1} \pm 20,4$  feststellten (76).

Auch Schüttler und Kollegen verglichen Alfentanil und Remifentanil bezüglich maximaler Herzfrequenzanstiege nach Intubation. Die Remifentanildosierungen entsprechen unserem Einleitungsschema, während Alfentanil mit  $25 \text{ µg/kgKG}$  und anschließender kontinuierlicher Infusion von  $1,0 \text{ µg/kg/min}$  bei längeren Eingriffen zur Einleitung wesentlich höher dosiert wurde. Propofol wurde in Dosierungen zwischen  $1\text{-}2 \text{ mg/kgKG}$  verabreicht, was einer geringeren Dosis als in der vorliegenden Arbeit verwendeten entspricht. Eine regelmäßige Gabe von Anticholinergika (Atropin:  $0,4\text{-}1,0 \text{ mg}$  oder Glykopyrrolat  $0,1\text{-}0,2 \text{ mg}$ ) zur Vermeidung von schweren Bradykardien war Teil des Studienprotokolls. In ihrer Remifentanil-Gruppe lagen die maximalen Herzfrequenzen nach Intubation im Mittel bei  $78 \text{ min}^{-1}$ , in der Alfentanilgruppe bei  $82 \text{ min}^{-1}$  (169) und stimmen gut mit den Ergebnissen unserer Remifentanilgruppe ohne Clonidin ( $PR = 77 \text{ min}^{-1}$ ) überein. In unserer PA-Gruppe ergeben sich durch die mit  $14 \text{ µg/kgKG}$  niedrigere Dosierung erwartungsgemäß höhere Herzfrequenzen ( $89,5 \text{ min}^{-1}$ ). Interessanterweise kann durch die adjuvante Gabe von Clonidin die Herzfrequenz trotz geringerer Alfentanildosis ( $10 \text{ µg/kgKG}$ ) auf ähnliche Werte (CA:  $82,5 \text{ min}^{-1}$ ), wie die von Schüttler und Kollegen angegebenen gesenkt werden.

Wir schließen, dass bei kurzdauernden Eingriffen wie den hier untersuchten, bei denen eine hochdosierte Alfentanilgabe wegen der potentiellen postoperativen Atemdepression nicht empfehlenswert ist, die adjuvante Clonidingabe einen ähnlichen guten Schutz vor Tachykardien auf Intubationsreiz bietet als eine hochdosierte Alfentanilgabe allein. Auch beim Gebrauch von Remifentanil kann durch die Kombination mit Clonidin der maximale Herzfrequenzanstieg auf Intubationsreiz weiter reduziert werden.

#### ◆ **Absolute Herzfrequenzanstiege auf Intubationsreiz**

Auch hier fanden wir signifikante Unterschiede bei den beiden verwendeten Opioiden (Tab. 16). Der Herzfrequenzanstieg bei Alfentanil betrug im Median  $22,5 \text{ min}^{-1}$ , bei Remifentanil nur  $15,5 \text{ min}^{-1}$ . Den geringsten Herzfrequenzanstieg verzeichnete die CR-Gruppe mit  $14,0 \text{ min}^{-1}$ , den höchsten Anstieg die „standard

practice“ Gruppe (PA:  $27,0 \text{ min}^{-1}$ ). Wir konnten auch hier zeigen, dass in den kliniküblichen Dosierungen die Herzfrequenzanstiege (Minima vor zu Maxima nach Intubation) beim Gebrauch von Remifentanil geringer ausgeprägt sind und die zusätzliche Gabe von Clonidin Herzfrequenzanstiege auf Intubation signifikant verringern kann.

### ◆ *HR-Verlauf während der Narkoseeinleitung und Intubation*

In der graphischen Darstellung der Herzfrequenzmittelwerte (Abb. 9) während der Narkoseeinleitung und Intubation, wird der signifikant stabilere Verlauf der CR-Patienten ohne Berücksichtigung der Minima vor und Maxima nach Intubation nochmals deutlich dargestellt. Somit können wir in diesem Punkt die Ergebnisse von Wright und Kollegen bestätigen, die fanden, dass Clonidin den Herzfrequenzanstieg auf Intubation vermindern kann (209).

### ◆ *Relative HR-Änderungen in Bezug zu den Ausgangswerten*

Alle Studienpatienten sind mit der Herzfrequenz nach Narkoseeinleitung auch im Verhältnis zu ihren Ausgangswerten abgefallen (Tab. 17). Am stärksten war der relative Herzfrequenzabfall mit  $-12,7\%$  in der CR-Gruppe ausgeprägt. Der Abfall in der PA-Gruppe betrug  $-5,86\%$ .

Beim direkten Vergleich zwischen den Hauptgruppen fanden wir statistisch signifikante Unterschiede. Die Clonidin-Patienten stiegen nach Intubation mit der Herzfrequenz um  $10,71\%$ ; die Placebo-Patienten hingegen um  $25,16\%$ . Des Weiteren können auch durch den Einsatz von Remifentanil tachykarde Phasen während der Intubation signifikant besser vermieden werden als durch Alfentanil in den kliniküblichen Dosierungen. Wir konnten somit die von Pouttu gemachte Aussage bestätigen, dass auch im Verhältnis zu den Ausgangswerten Clonidin die hämodynamische Antwort auf Intubationsreiz vermindern kann (148). Auch den Ergebnissen von Thompson und Kollegen, dass Remifentanil die Stressantwort auf Intubation signifikant senkt (194), können wir durch unsere Ergebnisse zustimmen.

Die deutlichsten individuellen relativen Anstiege zeigte die PA-Gruppe mit  $+35,32\%$  über den Ausgangswerten. Die CR-Gruppe war mit lediglich  $+1,7\%$  signifikant am besten vor Herzfrequenzanstiegen geschützt. Die Kombination

aus Remifentanil und Clonidin bietet also nach unseren Ergebnissen die beste hämodynamische Stressabschirmung während der Intubationsphase.

#### **4.4.3 Plasmakonzentrationen von Noradrenalin nach Intubation**

Wir fanden in der Clonidingruppe signifikant niedrigere Noradrenalinplasmakonzentrationen nach Intubation als in der Placebogruppe (Tab. 19). Ebenso liegen die Konzentrationen in der Remifentanilgruppe deutlich unter denen der Alfentanilgruppe. Noch ausgeprägter sind die Unterschiede, wenn Clonidin mit Remifentanil kombiniert wird. So lag die NoradrenalinKonzentration in der CR-Gruppe nach Intubation im Median an der unteren Nachweisgrenze. Einschränkend muss erwähnt werden, dass trotz der signifikanten Konzentrationsunterschiede alle gemittelten Messwerte noch im Referenzbereich (590 – 3550 pmol/l) (213) liegen. Auch bei Betrachtung der relativen Konzentrationsänderungen sind im Median alle Studiengruppen gesunken, was für eine gute sympathikoadrenerge Abschirmung bei allen vier TIVA-Verfahren spricht. Ob eine größere Suppression der Plasmakatecholamine auf Werte an der unteren Nachweisgrenze mit einem besseren Outcome, im Sinne von geringer postoperativer Morbidität und Letalität, korreliert ist unklar. Auffallend ist jedoch, dass die CR-Gruppe sowohl hämodynamisch als auch sympathikoadrenerg am besten und die PA-Gruppe am schlechtesten während der Intubationsphase abgeschirmt ist. Diese gute Korrelation zwischen hämodynamischer Stressantwort nach Intubation und Konzentrationsänderungen für Plasmakatecholamine konnte von Russel und Kollegen ebenfalls vor allem für die Noradrenalin-Plasmakonzentrationen nachgewiesen werden. Adrenalin und Dopaminkonzentrationen zeigten in deren Studie keine signifikanten Veränderungen (162).

Auch in anderen Studien wurden die Plasmakatecholaminspiegel nach Narkoseeinleitung und Intubation bestimmt (20,29,100,162,178,211). Bei der intraoperativen Bestimmung von Plasmakatecholaminen zeigen sich, analog zu unseren Ergebnissen, starke Streuungen der absoluten Werte (133,211), was die Interpretation und statistische Auswertung erschwert.

## Diskussion

---

1981 stellten Russel et al eine Korrelation zwischen Blutdrucksteigerungen und Anstiegen der Noradrenalinplasmakonzentration fest (162). Sowohl die Baselinewerte vor Narkoseeinleitung als auch die Plasmakatecholaminwerte eine Minute nach Intubation liegen bei dieser Studie deutlich höher im Vergleich zur vorliegenden Arbeit. Russel et al bestimmten mit der damals gebräuchlichen radioenzymatischen Methode im Mittel 1820 pmol/l Noradrenalin als Ausgangswert (zum Vergleich CAR-Studie: 826 pmol/l für Placebopatienten) und 2430 pmol/l Noradrenalin eine Minute nach Intubation (CAR-Studie nach Intubation: 649 pmol/l für Placebo-Patienten; 295 pmol/l für Patienten der Clonidingruppe). Leider gaben Russel et al keine Auskünfte über den präoperativen Gesundheitszustand der Studienpatienten. Es finden sich in der Veröffentlichung außer dem Vermerk, dass die Patienten zwischen 25 und 80 Jahren waren keine Angaben über die Altersverteilung der 16 Studienpatienten, vorbestehende Hochdruckkrankheit oder ASA-Klassifikation. Ein im Mittel jüngeres Patientenkollektiv könnte die Ursache für die wesentlich niedrigeren Katecholaminspiegel in unserer Studie sein, da nach einer Arbeit von Rozenbajgier die Plasmakatecholaminspiegel mit dem Alter zunehmen (160).

In einer weiteren Studie von 1987 fanden die Untersucher auch höhere Plasmakatecholaminkonzentrationen 1 Minute nach Intubation als in der vorliegenden Arbeit. Shribman et al benutzten zur Narkoseeinleitung Thiopental und Fentanyl, sowie Atracurium als Muskelrelaxans. Nach Intubation lagen die Noradrenalinwerte im Mittel über 2000 pmol/l. Auch die Ausgangswerte in dieser 24 ASA I-II Patienten einschließenden Studie waren mit 1500 pmol/l für Noradrenalin (178) bereits höher als die von uns gemessenen.

Taittonen et al zeigten 1998, dass Clonidin in der Lage ist die endokrine Stressantwort auf intensive Stressreize zu unterdrücken. Sie stellten nach der intramuskulären Gabe von 4 µg/kgKG Clonidin eine signifikante Abnahme der Noradrenalin- und Adrenalin-Plasmakonzentrationen fest. Auf einen definierten Stressreiz („Cold-Pressor-Test“) war der Anstieg von Noradrenalin- und Adrenalin in der Clonidingruppe geringer ausgeprägt als in der Placebogruppe (191).

In der vorliegenden Arbeit verzeichneten bis auf die Patienten der PA-Gruppe alle Gruppen im Median nach Intubation geringere Noradrenalin-



Plasmakonzentrationen im Vergleich zur Baseline. In der PA-Gruppe lagen die Ausgangswerte für Noradrenalin bei 708 pmol/l und sind auf 737 pmol/l nach Intubation angestiegen. Hierbei wird deutlich, dass durch die Zugabe eines  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten der Anstieg der Plasmakatecholamine auf Intubationsreiz vermindert werden kann. Die geringeren NoradrenalinKonzentrationen nach Intubation bei Opiatgabe zur Unterdrückung der Stressantwort werden auch durch die Studien von Coley et al (20) und Scheinin et al (167) bestätigt.

### ◆ **Schlussfolgerung für die Intubationsphase**

Aus allen Auswertungen wird deutlich, dass Remifentanil gegenüber Alfentanil in den hier benutzten kliniküblichen Dosierungen besser geeignet ist SAP- und HR-Anstiege auf Intubationsreiz abzuschwächen. Dies liegt in erster Linie daran, dass Remifentanil bei diesen kurzen Eingriffen in höheren und somit potenteren Dosierungen verabreicht werden kann, ohne verlängerte Aufwachzeiten und postoperative Atemdepression in Kauf nehmen zu müssen. Die intravenöse Prämedikation mit Clonidin kann diesen Effekt sowohl beim Gebrauch von Remifentanil als auch beim Gebrauch von Alfentanil verstärken. Diese Schlussfolgerung wird untermauert von einer Odds-Ratio-Auswertung (Tab. 18). Dabei wurde die Chance für einen Herzfrequenzanstieg über 40% der Ausgangsfrequenz mit annähernd 14 mal höher für einen Patienten der PA-Gruppe gegenüber einem Patienten der CR-Gruppe berechnet.

Auch die gemessenen NoradrenalinKonzentrationen, die nach Rozenbajgier als Maß für die Stimulation des sympathischen Nervensystems während der Narkose angesehen werden können (160), sind durch die präoperative Gabe von Clonidin oder die Verwendung von Remifentanil niedriger als beim herkömmlichen Narkoseregime mit Alfentanil und Propofol.

### 4.4.4 Häodynamische Stabilität im gesamten intraoperativen Zeitraum

Um die Frage welches der untersuchten vier TIVA-Verfahren die beste intraoperative häodynamische Stabilität bietet, wurden für die Parameter systolischer Blutdruck und Herzfrequenz Grenzwerte festgelegt. In Abb. 10 bis Abb. 25 sind die relativen Grenzwertüber- und unterschreitungen mit länger als einer Minute Dauer dargestellt. Nach der klinischen Erfahrung des die Narkose durchführenden Anästhesisten und nach Empfehlungen in der Literatur (76) wurden die Grenzen bei  $\pm 25\%$  und  $\pm 40\%$  der Ausgangswerte gezogen. Um schwere Blutdruckanstiege und -abfälle zu erfassen wurden Phasen mit systolischem Blutdruck über 200 und 220, sowie unter 90, 80 und 70 mmHg durchgeführt. Die Grenzwerte für Herzfrequenzanstiege und -abfälle wurden auf kleiner 50 und größer  $100 \text{ min}^{-1}$  festgesetzt. Abb. 26 zeigt Kombinationen aus zeitgleichen Abweichungen von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck. Da tachykarde und hypertensive Narkosephasen häufiger mit myokardialen Ischämien und schlechtem postoperativen Outcome korrelieren (36,110,154,203) als hypodynamie intraoperative Zustände, wird in der Diskussion auf die zuerst genannten ausführlicher eingegangen.

#### ◆ *Intraoperativer systolischer Blutdruck*

Bei allen durchgeführten Auswertungen zu Episoden mit systolischen Blutdruckwerten über 25% (Abb. 11) bzw. über 40% der Ausgangswerte (Abb. 14) war beim Vergleich der eingesetzten Opiode Remifentanyl signifikant besser geeignet Blutdruckanstiege zu vermeiden als Alfentanyl. Bei der Betrachtung der absoluten Grenzwertüberschreitungen (SAP >200 bzw. 220 mmHg) konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen feststellen (Abb. 16). Remifentanyl-Patienten zeigten jedoch auch hierbei seltener Überschreitungen als Alfentanyl-Patienten.

Sollen hypertensive Phasen beim Gebrauch von Alfentanyl als analgetische Komponente einer TIVA vermindert werden, kann nach unseren Ergebnissen eine präoperative Clonidinkurzinfusion diese Phasen signifikant reduzieren. Die Patienten der PA-Gruppe lagen 15% der Narkosezeit über der 25% SAP-

Grenze (Abb. 12), während bei zusätzlicher Clonidingabe (CA-Gruppe) diese Episoden auf 6,2% verringert werden konnten.

Narkosephasen mit SAP-Abfällen unter 25% bzw. unter 40% der Baselinewerte waren bei Remifentanil-Patienten hingegen häufiger. Die Patienten der Remifentanilgruppe lagen über 1/3 der Gesamtnarkosezeit unter der -25%-Grenze (Abb. 11) und 7,2% der Narkosezeit unter der -40%-Grenze (Abb. 14). Interessanterweise verstärkte die präoperative Clonidingabe diesen Effekt nicht, sondern konnte ihn sogar leicht abschwächen, so dass innerhalb der 25%-SAP-Grenzen (Abb. 12) PR-Patienten anteilmäßig länger (36% der Narkosezeit) unter diesem Grenzwert lagen als CR-Patienten (31,7% der Narkosezeit). Clonidin kann also auch nach unseren Ergebnissen in der Lage sein den hämodynamischen Narkoseverlauf, wie schon in vorangegangenen Studien beschrieben zu „glätten“ (10,44,52).

Für Absolute SAP-Grenzwertunterschreitungen (<90, <80 und <70 mmHg) fanden wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Daraus lässt sich schließen, dass durch die Gabe von Remifentanil der systolische Blutdruck zu einem großen Anteil an der Narkosezeit zwar unter den individuellen Ausgangswerten liegt, es aber nicht häufiger zu kritischen Abfällen im Vergleich zu den anderen TIVA-Verfahren kommt.

Unsere Ergebnisse stehen teilweise im Einklang mit einer kürzlich aus Dänemark veröffentlichten Studie über TIVAs bei Mikrolaryngoskopien (136). Die Autoren verglichen an 58 Patienten 2 TIVA Regime (Remifentanil als kontinuierliche Infusion gegen Alfentanil-Einzeldosen jeweils zusammen mit Propofol als hypnotische TIVA-Komponente). Die mit Remifentanil behandelten Patienten blieben in dieser Studie mit ihrem systolischen Blutdruck die gesamte Narkosezeit unter ihren Ausgangswerten, während die Alfentanil-Patienten signifikant über die Baselinewerte anstiegen. Keiner der mit Remifentanil behandelten Patienten zeigte Stressreaktionen (Hypertension, Tachykardie, autonome Symptome), was wir mit unseren Ergebnissen weitestgehend bestätigen können. In der Alfentanilgruppe waren Stressreaktionen bei 22 Patienten ( $\cong$  79%) vorhanden. Im Gegensatz zu der dänischen Studie, die aufgrund von behandlungsbe-

dürftigen Bradykardien und Blutdruckabfällen in der Remifentanilgruppe von einer „nicht ausreichenden hämodynamischen Stabilität“ während der Narkose ausgeht, konnten wir keine erhöhte Inzidenz von hypodynamen Kreislaufsituationen in den Remifentanilgruppen finden. Wir sind der Auffassung, dass sich durch die Verwendung von Remifentanil, v.a. in Kombination mit Clonidin, eine gute intraoperative hämodynamische Stabilität bei den untersuchten Patienten herstellen lässt.

### ◆ *Intraoperative Herzfrequenz*

Die präoperative Clonidingabe hat nach unseren Ergebnissen einen stabilisierenden Effekt auf die Herzfrequenz. Besonders Herzfrequenzanstiege können durch die adjuvante Clonidingabe vermindert werden. Das deutlichste Ergebnis konnten wir bei Herzfrequenzen über 40% der Baselinewerte finden (Abb. 21). Während Clonidinpatienten nur 3,3% der Narkosezeit 40% über den Ausgangsfrequenzen lagen, war diese relative Grenze in der Placebogruppe während 22,5% der Narkosezeit überschritten. Auch bei kritischen Herzfrequenzanstiegen über 100 Schläge  $\text{min}^{-1}$  fanden wir signifikante Unterschiede zwischen Clonidin- und Placebopatienten (Abb. 23).

Auch Remifentanil ist im Gegensatz zu Alfentanil in den hier verwendeten Dosierungen besser geeignet Herzfrequenzanstiege zu reduzieren. So lagen unsere Alfentanilpatienten über 1/3 der Narkosezeit 25% über ihren Baselinewerten (Abb. 19), Remifentanilpatienten hingegen nur 14,7%. Narkosephasen mit Herzfrequenzen über 40% waren in der Alfentanilgruppe ebenfalls signifikant häufiger (Abb. 21).

Beim Vergleich der Untergruppen wurden die additiven Effekte von Clonidin und Remifentanil bei der Vermeidung von Herzfrequenzanstiegen deutlich. So lagen PA-Patienten über die Hälfte der Narkosezeit über 25% ihrer Ausgangswerte, während CR-Patienten nur 8,9% der Narkosezeit diesen Grenzwert überschritten (Abb. 20). Bei Alfentanil-Bolusgabe ist Clonidin in der Lage diese Grenzwertüberschreitungen signifikant zu verringern (die CA-Gruppe lag 18% der Narkosezeit über 25% der Ausgangsfrequenz). Bei den absoluten Grenzwertüberschreitungen ( $\text{HR} > 100$ ) sind entsprechende Ergebnisse zu verzeichnen.

Bei den Grenzwertunterschreitungen bezüglich der Herzfrequenz konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen C und P bzw. A und R feststellen. Herzfrequenzabfälle unter 40% des Ausgangswertes traten bei keinem der Studienpatienten auf.

### ◆ **Zeitgleiche Abweichungen von HR und SAP**

Zeitgleiche Abweichungen von Herzfrequenz und Blutdruck über 25% der Ausgangswerte - als Zeichen der sympathikoadrenergen Stimulierung - traten in der PA-Gruppe mit 11,3% der Gesamtnarkosezeit am häufigsten auf (Abb. 26). Dieses Ergebnis zeigt, dass Patienten, die nur Alfentanil-Einzeldosen erhalten, schlecht vor hämodynamischen Stressreaktionen abgeschirmt sind. Dass eine hämodynamische Stressabschirmung bei diesen Eingriffen möglich ist, zeigt das Ergebnis der PR-Gruppe, in der kein Fall mit gleichzeitigen Herzfrequenz- und Blutdruckanstiegen über 25% aufgetreten ist.

Blutdruckabfälle in Kombination mit Herzfrequenzanstiegen waren in der PR-Gruppe am häufigsten (5,2% der Gesamtnarkosezeit). Die Ergebnisse erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Auffällig ist, dass die Clonidingruppen deutlich seltener diese Konstellation zeigen als die Placebogruppen.

### ◆ **Schlussfolgerung zur intraoperativen hämodynamischen Stabilität**

Betrachtet man den gesamten Narkosezeitraum ab der Einleitung bis zum Ende der Extubationsphase, so wird deutlich, dass durch den Einsatz von Remifentanil Blutdruckanstiege verlässlich minimiert werden können. Der Einsatz dieses neuen Opioids bedingt jedoch auf der anderen Seite eine Zunahme der Blutdruckabfälle, die bei längerem Bestehen und dafür anfälligen Patienten zu zerebralen Ischämien mit eventuellen neurologischen Komplikationen führen können und daher rechtzeitig therapiert werden müssen.

Bei den hier behandelten Patienten, die häufig unter einer vorbestehenden hypertensiven Erkrankung leiden und somit für myokardiale Ischämien, ausgelöst durch hyperdynamie intraoperative Kreislaufzustände besonders gefährdet sind, ist nach unseren Ergebnissen Remifentanil dem Alfentanil vorzuziehen. Wir

## Diskussion

---

können den Ergebnissen von Philip et al zustimmen, die fanden, dass mit Remifentanyl eine bessere hämodynamische Stabilität erreicht werden kann als mit Alfentanyl, da bei gleichem Aufwachverhalten höher Dosierungen möglich sind (147).

Hogue und Kollegen fanden, dass die prozentuale Zeit, die frei von hämodynamischen Stressantworten war, bei TIVAs mit Remifentanyl und Propofol bei 92 – 93% liegt (76). Diese Ergebnisse können wir für den systolischen Blutdruck der in der Remifentanyl-Gruppe 99,6% der Narkosezeit im 25%-Normbereich oder darunter lag, bestätigen. Die Herzfrequenz blieb jedoch nur in 85,3% der Narkosezeit im 25%-Normbereich oder darunter. In Abb. 26 konnten wir jedoch zeigen, dass Narkosephasen mit kombinierten Herzfrequenz- und Blutdruckanstiegen über 25% der Ausgangswerte für die PR-Gruppe gar nicht und für die CR-Gruppe nur in 0,4% der Narkosezeit vorhanden waren.

Narkosen bei mikrolaryngoskopischen Eingriffen sind durch die spezifischen pharmakokinetischen Eigenschaften von Remifentanyl besser steuerbar, da die kreislaufdepressive Wirkung bei Verminderung der Infusionsgeschwindigkeit während reizarmer Operationsphasen schnell nachlässt und bei Bedarf schnell wieder auf adäquate Wirkspiegel gesteigert werden kann. Höhere Alfentanyldosierungen können gleichermaßen geeignet sein, intraoperative Blutdruckanstiege zu vermeiden (169) würden aber unter Umständen, wie bereits erläutert, mit verlängerter Aufwachzeit und postoperativer Atemdepression einhergehen.

Tachykarde intraoperative Phasen können mit Clonidin verlässlich unterdrückt werden. Durch die Kombination mit einem der untersuchten Opioide wird dieser Effekt verstärkt und ist für die Konstellation Clonidin + Remifentanyl ausgeprägter. In einer Metaanalyse fanden Nishina et al, dass Clonidin die Inzidenz von perioperativen myokardialen Ischämien senken kann. Dies traf jedoch erstaunlicherweise nur für oral und nicht für intravenös verabreichtes Clonidin zu. Die Ursache sahen die Autoren darin, dass Clonidin in vielen Ländern (einschließlich den Vereinigten Staaten von Amerika) nur in Tablettenform kommerziell erhältlich ist. Außerdem wurden nur englischsprachige Studien in die Auswertung eingeschlossen (139). Mit der vorliegenden Arbeit konnten wir aufzeigen, dass auch intravenös verabreichtes Clonidin tachykarde intraoperative Phasen

deutlich reduzieren kann. Mit der Reduktion tachykarder Phasen müsste folglich nach den bereits zitierten Studien auch die Inzidenz von myokardialen Ischämien sinken.

Das Risiko für das Auftreten von perioperativen Myokardischämien ist nach Slogoff und Keats doppelt so hoch, wenn intraoperativ Herzfrequenzen größer 100 mit einer Dauer von über 4 Minuten bestehen (180). Wenn perioperative Durchblutungsstörungen am Myokard, die vor allem bei Risikopatienten wie den hier untersuchten, vermieden werden sollen, ist die Kombination aus Clonidin und Remifentanyl im Hinblick auf die intraoperative Stressprotektion für endoskopische Eingriffe in der HNO die geeignetste der 4 untersuchten TIVA-Kombinationen.

### 4.5 Extubation und frühe postoperative Phase

Die meisten vorliegenden Studien, die sich mit hämodynamischer Stressabschirmung beschäftigen betrachten den Intubationsreiz und eventuell intraoperative chirurgische Stimulationen, um die Effektivität der Stressprotektion durch eingesetzte Narkotika zu beurteilen. Doch auch während der Extubationsphase kann es zu Tachykardie und Hypertension kommen, die bei prädisponierten Patienten myokardiale Ischämien auslösen können (40,71). Der Zusammenhang zwischen postoperativen hämodynamischen Reaktionen und dem Auftreten myokardialer Ischämien wird seit einigen Jahren diskutiert. Nach Mangano et al. korrelieren solche Ischämien eng mit einem schlechten kardialen „Outcome“ (78,108,110). Nach Meinung von Adams et al. treten myokardiale Schädigungen vor allem während der Aufwachphase und der frühen postoperativen Phase auf (2), daher profitieren meiner Meinung nach Patienten mit kardialen Risikofaktoren auch während dieser Phase von einer guten hämodynamischen Abschirmung.

Mit der Einführung des kurzwirksamen Remifentanil ist auch die Extubations- und frühe postoperative Phase hinsichtlich hämodynamischer und endokrinologischer Stabilität mehr in den Blickpunkt klinischer Studien gerückt. Durch seiner im Vergleich zu anderen Opioiden extrem kurzen Kontext-sensitiven Halbwertszeit von 3 – 5 Minuten besteht nahezu keine opiatbedingte Stressabschirmung während der Extubation und frühen postoperativen Phase. Extubationsreiz, Erwachen, einsetzende Schmerzen und Kompensationsmechanismen auf intraoperative Wärmeverluste spielen aber eine entscheidende Rolle für eine überschießende sympathikoadrenerge Reaktion in der frühpostoperativen Phase. Bekannte Folgen sind Tachykardie, Hypertonie, Shivering mit Steigerung des Sauerstoffverbrauchs und vor allem bei Patienten mit eingeschränkter kardialer Reserve auch myokardiale Durchblutungsstörungen.

1999 haben Apitzsch und Kollegen in diesem Zusammenhang den Einfluss von Alfentanil und Remifentanil bei kardialen Risikopatienten auf die sympathiko-



adrenergen Veränderungen in der frühen postoperativen Phase untersucht (5). Das Studiendesign wird wegen der Parallelen zu unserer Arbeit kurz erläutert:

Es wurden 52 Patienten der ASA-Klassen I-III mit koronarer Herzkrankheit oder mindestens zwei kardiovaskulären Risikofaktoren, die sich einem chirurgischen Eingriff ohne Eröffnung der Körperhöhlen unterziehen mussten in die Studie eingeschlossen. 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Remifentanyl wurde über 10 min verabreicht, Alfentanyl wurde in einer Dosierung von 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  als Bolus gegeben. Als Einleitungshypnotikum wurde Etomidate benutzt, eine Muskelrelaxierung wurde mit Vecuronium herbeigeführt. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte als balancierte Anästhesie mit einem Isofluran-Lachgas-Sauerstoffgemisch und Remifentanyl (0,25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) bzw. Alfentanyl (45  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ). Die Zufuhr von Alfentanyl wurde 15 – 20 Minuten vor Beendigung der chirurgischen Maßnahmen gestoppt, die Infusion von Remifentanyl und Isofluran erst mit der letzten Hautnaht. Die postoperative Schmerztherapie erfolgte bedarfsadaptiert mit intermittierenden Piritramid-Einzeldosen zu 3 mg i.v. und wurde bei Erreichen einer Dosis von 15 mg mit Metamizol (1g i.v.) supplementiert. Die erste Analgetikagabe erfolgte zum Zeitpunkt der ersten Schmerzangabe auf Nachfrage bzw. bei vorhandener hämodynamischer Auslenkung ohne subjektives Schmerzempfinden.

Die für unsere Studie wesentlichen Ergebnisse von Apitzsch und Kollegen hinsichtlich der Extubations- und frühpostoperativen Phase werden im Vergleich zu unseren Daten in den folgenden Abschnitten diskutiert. Besondere Aufmerksamkeit soll dabei der adjuvanten präoperativen Clonidingabe zukommen, nachdem bereits von Parlow et al gezeigt werden konnte, dass bei balancierten Narkosen mit Alfentanyl der postoperative hämodynamische Verlauf durch Clonidin geglättet werden kann (145). Es wird diskutiert, in wie weit der  $\alpha$ -Adrenozeptor-Agonist durch seine lange Wirkdauer (HWZ: 12 h  $\pm$ 7 (139)) in der Lage ist bei endoskopischen Eingriffen in der HNO die Stressreaktion nach Verwendung des ultra-kurzwirksamen Remifentanyl während der Extubation und frühen postoperativen Phase zu dämpfen.

### 4.5.1 Reaktion des systolischen Blutdrucks während der Extubation

Bei den errechneten absoluten Minimalwerten vor der Extubation ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Mediane der maximalen SAP-Anstiege nach der Extubation waren in der CA-Gruppe mit 158,1 mmHg gegenüber der PR-Gruppe mit 172,2 mmHg am niedrigsten. Signifikante Unterschiede fanden wir bei der Berechnung von  $\Delta$ SAP (Differenz zwischen Minima vor und Maxima nach der Intubation). In der CA-Gruppe lagen die Differenzen im Median bei +20,1 mmHg, in der PR-Gruppe bei +41,85 mmHg (Tab. 20). Die meiner Meinung nach aussagekräftigeren relativen SAP-Veränderungen zu den Baselinewerten sprechen für eine noch vorhandene Clonidinwirkung zum Zeitpunkt der Extubation. Die Clonidin-Patienten lagen bei den maximalen Werten nach Extubation im Median immer noch –0,5 % unterhalb ihrer Baselinewerte. Die Placebo-Patienten hingegen lagen +13,2% darüber. Noch deutlicher waren diese Unterschiede zwischen den Untergruppen CA vs. PA mit –2,3% respektive +25,7% (Tab. 21). Die PR-Patienten lagen, trotz der höchsten absoluten  $\Delta$ SAP-Anstiege im Median nur 12,0% über ihren Ausgangswerten. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Patienten der PA-Gruppe die niedrigsten SAP-Ausgangswerte aufweisen und die großen Anstiege von +25,7% in diesem Zusammenhang gesehen werden müssen. Die absoluten maximalen systolischen Blutdruckwerte nach Extubation unterscheiden sich von den anderen Untergruppen wesentlich weniger.

Wir konnten somit bestätigen, dass Remifentanil bis zur Beendigung der kontinuierlichen Infusion am Ende der chirurgischen Maßnahmen eine zuverlässige Unterdrückung kardiovaskulärer und vegetativer Reize bieten kann (147,207). Blutdruckanstiege auf Extubationsreiz können jedoch durch seine kurze Kontext-sensitive Halbwertszeit nur unzureichend verhindert werden. Auch Aptsch und Kollegen berichten über höhere Druckanstiege während der Extubation in der Remifentanilgruppe (5). Durch die präoperative Clonidingabe wird nach unseren Daten eine ausreichende Protektion während dieser Phase herbeigeführt. Auch bei der Verwendung von Alfentanil als analgetische Komponente eines

TIVA-Verfahrens kann Clonidin die Blutdruckanstiege während des Extubationsreizes abschwächen.

#### 4.5.2 Reaktion der Herzfrequenz während der Extubation

Auch bei der Auswertung der Herzfrequenzänderungen während der Extubationsphase ist Clonidin in der Lage Frequenzanstiege signifikant zu unterdrücken. Während die Patienten der Clonidgruppe im Median um  $10,5 \text{ min}^{-1}$  im Vergleich zu vor der Extubation anstiegen, verzeichneten die Placebo-Patienten einen Anstieg von  $18,5 \text{ min}^{-1}$ . Ebenso besteht bei der Verwendung von Alfentanil, durch die im Vergleich zu Remifentanil längere Wirkdauer, eine signifikant bessere Abschirmung vor Herzfrequenzanstiegen (A:  $+10,5 \text{ min}^{-1}$ , R:  $18 \text{ min}^{-1}$ ).

Den besten Schutz vor Tachykardien während der Extubationsphase zeigte die CA-Gruppe (absoluter Herzfrequenzanstieg:  $8 \text{ min}^{-1}$ ; Maxima relativ zur Baseline:  $+10,5\%$ ). Möchte man nun die günstigen Eigenschaften von Remifentanil während der intraoperativen Phase für die untersuchten kurzdauernden aber reizintensiven Eingriffe nutzen, kann durch die adjuvante Gabe von Clonidin der extubationsbedingte maximale Herzfrequenzanstieg deutlich reduziert werden. Der maximale Herzfrequenzanstieg während der Extubation kann von  $24,5 \text{ min}^{-1}$  in der PR-Gruppe auf  $12,5 \text{ min}^{-1}$  (CR-Gruppe) durch die Gabe von Clonidin signifikant reduziert werden (Tab. 22).

Alternativ dazu wäre bei kardiovaskulär gefährdeten Patienten, bei denen Herzfrequenzanstiege auch während der Extubation vermieden werden sollten, vor Beendigung der Remifentanilinfusion die Gabe eines längerwirksamen niederpotenten Opioids (70) oder eines  $\beta$ -Rezeptorenblockers (48) vor der Narkoseausleitung denkbar.

### 4.5.3 SAP-Verlauf in der frühen postoperativen Phase

10, 20 und 30 Minuten nach Extubation hatten wir, wie bei Studien von Apitzsch et al (5), Guy et al (64) und Lischke et al (101) ebenfalls signifikant höhere Blutdruckwerte in der Remifentanil-Gruppe als in der Alfentanil-Gruppe gemessen (Tab. 25). Die SAP-Verläufe aus der Apitzsch Studie sind zum Vergleich in Abb. 30 dargestellt und zeigen ebenso wie unsere Ergebnisse durch die fehlende Opioidwirkung eine schlechtere Abschirmung vor Hypertension in der Remifentanilgruppe. Unsere Ergebnisse zeigen, dass ohne den sympathikusdämpfenden Effekt von Clonidin die Blutdruckwerte in der PR-Gruppe 10 Minuten nach Extubation signifikant höher liegen als in der CR Gruppe. In der PA-Gruppe fanden wir 30 Minuten nach Extubation im Median Werte von 147,8 mmHg, in der PR-Gruppe lagen diese hingegen deutlich höher bei 180,5 mmHg.

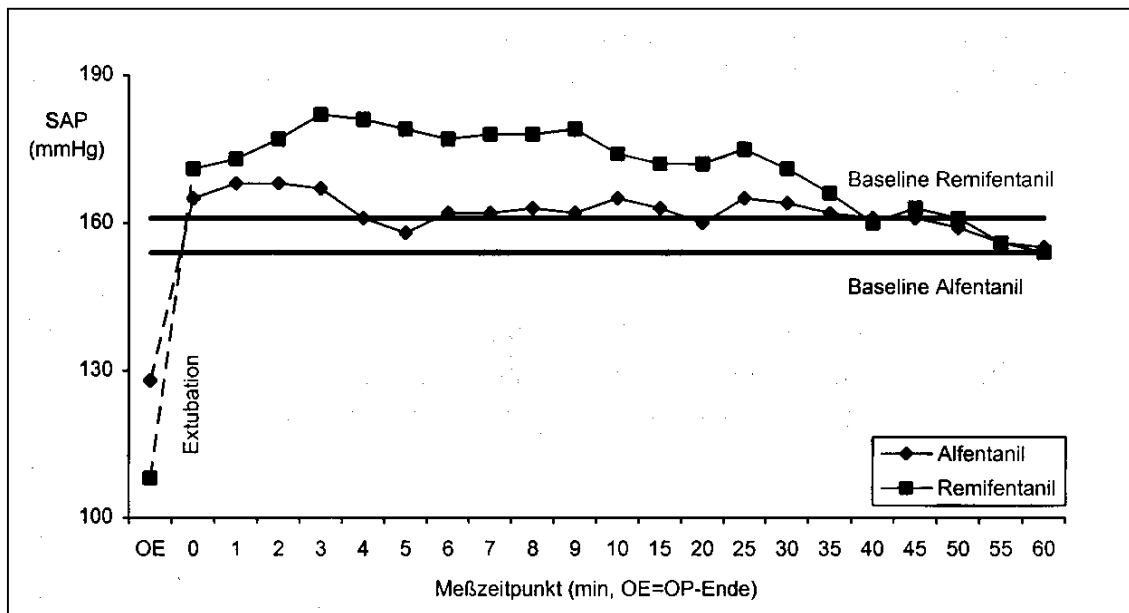


Abb. 30: SAP-Verlauf OP-Ende bis 60 Minuten nach Extubation bei Apitzsch et al (5)

Der in Abb. 27 dargestellte graphische SAP-Verlauf unserer Studienpatienten verdeutlicht nochmals, dass in der frühen postoperativen Phase die mit Remifentanil behandelten Patienten mehr von einer adjuvanten Clonidingabe profitieren als die Alfentanilpatienten. Trotz offensichtlicher Unterschiede zwischen der CR- (Median 159,4 mmHg) und der PR-Gruppe konnte bei der Multivarianzanalyse keine statistische Signifikanz für diese Unterschiede festgestellt werden, da in beiden Gruppen eine große Streuung der SAP-Werte vorliegt.

Bei der auf die Ausgangswerte bezogenen Berechnung der prozentualen SAP-Unterschiede 30 Minuten nach Extubation (Tab. 27) lagen die Clonidinpatienten im Median noch 5,7% unter ihren Baseline-Werten. Die Placebo-Patienten zeigten einen medianen Anstieg um +12,7% zu den Ausgangswerten. Diese Unterschiede erreichten statistische Signifikanz und bestätigen die Aussagen von Quintin et al, dass die perioperative Clonidingabe die Inzidenz von postoperativen hypertensiven Episoden senkt (153). Die Alfentanil-Patienten zeigten nur minimale Differenzen im Vergleich zu den Ausgangswerten (+0,6%), während die Remifentanil-Patienten 30 Minuten nach Extubation im Median 6,8% über ihren Baselinewerten lagen. Die Effekte von Clonidin wurden beim Vergleich der Untergruppen – jeweils im Verhältnis zu den Ausgangswerten - deutlich. Die CA-Patienten verzeichneten im Vergleich zu den PA-Patienten SAP-Abfälle (-7,8%) während die PA-Patienten im Median mit dem Blutdruck angestiegen sind (+9,4%). Beim Vergleich der Mediane zwischen CR und PR ergaben sich noch deutlichere Unterschiede, die auch statistische Signifikanz erreichten. Die PR-Patienten hatten im Median SAP-Werte, die über 15,9% des Ausgangswertes lagen. Durch die adjuvante Clonidingabe blieben die CR-Patienten 30 Minuten nach Extubation 2,8% unter den Baseline-Werten.

Rose et al fanden, dass im Aufwachraum auftretende Hypertension und Tachykardie mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergehen. Bradykardie und Hypotension spielten keine klinisch signifikante Rolle für die Langzeitprognose der Patienten (157). Wird Remifentanil als Analgetikum bei mikrolaryngoskopischen Eingriffen eingesetzt, kann durch die präoperative adjuvante Gabe von Clonidin der Blutdruck in der frühen postoperativen Phase deutlich gesenkt werden.

#### **4.5.4 HR-Verlauf in der frühen postoperativen Phase**

Beim Betrachten der Herzfrequenzverläufe (Abb. 28) und der zugehörigen Wertetabelle (Tab. 26) während der Extubations- und frühen postoperativen Phase imponiert die CA-Gruppe als am besten vor tachykarden Phasen geschützt. Die CA-Patienten liegen im Median bis zu 10 Schläge pro Minute unterhalb der Herzfrequenzen der drei anderen TIVA-Verfahren. In den beiden Remifentanilgruppen sind jedoch größere Abweichungen vom Median zu verzeichnen (HR

## Diskussion

bis 113 (PR) resp. 118  $\text{min}^{-1}$  (CR)), was sich in höheren Mittelwerten niederschlägt. Wir konnten daher in unserem auf dem ESA-Meeting 2002 veröffentlichten Poster zeigen, dass die PR-Gruppe im Mittelwert höhere Frequenzen aufweist als die anderen drei Gruppen (siehe Anhang). Im gesamten frühen postoperativen Verlauf sind die Herzfrequenzen in der Alfentanilgruppe signifikant niedriger, als in der Remifentanilgruppe. Dieses Ergebnis bestätigt wiederum die Aussagen von Apitzsch und Kollegen (5), die allerdings im Vergleich zu unserer Arbeit in beiden Opioidgruppen noch höhere mittlere Herzfrequenzen fanden (siehe Abb. 31).

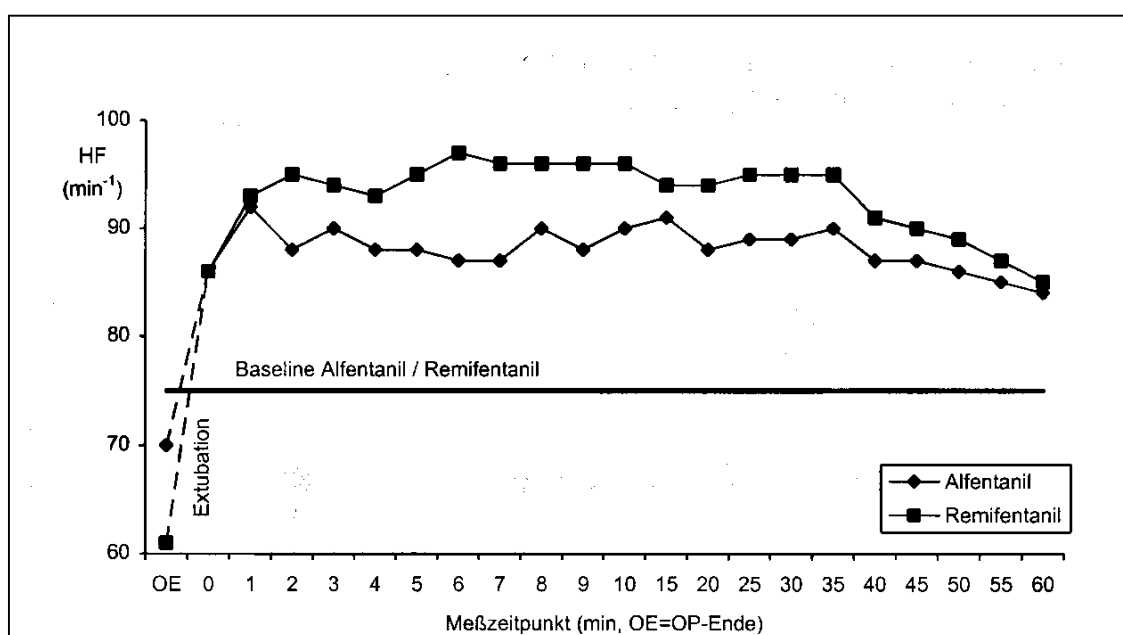


Abb. 31: HR-Verlauf OP-Ende bis 60 Minuten nach Extubation bei Apitzsch et al (5)

Bei den relativen Werten im Verhältnis zur Baseline 30 Minuten nach Extubation (Tab. 27) konnten wir aufzeigen, dass Patienten der Clonidingruppe im Vergleich zu der Placebogruppe signifikant unter ihren Ausgangsfrequenzen liegen. Die mit Remifentanil behandelten Patienten (PR) lagen 12,2% über den Baselinewerten, während auch in diesem Vergleich die CA-Patienten (-7,3%) signifikant niedrigere relative Frequenzen zeigten als die anderen Studiengruppen.

Wenn tachykarde Episoden in der frühen postoperativen Phase verhindert werden sollen, man aber nicht auf Remifentanil als geeignetes potentes Opioid bei Mikrolaryngoskopien verzichten will, kann nach unseren Ergebnissen die adju-

vante präoperative Clonidingabe Herzfrequenzanstiege ausreichend verhindern.

#### **4.5.5 Plasmakonzentrationen von Noradrenalin nach der Extubation**

Die NoradrenalinKonzentrationen im Plasma wurden eine und 30 Minuten nach der Extubation bestimmt. An beiden Messzeitpunkten konnten wir in der Clonidingruppe geringere Konzentrationen als in der Placebogruppe feststellen. Die Unterschiede erreichten 30 Minuten nach Extubation statistische Signifikanz (C: 354 pmol/l vs. P: 1003 pmol/l). Prozentual zu den Ausgangswerten sind alle Patienten die eine präoperative Clonidininfusion erhielten zu beiden Zeitpunkten unter ihren Ausgangswerten geblieben. Die Placebopatienten sind zu beiden Messzeitpunkten relativ angestiegen.

Direkt nach der Extubation hatte die PA-Gruppe signifikant höhere NoradrenalinKonzentrationen als die CA-Gruppe. Die Placebo-Alfentanil-Kombination ist kurz nach der Extubation die einzige, die im Vergleich zu ihren Ausgangswerten angestiegen ist. Die anderen 3 TIVA-Kombinationen blieben im Median unverändert oder sind unter ihre Baselinewerte gesunken, wobei der Abfall in der CR-Gruppe mit 52,3% am größten war (Tab. 24).

30 Minuten nach der Extubation zeigte jedoch die PR-Gruppe mit im Median 1298 pmol/l die höchsten NoradrenalinKonzentrationen, was einem relativen Anstieg von 60% gegenüber den Ausgangswerten entspricht (Tab. 28). Die Patienten der CR-Gruppe lagen zu diesem Zeitpunkt bei 295 pmol/l (entspricht einem Abfall von 73,1% zu den Ausgangswerten). Es konnten sowohl signifikante Unterschiede zwischen der PR- und CA-Gruppe, als auch zwischen der PR und CR-Gruppe errechnet werden.

Auch die Untersuchungen von Apitzsch und von Adams fanden 30 Minuten nach Extubation die höchsten Plasmakatecholaminspiegel (1,5). Apitzsch et al fanden jedoch beim Vergleich der Alfentanil- und Remifentanilgruppen, ebenso wie wir zwischen unserer PA- und PR-Gruppe, keine signifikanten Unterschiede bei den NoradrenalinKonzentrationen zu diesem Messzeitpunkt.

## Diskussion

---

Wir konnten die Ergebnisse von Parlow et al. bestätigen, die in ihrer Clonidingruppe eine Reduktion der Plasmakatecholamine in der frühen postoperativen Phase gefunden haben. In dieser Studie erhielt die Verumgruppe eine orale Prämedikation mit 6 µg/kg Clonidin, sowie 3µg/kg als intraoperative Infusion über 60 Minuten und zeigte keine Katecholaminanstiege (145). Auch Zalunardo und Kollegen fanden in ihrer Clonidingruppe nach Ende der Operation niedrigere NoradrenalinKonzentrationen im Plasma (211).

Obwohl noch kein Nachweis erbracht wurde, dass perioperativ erhöhte Plasmakatecholaminspiegel die langfristige Morbidität und Mortalität von Patienten ungünstig beeinflussen, werden Plasmakatecholamine häufig als Qualitätsparameter für perioperative Stressabschirmung in Studien herangezogen. Auch Rozenbajgier kam zu dem Schluss, dass ein operativer Eingriff unter guten Narkosebedingungen allein kein wesentlicher Stress im Sinne deutlich erhöhter Katecholaminwerte ist. Auch in seiner Arbeit lagen alle PlasmakatecholaminKonzentrationen im Normbereich. Obwohl nur Spuren des freigesetzten Noradrenalins in die Blutbahn gelangen (wird sofort wieder in die Nervenendigungen aufgenommen), kam er zu dem Ergebnis, dass die Plasma-NoradrenalinKonzentration als Maß für die Stimulation des sympathischen Nervensystems gewertet werden kann (160).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die sympathikoadrenerge Stressabschirmung bis kurz nach der Extubation in den beiden Clonidingruppen ausreichend vorhanden ist. Auch die PR-Gruppe scheint zu diesem Zeitpunkt, wahrscheinlich durch die Restwirkung des Remifentanil sympathoadrenerg noch gut abgeschirmt. Zu diesem Zeitpunkt schneiden die Patienten der PA-Gruppe diesbezüglich am schlechtesten ab. Ein anderes Bild ergibt sich bei der Betrachtung der NoradrenalinKonzentrationen 30 Minuten nach Extubation. Die Patienten der PR-Gruppe sind wahrscheinlich durch das Fehlen einer opioidbedingten Stressabschirmung mit den Plasmakatecholaminwerten stark angestiegen während in den anderen drei Studiengruppen dieser Anstieg ausblieb. Wir können daraus schließen, dass durch eine adjuvante präoperative Clonidingabe ein Anstieg der Noradrenalin-Plasmakonzentrationen in der



Anstieg der Noradrenalin-Plasmakonzentrationen in der frühen postoperativen Phase verhindert werden kann.

◆ ***Schlussfolgerung zur Stressprotektion während der Extubations- und frühen postoperativen Phase***

Dass es während der Extubation und frühen postoperativen Phase zu Hypertension, Tachykardie und gesteigertem Sympathikotonus kommen kann ist seit langem bekannt (40,71,157). Dies kann zu postoperativen myokardialen Ischämien führen (2,110) und mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergehen (157). Bruandet und Kollegen wiesen nach, dass  $\alpha_2$ -Agonisten die Aktivität von adrenergen kardiovaskulären Neuronen im Kreislaufzentrum während der Aufwachphase modifizieren und eine Hemmung der zentralen Katecholaminfreisetzung, die zur postoperativen Hypertension beitragen kann, bewirken (13). Vor allem bei Patienten mit vorbekannter arterieller Hypertonie konnten Parlow et al signifikant niedrigere Blutdruckwerte und Herzfrequenzen bei mit Clonidin behandelten Patienten feststellen (145). Zalunardo und Kollegen schlossen, dass eine einmalige präoperative intravenöse Clonidingabe ( $3\mu\text{g}/\text{kg}$ ) die hämodynamische Antwort auf Extubation abschwächen kann (211). Diese Ergebnisse können wir durch unsere Studie bestätigen. Sowohl tachykarde als auch hypertensive Phasen während der Extubation und frühen postoperativen Phase konnten unabhängig von der angegebenen Schmerzintensität (siehe Kapitel 3.5.4) durch die Verwendung von Clonidin signifikant reduziert werden.

Wird Remifentanil als analgetische Komponente einer TIVA verwendet, muss beachtet werden, dass durch die extrem kurze Kontext-sensitive Halbwertszeit bereits während der Extubation, aber noch in größerem Ausmaß während der frühen postoperativen Phase keine Opioid-basierte Stressprotektion mehr vorhanden ist. Wir konnten somit die Frage von Aritzsch et al., ob  $\alpha_2$ -Agonisten in der Lage sind die postoperativen Stressreaktionen bei Remifentanil-basierten TIVAs zu verringern (5) für mikrolaryngoskopische Eingriffe positiv beantworten.

Unter der Annahme, dass erhöhte Plasmakatecholaminspiegel mit Tachykardie und Hypertension vergesellschaftet sind (69) und einer Aktivierung des sympathikoadrenergen Systems entsprechen, können wir schließen, dass Clonidin bei

## Diskussion

---

den hier untersuchten Patienten in der Lage ist, die Noradrenalinpiegel zu senken. Dieser Effekt ist besonders bei Patienten die das ultrakurzwirksame Remifentanil als Teil einer Totalen intravenösen Anästhesie mit Propofol erhalten hervorzuheben.

### 4.5.6 Urinkatecholamine

Bei der Bestimmung der Urinkatecholaminkonzentrationen konnten wir signifikante Unterschiede zwischen der Alfentanil- und Remifentanilgruppe bei den Noradrenalin- und Dopaminkonzentrationen finden (Tab. 30). Remifentanilpatienten zeigten höhere Konzentrationen als Patienten der Alfentanilgruppe. In den vorangegangenen Kapiteln wurde erarbeitet, dass die intraoperative Stressabschirmung durch Remifentanil besser zu erreichen war als durch Alfentanil; Remifentanilpatienten jedoch in der postoperativen Phase sowohl deutlich erhöhte Katecholaminkonzentrationen im Plasma als auch häufiger hämodynamische Stressreaktionen zeigten. Dieses Ergebnis legt die Vermutung nahe, dass die im Urin erschienen Katecholamine bei den mit Remifentanil behandelten Patienten vor allem in der postoperativen Phase ausgeschüttet wurden. Clonidin scheint nach unseren Ergebnissen die Konzentration der Katecholamine im Urin zu verringern, was bereits durch Hokfelt und Kollegen in einer pharmakologischen Studie für die Noradrenalin - Urinkonzentration und für Katecholaminabbauprodukte im Urin nachgewiesen wurde (77).

Einschränkend zu den oben diskutierten Ergebnissen soll erwähnt werden, dass die alleinige Konzentrationsangabe von Urinkatecholaminen wenig sinnvoll ist, da hierbei nicht die Urinproduktion und somit die individuelle Verdünnung berücksichtigt wird. Ebenso wenig kann eine Aussage getroffen werden, zu welchem Zeitpunkt der Sammelperiode die Katecholamine im Urin erschienen sind. Es wurden daher alle Konzentrationen unter Berücksichtigung der Sammeldauer und der untersuchten Urinmenge auf einen 24-stündigen Sammelzeitraum hochgerechnet (Tab. 31). Dabei ist jedoch zu bedenken, dass es bei der Hochrechnung zu Fehlinterpretationen kommen kann (persönliche Kommunikation mit Dr. Lehmann, Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen).

gen). Alle berechneten 24h-Urinkatecholaminkonzentrationen lagen im Normbereich. Es ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Studiengruppen.

Trotz intensiver Literaturrecherche konnte im Fachgebiet Anästhesie keine Studie gefunden werden, bei der Urinkatecholaminkonzentrationen als Maß für die intraoperative Stressprotektion herangezogen wurden. Dies könnte durch die kurze Plasmahalbwertszeit der Katecholamine bedingt sein. Wegen ihres schnellen enzymatischen Abbaus (ca. eine Minute) durch die Katecholamin-O-Methyl-Transferase (COMT) und die Monoaminoxigenase (MAO) müssen sehr hohe Plasmakonzentrationen vorhanden sein, damit die Katecholamine nicht-metabolisiert im Urin erscheinen (131). Obwohl auch für Katecholaminabbauprodukte im perioperativen Zeitraum keine Studien vorliegen, muss retrospektiv in Frage gestellt werden, ob eine Bestimmung der Metaboliten (z.B. Vanillinmandelsäure) zur Beurteilung der endokrinen Stressabschirmung sinnvoller gewesen wäre.

### **4.6 Kritische Anstiege und Abfälle von SAP und HR mit Einzelfalldiskussion**

Im Ergebnisteil wurden neben den relativen Grenzwertüberschreitungen im Verhältnis zu den individuellen Ausgangswerten auch eine Auswertung von absoluten Überschreitungen vorgenommen. In Abb. 16 und Abb. 17 ist der Anteil der Narkosezeit dargestellt, bei der absolute Blutdruckobergrenzen (200 / 220 mmHg) und -untergrenzen (90, 80, 70 mmHg) im Zeitraum Narkoseeinleitung bis Ende der Extubationsphase überschritten wurden. Abb. 25 zeigt den Anteil der Narkosezeit mit bradykarden Phasen unter  $50 \text{ min}^{-1}$  und tachykarden Phasen über  $100 \text{ min}^{-1}$ . Bei dieser Auswertung wurde nicht berücksichtigt, wie viele Patienten je Studiengruppe und zu welchem Zeitpunkt der Narkose die Patienten diese Abweichungen zeigten.

In den folgenden Kapiteln sollen diese Ereignisse unter Einbeziehung der frühen postoperativen Phase im Einzelnen erläutert werden. Es wird dabei zusätz-

lich zu den vorangegangenen Auswertungen die Anzahl der Patienten dargestellt, die zu einem bestimmten Zeitpunkt der Narkose kritische Blutdruck- und Herzfrequenzabweichungen zeigten.

### 4.6.1 Blutdruckanstiege über 200 mmHg

Schwere Blutdruckanstiege über 200 mmHg (SAP) mit einer Dauer von mindestens einer Minute stellten wir bei 18 der 56 Studienpatienten im Zeitraum von Narkoseeinleitung bis 30 Minuten nach Extubation fest.

#### ◆ *Clonidin-Alfentanil-Gruppe (CA)*

In der **CA Gruppe** zeigten **6 von 14 Patienten** 8 intraoperative Episoden, die zwischen einer und vier Minuten andauerten. Ursache waren starke Stressreize wie Intubation (2), Kleinsasserrohrstimulation (3), starre (1) oder flexible (1) Bronchoskopie, Extubation (1). Zwei dieser Patienten hatten auch längere postoperative Episoden mit SAP-Werten über 200 mmHg.

#### ◆ *Clonidin-Remifentanil-Gruppe (CR)*

In der **CR Gruppe** konnten wir bei **4 von 14 Patienten** SAP-Anstiege in diesem Umfang feststellen. 2 Patienten reagierten auf den Intubationsreiz; 1 Patient auf den Extubationsreiz; 1 weiterer Patient hatte zwei kurze hypertensive Phasen im Aufwachraum.

#### ◆ *Placebo-Alfentanil-Gruppe (PA)*

In der **PA Gruppe** zeigten ebenfalls **4 Patienten** SAP-Anstiege über 200 mmHg. Sie waren durch Intubations- oder Kleinsasserrohrreize, sowie bei einem Patient durch das Einführen eines flexiblen Ösophagoskops verursacht. In der postoperativen Phase traten in dieser Gruppe keine Blutdruckanstiege über 200 mmHg auf.

#### ◆ *Placebo-Remifentanil-Gruppe (PR)*

In der **PR Gruppe** waren auch 4 Patienten von dieser hypertensiven Abweichung betroffen. Ein Patient (Hypertoniker) hatte während der Einleitung eine 2-minütige Phase über 200 mmHg systolisch. Bei den anderen 3 Patienten traten

diese Phasen ohne einen auslösenden Reiz während der Narkoseausleitung und in erheblichem Umfang postoperativ im Aufwachraum auf.

Betrachtet man ausschließlich die frühe postoperative Phase zeigten 7 Studienpatienten SAP-Anstiege über 200 mmHg. Die PR-Gruppe war mit vier Patienten, und einer Episodendauer zwischen 8 und 21 Minuten überdurchschnittlich häufig vertreten. Alle vier betroffenen Patienten litten unter einer arteriellen Hypertonie. Dieses Ergebnis korreliert gut mit denen von Apitzsch et al, die bei Remifentanilpatienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren über eine schlechte hämodynamische Stressabschirmung in der frühen postoperativen Phase berichteten (5). Auch diese Auswertung scheint den protektiven Effekt von Clonidin auf die Vermeidung hypertensiver Episoden bei Remifentanil geführten TIVAs zu unterstreichen. In der frühen postoperativen Phase zeigte nur ein Patient der CR-Gruppe zwei kurze hypertensive Phasen mit einer Dauer von insgesamt drei Minuten. Erstaunlicherweise zeigten auch zwei Patienten der CA-Gruppe längere Phasen (15 und 18 Minuten) mit systolischen Blutdruckwerten über 200 mmHg. Bei einem Patient war eine arterielle Hypertonie bekannt; der andere CA-Patient hatte anamnestisch keine vorbekannte Hochdruckkrankheit.

Die individuelle Auswertung über den gesamten intraoperativen und postoperativen Beobachtungszeitraum zeigt, dass bei mit Alfentanil behandelten Patienten diese kritischen Blutdruckspitzen vor allem reizabhängig nach oder während der Intubation oder bei chirurgischen Stimulationen auftraten. Die hämodynamischen Reaktionen auf chirurgische Stimulationen mittels des Kleinsasserrohres und des Bronchoskops werden in der Literatur qualitativ ähnlich der Reaktion auf Laryngoskopie und Intubation beschrieben, sind jedoch häufig länger andauernd (75,133,178).

Remifentanilpatienten hingegen zeigten hypertensive Episoden öfter ohne erkennbaren Reiz und vermehrt während der Aufwach-, Extubations- und frühen postoperativen Phase. Diese Ergebnisse scheinen die Vermutung zu unterstützen, dass die verwendete Alfentanildosierung nur unzureichend vor Blutdruckanstiegen auf Intubationsreiz und schmerzhaft Operationsreizen schützt. Mit Ende der Remifentanilinfusion kann unabhängig von der Infusionsdauer nach

10 Minuten von einem fast völligen Fehlen der Opiatwirkung ausgegangen werden. Clonidin als Adjuvans bei Remifentanil-geführten Narkosen kann in der Lage sein Blutdruckanstiege während der Aufwach-, Extubations- und postoperativen Phase zu vermindern (siehe Kapitel 3.5.1).

### 4.6.2 Blutdruckabfälle unter 80 mmHg

Kritische Blutdruckabfälle (SAP < 80 mmHg über 1 min) wurden bei 4 von 56 Patienten vor allem während der Narkoseeinleitung beobachtet. Es handelte sich um je einen Patienten der CA, CR, PA und PR-Gruppe. Die Blutdruckabfälle unter 80 mmHg dauerten nie länger als 2 Minuten und sprachen gut auf Akri-norgaben an. Die Herzfrequenz lag während dieser Episoden bei den beiden Clonidin-Patienten bei ca.  $50 \text{ min}^{-1}$  (44 – 54) bei den Placebo-Patienten zwischen 76 und  $109 \text{ min}^{-1}$ . Ein Patient der CA-Gruppe zeigte während der flexiblen Ösophagoskopie eine 1 minütige Episode mit SAP-Werten unter 80 mmHg. Die Herzfrequenz lag zwischen 78 und  $81 \text{ min}^{-1}$ .

Die Blutdruckabfälle traten unabhängig von den eingesetzten Anästhetika vorwiegend während der Narkoseeinleitung auf. Diese Reaktion ist allgemein bekannt und kann bei der Gabe von Propofol, vor allem bei älteren Patienten und Patienten der ASA – Klasse III, die empfindlicher auf das Medikament reagieren verstärkt auftreten (19,34,166,168). Auch beim Einsatz von Remifentanil und Alfentanil sind Blutdruckabfälle beschrieben und eine vorsichtige Dosierung nach Wirkung wird empfohlen (65). Auffallend ist, dass trotz der Blutdruckabfälle eine reflektorische Herzfrequenzsteigerung in den Clonidiningruppen ausblieb und in den Placebogruppen weniger stark ausgeprägt war als erwartet. Die Ursache dafür ist, dass viele Hypnotika hemmend auf die Ansprechbarkeit der Druckrezeptoren (Barorezeptorreflex) wirken und zusätzlich eine Herabsetzung der Herzfrequenz durch die verwendeten Opiode stattfindet. Für Propofol ist bekannt, dass es die Ansprechbarkeit dieser Rezeptoren nicht herabsetzt, sondern durch zentrale sympatholytische und/oder parasymphathomimetische Mechanismen anhaltend niedrige Herzfrequenzen trotz niedriger Blutdruckwerte ermöglicht. Die reflektorische Blutdruckkontrolle scheint somit auf ein niedrige-

res Niveau gebracht (25). Auch Clonidin wirkt zentral sympatholytisch und kann somit die Wirkung von Propofol verstärken.

Wir konnten im Gegensatz zu früheren Studien (205,209) zeigen, dass Clonidin die Inzidenz von schweren intraoperativen Blutdruckabfällen im Vergleich zu den TIVA-Verfahren der Placebogruppen nicht erhöht. Auch während des postoperativen Beobachtungszeitraums konnten wir keine Blutdruckabfälle unter 80 mmHg beobachten. Eine wahrscheinliche Ursache könnte in der ausreichenden präoperativen Flüssigkeitssubstitution und der nach Studienprotokoll reduzierten Einleitungs-dosis für Propofol und Opioiden in den Clonidindgruppen liegen.

Des Weiteren könnte man das seltene Auftreten von schweren Hypotensionen auch durch die frühzeitige medikamentöse Intervention durch den Anästhesisten begründen. In einer Auswertung zum Akrinor<sup>®</sup>-Verbrauch konnten wir zeigen, dass diesbezüglich während der Narkoseeinleitung und Intubation keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen bestehen. In der CA-Gruppe wurden 6 Patienten (MW: 0,42 ml) und in der CR-Gruppe 8 Patienten (MW: 0,40 ml) wegen Blutdruckabfällen behandelt. Auch in der PA-Gruppe und der PR-Gruppe wurden Akrinorgaben bei 5 bzw. 7 Patienten notwendig (MW: 0,6 ml bzw. 0,61ml).

### **4.6.3 Herzfrequenzanstiege über 100 min<sup>-1</sup>**

Tachykarde Phasen mit Frequenzen über 100 min<sup>-1</sup>, die über eine Minute andauerten traten bei 15 unserer Studienpatienten auf.

#### **◆ Clonidin-Alfentanil-Gruppe (CA)**

In der CA-Gruppe hatten zwei Patienten intraoperative Episoden mit über einer Minute Dauer. Ein Patient zeigte eine 3-minütige Phase während der flexiblen Bronchoskopie. Ein weiterer Patient (Pat 45CA siehe Narkoseverlauf im Anhang) hatte insgesamt 3 tachykarde Phasen. Eine 6-minütige während der Intubation, eine 5-minütige während der starren Ösophagoskopie und nochmals eine 5-minütige Phase während der Kleinsasserrohr - Stimulation. Die Ausgangsherzfrequenz lag bei dem Patient jedoch bereits bei 83 min<sup>-1</sup>. Die Blut-

## Diskussion

---

druckwerte dieses Patienten lagen während dieser kritischer Herzfrequenzanstiege im 25%-Normbereich. Während der Aufwach- und der frühen postoperativen Phase traten in dieser Untergruppe keine Tachykardien auf.

### ◆ *Clonidin-Remifentanil-Gruppe (CR)*

In der CR-Gruppe hatte ein Patient zwei tachykarde Phasen über 6 Minuten während der Narkoseausleitung und eine 5-minütige Phase während der Extubation. Zwei weitere Patienten zeigten ebenfalls während der Ausleitung und im Aufwachraum Episoden mit Herzfrequenzen über  $100 \text{ min}^{-1}$ . Aus diesem Ergebnis wird deutlich, dass Clonidin keinen absoluten Schutz vor tachykarden Phasen in dieser Phase bieten kann. Bei solchen Reaktionen könnte an die zusätzliche Gabe eines niederpotenten Opioids oder eines  $\beta$ -Rezeptoren-Blockers gedacht werden.

### ◆ *Placebo-Alfentanil-Gruppe (PA)*

Wie schon in Abb. 25 dargestellt, haben die Patienten der PA-Gruppe signifikant häufiger tachykarde Phasen im intraoperativen Zeitraum.

Bei der Einzelfallauswertung konnten insgesamt sieben Patienten in der PA-Gruppe mit Frequenzanstiegen über  $100 \text{ min}^{-1}$  beobachtet werden. Die Episoden sind bei 3 Patienten sowohl während intraoperativer chirurgischer Manipulationen als auch in der Aufwach- und postoperativen Phase aufgetreten. Die Tachykardien waren durch zusätzliche Alfentanil Bolusgaben und Erhöhung der Propofol – Zielkonzentration nur schwer zu kontrollieren und haben teilweise lange angehalten (bis zu 25 Minuten). Drei Patienten zeigten kurze tachykarde Episoden mit einer Dauer zwischen einer und drei Minuten ausschließlich während der Narkoseausleitung und der frühen postoperativen Phase. Ein PA-Patient reagierte mit 2 Episoden während der Intubation und der flexiblen Bronchoskopie. Für den intraoperativen Zeitraum sind signifikante Unterschiede zwischen Clonidin- und Placebopatienten in Abb. 23 dargestellt.

### ◆ *Placebo-Remifentanil-Gruppe (PR)*

In der PR-Gruppe traten bei den drei betroffenen Patienten die tachykarden Phasen vorwiegend während der Extubation und frühen postoperativen Phase



auf. Sie dauerten zwischen einer und 13 Minuten. Nur ein Patient zeigte zusätzlich reizabhängige Frequenzanstiege über  $100 \text{ min}^{-1}$  zu einem früheren Zeitpunkt. Absolute Herzfrequenzanstiege über  $100 \text{ min}^{-1}$  sind nach unseren Ergebnissen durch die adjuvante Clonidingabe nicht sicher vermeidbar, da auch in der CR-Gruppe drei Patienten mit vergleichbar langen Phasen beobachtet wurden. Auch die medianen Herzfrequenzen 10, 20 und 30 Minuten nach Extubation (Tab. 26) zeigen keinen deutlichen protektiven Effekt der Clonidingabe beim Vergleich zwischen der CR- und PR-Gruppe. Betrachtet man jedoch die relativen Abweichungen im Vergleich zur Baseline (Tab. 27), sind die CR-Patienten 30 Minuten nach Extubation - bei etwas höheren Ausgangsfrequenzen - prozentual weniger angestiegen als die Patienten der PR-Gruppe (+3,4% vs. +12,2%).

Es ist zu schließen, dass Remifentanyl intraoperative reizabhängige tachykarde Phasen verlässlich reduzieren kann. Im Gegensatz zur besseren Blutdruckkontrolle in der frühen postoperativen Phase durch die adjuvante Gabe von Clonidin, können tachykarde Episoden über  $100 \text{ min}^{-1}$  in der Kombination mit Remifentanyl nicht gänzlich verhindert werden.

#### 4.6.4 Herzfrequenzabfälle unter $40 \text{ min}^{-1}$

Ausgeprägte Bradykardien mit Herzfrequenzen unter  $40 \text{ min}^{-1}$ , die über 1 Minute andauerten waren selten und traten bei 2 der 56 Studienpatienten auf.

Ein Patient der CR-Gruppe hatte 2 Episoden während der Intubation. Die Ereignisse gingen nicht mit einem Blutdruckabfall einher (SAP  $>145 \text{ mmHg}$ ). Die Ausgangsherzfrequenz betrug bei diesem Patient  $55 \text{ min}^{-1}$ . Da das Ereignis nicht mit einem Blutdruckabfall vergesellschaftet war, ist meiner Meinung nach nicht von einer schwerwiegenden hämodynamischen Gefährdung des Patienten zu diesem Zeitpunkt auszugehen.

Ein Patient aus der PA-Gruppe zeigte ebenfalls 2 Episoden mit kritischer Bradykardie (1 x während der Narkoseeinleitung und 1 x während der Intubation). Auch hier waren die Blutdruckwerte immer über  $120 \text{ mmHg}$  systolisch. Außerdem hatte der Patient bereits als Ausgangsfrequenz nur  $44 \text{ min}^{-1}$ .

### ◆ *Remifentanil und schwere Bradykardie bzw. Hypotension*

Verschiedene Autoren haben in der Vergangenheit über das Auftreten schwerer Bradykardien mit und ohne begleitende Hypotension nach der Gabe von Remifentanil berichtet. DeSouza und Kollegen benutzten Remifentanil (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  als Bolus über 30sec. mit anschließender kontinuierlicher Infusion von 0,1 - 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^{-1}$ ) bei Eingriffen in der Koronarchirurgie. Sie beobachteten bei 6 von 30 Patienten schwere Bradykardien (Herzfrequenz unter 30/min) und Blutdruckabfälle (SAP unter 80 mmHg). Sie vermuteten als Ursache für diese hämodynamischen Entgleisungen eine zu schnelle Remifentanilgabe über die Spritzenpumpe (Medfusion 2010i). Ein 70 kg Patient bekam z.B. einen Bolus von 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  über 28 Sekunden. Der Hersteller empfiehlt hingegen eine Bolusgabe über 30 bis 60 Sekunden, um das Auftreten von Muskelrigidität zu vermindern; auf Bradykardien im Zusammenhang mit Bolusinjektionen wurde bis 1997 nicht hingewiesen. DeSouza et al. benutzen daher nach Durchführung ihrer Studie von 1997 kleinere Dosen von 0,3 - 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (30) als kontinuierliche Infusion und konnten damit eine Senkung der Inzidenz von schweren Bradykardien erreichen. In der aktuellen Version der Fachinformation finden diese Erkenntnisse Beachtung. Der Hersteller empfiehlt seither keine Bolusinjektionen mehr für die Anwendung in der Herzchirurgie, sondern die kontinuierliche Gabe ab Beginn der Einleitung mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (58).

Auch Schüttler und Kollegen fanden in ihrer vergleichenden Studie zwischen Remifentanil und Alfentanil eine höhere Inzidenz für Hypotension (53% vs. 39%) und Bradykardie (4% vs. 2%) in der Remifentanil-Gruppe. Diese Ereignisse wurden jedoch von keinem der teilnehmenden Anästhesisten als lebensbedrohlich eingestuft. Die Ursache vermuteten die Autoren in der Kombination von Remifentanil mit 66%  $\text{N}_2\text{O}$  und Isofluran (0,5% endexpiratorisch) (169).

Bei unseren Patienten konnten wir bei einer an Clonidin- und das Alter adjustierten Remifentanilinfusion zwischen 0,375 und 1,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ohne Bolusgabe keine erhöhte Inzidenz von Bradykardien und Hypotension feststellen. Von 56 Patienten zeigten nur 2 Patienten (s.o.) Episoden von kritischen Bradykardien

unter 40 / min mit mehr als 1 Minute Dauer. Diese Episoden gingen nicht mit einem Blutdruckabfall einher und waren mit Atropingaben gut zu therapieren.

Die geringe Inzidenz von schweren Blutdruck- und Herzfrequenzabfällen ist am ehesten auf den Verzicht von Remifentanil-Bolus-Gaben und die ausreichende präoperative i.v. - Flüssigkeitssubstitution zurückzuführen. Auf eine generelle Gabe von parasympholytischen Substanzen wie Atropin oder Glykopyrrolat besteht bei Remifentanilgaben als kontinuierliche Infusion im nach unseren Ergebnissen keine Notwendigkeit. Thompson und Kollegen empfehlen zwar die adjuvante Gabe eines Vagolytikums, schränken aber ebenso ein, dass ausreichende präoperative Flüssigkeitszufuhr, oder der Verzicht auf volatile Anästhetika die Inzidenz von Blutdruck- und Herzfrequenzabfällen ebenfalls verringern kann (194).

Die vergleichsweise moderaten hämodynamischen Veränderungen nach Remifentanilgabe stehen auch im Einklang mit denen einer großen multizentrischen Phase-IV-Studie an 3101 Patienten, die 1997 durchgeführt wurde. Bei 29 Patienten traten schwere Bradykardien auf. 27 Patienten zeigten schwere Hypotensionen (207).

### ◆ **Clonidin und schwere Bradykardie bzw. Hypotension**

Auch durch die Gabe von Clonidin können besonders in hoher Dosierung und bei schneller Infusionsgeschwindigkeit schwere Bradykardien auftreten (115). Schwere Bradykardien waren durch die frühe Intervention mit Atropin durch den Anästhesisten in unserer Studie selten. Während der Narkoseeinleitung und Intubation wurde bei 10 CA-Patienten und bei 7 CR-Patienten eine Atropingabe notwendig (MW: 0,63 mg bzw. 0,64 mg). Interessanterweise erhielten auch 7 PA-Patienten und 6 PR-Patienten während dieser Phase Atropin (MW: 0,50 mg bzw., 0,46 mg).

Orko et al fanden ebenfalls keine intraoperativen Herzfrequenzabfälle unter 45  $\text{min}^{-1}$  nach einer Prämedikation mit 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Clonidin peroral. Sie berichteten aber über signifikant häufigere postoperative Bradykardien im Aufwachraum in

der Clonidingruppe (141), die bei unseren Studienpatienten nicht aufgetreten sind.

### 4.7 Postoperative Patientenbefragung

#### 4.7.1 Postoperative Analgesie

Eine postoperative Analgesie ist bei diesen gering invasiven Eingriffen in der Regel nicht notwendig. Im Mittel wurden von unseren Studienpatienten Werte auf der visuellen Analogskala zwischen 1,07 in der PA-Gruppe und 2,5 in der CR-Gruppe angegeben (Tab. 32). Allen Patienten wurde bei Bedarf eine Schmerztherapie angeboten. Am häufigsten (4 von 14 Patienten) verlangten die Patienten der PR-Gruppe nach einer analgetischen Medikation, was durch das völlige Fehlen einer postoperativen Analgesie bei dem ultra-kurzwirksamen Opioid erklärt werden kann (207). Von den Patienten der Remifentanil-Gruppe wurden im Vergleich zur Alfentanil-Gruppe im Mittel auch etwas höhere VAS-Werte angegeben. Diese Unterschiede erreichten jedoch keine statistische Signifikanz.

Einen signifikanten analgetischen Effekt der präoperativen Clonidingabe konnten wir bei unseren Studienpatienten - im Sinne einer Reduktion der VAS-Mittelwerte - im Gegensatz zu den Ergebnissen von Segal und Kollegen (173) nicht feststellen. In anderen Arbeiten wurde berichtet, dass die analgetische Potenz von  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten durchaus mit der von Opioiden vergleichbar ist. Gordh et al (62) beobachteten eine äquianalgetische Wirkung von 200  $\mu\text{g}$  Clonidin i.v. und 50 mg Pethidin i.v.. Nach Tryba et al. (197) erwiesen sich 150  $\mu\text{g}$  Clonidin i.v. bei orthopädischen Patienten postoperativ als ebenso analgetisch wirksam wie 5 mg Morphin i.v.. In einer Untersuchung von Sümpekmann und Kollegen zeigte sich, dass 150  $\mu\text{g}$  Clonidin i.v. und 9,5 mg Piritramid i.v. während einer postoperativen patientenkontrollierten Analgesie (PCA) eine äquipotente Wirkung zeigen (189). Außer Segal und Kollegen, die Clonidin perioperativ transdermal verabreichten, benutzten alle zitierten Studien i.v. Clonidin als Analgetikum in der postoperativen Phase. Der im Gegensatz dazu von

uns unterschiedlich gewählte Zeitpunkt der Clonidinapplikation, könnte eine mögliche Begründung für den nicht nachweisbaren postoperativen analgetischen Effekt des  $\alpha_2$ -Agonisten sein.

Das Ziel einer adäquaten postoperativen Betreuung ist unabhängig von der reinen Schmerztherapie auch die Reduktion der postoperativ gesteigerten sympathikoadrenergen Erregung (5). Wir konnten zeigen, dass durch die präoperative Clonidingabe die hämodynamische und sympathikoadrenerge Stressantwort vor allem bei Gebrauch von Remifentanil in der frühen postoperativen Phase effektiv reduziert werden kann (siehe Kapitel 3.5.1 und 3.5.2), obgleich eine analgetische Wirkung nicht nachgewiesen werden konnte.

#### **4.7.2 Postoperative Übelkeit und Erbrechen**

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) war bei den untersuchten Patienten ein selten beobachtetes Phänomen. Lediglich zwei Patienten aus der CA-Gruppe klagten über leichte Übelkeit, kein Patient musste während der Überwachungszeit im Aufwachraum erbrechen. In anderen Studien, die ebenfalls Propofol, Alfentanil oder Remifentanil im Rahmen von TIVAs einsetzten, wurden zum Teil viel höhere PONV-Inzidenzen beschrieben. In der 1997 durchgeführten Studie von Philip et al wurden TIVAs bei laparoskopischen ambulanten Operationen bei 223 Patienten vor allem im gynäkologisch-diagnostischen Bereich durchgeführt. Es wurden zwei Verfahren mit Propofol und Remifentanil bzw. Propofol und Alfentanil verglichen. Über den gesamten Studienzeitraum (inklusive einer nach 24 Stunden durchgeführten telefonischen Befragung) gaben 53% der Patienten Übelkeit (29% mit Erbrechen) an. In der Remifentanil-Propofol-Gruppe klagten nur 44% der Patienten über Übelkeit (21% über Erbrechen) (147). Diese hohen Inzidenzen von postoperativer Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu dem seltenen Auftreten dieser Symptome bei unseren Studienpatienten sind wohl am ehesten auf die verschiedenen Eingriffe (Pneumoperitoneum als prädisponierender Faktor für PONV) und die postoperative Schmerztherapie mit Fentanyl in der zu vergleichenden Studie zurückzuführen.

## Diskussion

---

Auch in der von Schüttler und Kollegen durchgeführten Multicenterstudie an 234 Patienten, die sich einem nicht-gynäkologischen Baucheingriff unterziehen mussten wurde eine höhere Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen angegeben. In beiden Studiengruppen klagten 47% der Patienten über Übelkeit. In der Remifentanil-Gruppe mussten 10%, in der Alfentanil-Gruppe 16% der Patienten erbrechen (169).

### 4.7.3 Postoperatives Frieren und Zittern

Postoperatives Muskelzittern wird auch als „Shivering“ bezeichnet, und tritt vermehrt nach intraoperativen Wärmeverlusten auf (175). Es ist auch ein bekanntes Phänomen nach Remifentanilnarkosen (5,169,207). Muskelzittern ist für die betroffenen Patienten nicht nur subjektiv ein unangenehmes Geschehen, sondern geht auch mit erhöhtem Sauerstoffverbrauch, Hypertonie und Tachykardie einher (175), was bei dafür anfälligen Individuen zu myokardialen Ischämien führen kann. Clonidin wird seit langem erfolgreich zur Therapie des postoperativen Shiverings eingesetzt, was auch die Ergebnisse einer Studie von Schwarzkopf und Kollegen belegen (200).

Obwohl wir in unserer Studie dazu keine signifikanten Ergebnisse feststellen konnten, gaben 8 Remifentanil-Patienten (6 PR-Patienten und 2 CR-Patienten) gegenüber 3 Alfentanil-Patienten (1 CA-Patient und 2 PA-Patienten) „Frieren und Zittern“ als sonstige Empfindungen bei der postoperativen Befragung an. Beim Vergleich zwischen Clonidin und Placebogruppe konnten wir diesbezüglich eine niedrigere Inzidenz (3 C-Patienten vs. 8 P-Patienten) feststellen, was sich gut mit den von Vanderstappen et al. gefundenen Erkenntnissen zur prophylaktischen Clonidingabe (170) deckt. Exzessives Shivering trat bei keinem der untersuchten Studienpatienten auf, was mit Sicherheit an den kurzen Eingriffen und den geringen intraoperativen Wärmeverlusten liegt.

Durch unsere Ergebnisse können wir trotzdem annehmen, dass durch die Zugabe von Clonidin zu Remifentanil die Inzidenz von postoperativem Muskelzittern gesenkt werden kann.

## 4.8 Narkosemittelverbrauch und Kostenanalyse

### 4.8.1 Narkosemittelverbrauch

#### ◆ *Propofolverbrauch*

Obwohl Clonidin bekanntlich in der Lage ist, den Narkosemittelverbrauch zu senken (44,52,84), konnten wir beim Hauptgruppenvergleich zwischen unserer Verum- und Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede bei den mittleren Infusionsgeschwindigkeiten von Propofol finden. Der tendenziell geringere Propofolverbrauch in der Clonidingruppe ist jedoch auch unter dem Aspekt der anfänglichen Dosisreduktion von Remifentanil und Alfentanil in der Verumgruppe zu sehen. Trotz geringerer Mengen Alfentanil in der CA-Gruppe blieb der Propofolverbrauch unter dem in der PA-Gruppe.

Verschiedene Studienergebnisse, dass Remifentanil den Propofolverbrauch senkt (149,195), können wir bestätigen (Tab. 33). Den geringsten mittleren Propofolverbrauch zeigte die CR-Gruppe (8,40 mg/kg/h). Im Widerspruch dazu steht die Aussage von Philip et al, dass Remifentanil den Propofolverbrauch im Vergleich zu Alfentanil nicht zu reduzieren vermag (147). Dieser Dissens wird durch die von den Autoren gewählte höhere Dosierung von Alfentanil und die grundsätzliche Verschiedenheit der untersuchten Eingriffe (Philip et al untersuchten laparoskopische Baucheingriffe) relativiert.

In den Untergruppen zeigte sich durch die Kombination von Clonidin und Remifentanil die signifikant geringste durchschnittliche Propofol. Den höchsten Propofolbedarf hatte die PA-Gruppe mit 11,76 mg/kg/h. In der parallel zu dieser Arbeit durchgeführten Studie konnte Schädle nachweisen, dass trotz des geringsten Propofolverbrauchs die Patienten der CR-Gruppe im EEG am seltensten Phasen mit potentieller intraoperativer Wachheit zeigen und auch nicht von einer geringeren Hypnosetiefe auszugehen ist (165).

#### ◆ *Opioidverbrauch*

Wir konnten zeigen, dass die adjuvante Clonidingabe den Remifentanilbedarf bei mikrolaryngoskopischen Eingriffen nicht reduzieren kann. Beim Alfentanil-

verbrauch stellten wir hingegen eine signifikante Dosisreduktion durch die präoperative Clonidingabe fest. Auch in anderen Studien wurde bereits auf den Opiatsparenden Effekt von Clonidin hingewiesen (52). Bei unseren Ergebnissen muss jedoch beachtet werden, dass der Propofolverbrauch in den Alfentanilgruppen deutlich höher lag. Durch die längere Wirkdauer von Alfentanil im Vergleich zu Remifentanil ist der Anästhesist gegen Ende der an sich schon kurzen Eingriffe bei einer weiteren Alfentanilgabe auch eher zurückhaltend, um nicht die Risiken einer postoperativen Atemdepression in Kauf nehmen zu müssen. Auch diese Tatsache trägt zu der schlechteren hämodynamischen Abschirmung von Alfentanilpatienten während mikrolaryngoskopischer Eingriffe, (s.o.) bei.

### 4.8.2 Kostenanalyse

In den vorangegangenen Kapiteln konnte gezeigt werden, dass bei den untersuchten Eingriffen der Einsatz von Remifentanil als analgetische Komponente einer TIVA im Vergleich zu Alfentanil besser geeignet ist hämodynamische Stressreaktionen zu verhindern. Die Großhandelspreise für Remifentanil sind aber im Moment und mit Sicherheit auch für die nächsten fünf Jahre (Patentschutz) höher als für Alfentanil. Folglich stellten wir trotz einer Reduktion des Propofolverbrauchs durch das neuere kurzwirksame Opioid die höchsten Kosten pro Narkoseminute in der PR-Gruppe fest. Interessanterweise können durch die adjuvante Gabe von Clonidin über eine Reduktion der Propofolkosten die Gesamtausgaben pro Narkoseminute beim Vergleich der PR- und CR-Gruppe verringert werden. Diese liegen im Mittel nur zwei Cent über denen der PA-Gruppe. Bei dieser Berechnung wurden die Fixkosten für im Mittel zwei Ampullen Clonidin pro Narkose ( $\cong 1,52$  €) nicht berücksichtigt. Daraus folgt, dass bei sehr kurzen Eingriffen die gesamten Arzneimittelkosten durch die Clonidingabe höher sind.

Unter der Annahme, dass durch eine Reduktion von perioperativen hyperdynamen Kreislaufsituationen die Inzidenz von myokardialen Ischämien und unter Umständen daraus resultierenden Herzinfarkten gesenkt werden kann, ist der



Einsatz von Clonidin und Remifentanyl auch aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten als sinnvoll zu erachten. Mangano und Goldman errechneten weltweit zusätzliche Kosten von ungefähr 40 Milliarden US-Dollar im Gesundheitssystem durch perioperative kardiale Komplikationen (109). Betrachtet man diese immensen Kosten, ist meiner Meinung nach der zusätzliche finanzielle Aufwand für zwei Ampullen Clonidin absolut vernachlässigbar.

### ◆ *Rechtslage beim adjuvanten Einsatz von Clonidin*

Der  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonist Clonidin befindet sich bereits seit vielen Jahren auf dem deutschen Markt. Die Zulassung des Präparates ist jedoch auf die Behandlung von Bluthochdruck begrenzt. Durch seine spezifischen pharmakologischen Eigenschaften ist es seit Mitte der 80er Jahre immer mehr in das Blickfeld der Anästhesie gerückt und wird hier unter kontrollierten Bedingungen mit großem Erfolg zur hämodynamischen Stabilisierung bei Narkosen und zur Einsparung von Narkosemitteln eingesetzt. Die Patentrechte für das Präparat sind längst abgelaufen und es besteht von industrieller Seite kein Interesse das Anwendungsgebiet auf den adjuvanten Einsatz bei Narkosen auszuweiten. Diese Indikationsausweitung würde wegen der Notwendigkeit einer erneuten Durchführung von klinischen Studien hohe Kosten für die Pharmaindustrie verursachen, ohne dass die Kliniken gezwungen wären das dann teurere Präparat auch zu beziehen. Mit Sicherheit würden die Krankenhausapotheken wegen des immer größer werdenden Kostendrucks im Gesundheitswesen auf bereits als Generika zur Verfügung stehende billigere Clonidinpräparate ausweichen.

Solange sich der Anästhesist im Rahmen seiner ärztlichen Therapiefreiheit zur adjuvanten Clonidingabe auch ohne das Vorhandensein einer hypertensiven Entgleisung entscheiden kann, wird der  $\alpha_2$ -Rezeptor-Agonist bei vielen Kollegen ein häufig eingesetztes Medikament bleiben. Sollte jedoch von politischer Seite - wie von einigen Experten im Gesundheitswesen gefordert - eine Liste erstellt werden, die den Einsatz von Medikamenten außerhalb ihrer Zulassung einschränkt, könnte die rechtliche Grundlage für die Anwendung von Clonidin als Adjuvans bei Narkosen kompliziert werden. Meiner Meinung nach sollten die Berufsverbände der Anästhesisten sich wegen der eindeutigen Studienlage, die

## Diskussion

---

in vielen Situationen für den Einsatz von Clonidin bei Narkosen sprechen für ein Fortbestehen dieses Präparates und eventuell eine Ausweitung des Indikationsgebietes im Rahmen ihrer Möglichkeiten einsetzen.

## 5 Schlussfolgerungen und Zusammenfassung

Bei der Analyse der intraoperativen hämodynamischen und endokrinen Stressabschirmung während mikrolaryngoskopischer und panendoskopischer Eingriffe in der HNO konnten wir feststellen, dass der Schutz vor Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegen während der Intubation durch Remifentanil als analgetische Komponente einer TIVA besser zu erreichen ist als durch Alfentanil. Die adjuvante präoperative Clonidingabe reduziert die hämodynamische und endokrine Stressantwort für beide eingesetzten Opiode effektiv; die beste hämodynamische Abschirmung konnte durch die Kombination von Clonidin und Remifentanil (CR) erreicht werden. Auch bezüglich der endokrinen Stressprotektion konnten wir die geringsten Noradrenalin-Plasmakonzentrationen in der CR-Gruppe finden. Bei der Betrachtung des gesamten intraoperativen Zeitraums war die kontinuierliche Remifentanilinfusion der Gabe von Alfentanil Einzeldosen eindeutig überlegen. Das hochpotente kurzwirksame Remifentanil ermöglicht eine ideale Anpassung der stressdämpfenden effektiven Opioiddosis an die schnell wechselnden Phasen mit sehr intensiven Stimulationen gefolgt von nahezu völlig reizfreien Perioden. Auch bei unvorhergesehenem frühem Ende des Eingriffs, oder einer zusätzlichen Kontrolle gegen OP-Ende durch einen Oberarzt kann durch Remifentanil eine adäquate Stressprotektion bis zum Ende des Eingriffs gewährleistet werden. Durch die kurze Wirkdauer muss nicht das Risiko einer postoperativen Atemdepression und verlängerter Aufwachzeit in Kauf genommen werden. Der vormalige Standard in unserer Klinik mit Propofol und Alfentanil schnitt sowohl in Bezug auf die hämodynamische als auch auf die endokrine Stressabschirmung in der intraoperativen Phase am schlechtesten ab. Sollen hyperdynamie Kreislaufsituationen bei diesen Eingriffen im Sinne einer Protektion vor myokardialen Ischämien verhindert werden, kann dieses TIVA-Regime nach unseren Ergebnissen bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren nicht mehr empfohlen werden.

Auf eine adäquate Stressabschirmung während der Extubation und der postoperativen Phase wurde meiner Meinung nach in der Vergangenheit zu wenig geachtet. Besonders bei Verwendung des kurzwirksamen Remifentanil muss

## Schlussfolgerungen und Zusammenfassung

nicht nur auf eine adäquate postoperative Schmerztherapie Wert gelegt werden, sondern auch - und vor allem - bei kardialen Risikopatienten auf eine ausreichende Stressabschirmung. Wir konnten zeigen, dass obwohl nach den untersuchten Eingriffen in der Regel keine wesentlichen Schmerzen auftreten, tachykarde und hypertensive Episoden in der frühen postoperativen Phase bei den mit Remifentanil und Placebo (PR) behandelten Patienten ausgeprägter waren, als in den anderen drei Studiengruppen. Durch die präoperative adjuvante Gabe von Clonidin können diese hyperdynamen Kreislaufzustände und die endokrine Stressantwort deutlich vermindert werden. Dies müsste sich bisherigen Studien zufolge entsprechend in einer Verbesserung des kardialen Outcome niederschlagen.. Die präoperative Gabe des  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten kann somit als gute Alternative zum Einsatz von  $\beta$ -Blockern oder niedrigpotenten Opioiden bei der Kontrolle von hämodynamischen Entgleisungen nach mikrolaryngoskopischen Eingriffen in der postoperativen Phase gelten.

Bei der Betrachtung ökonomischer Gesichtspunkte ist der Einsatz von Clonidin und Remifentanil meiner Ansicht nach ebenfalls sehr sinnvoll. Die Gesamtkosten pro Narkoseminute waren in unserer PR-Gruppe am höchsten und können durch den zusätzlichen Gebrauch von Clonidin deutlich reduziert werden. Betrachtet man die Folgekosten, die sich durch Einsatz von anderen Substanzen wie z.B. Betablocker oder Urapidil ergeben, oder gar Kosten durch perioperative kardiale Komplikationen, erscheinen die zusätzlichen Aufwendungen für im Mittel zwei verbrauchte Ampullen Clonidin vernachlässigbar.

Der Gebrauch von intravenös verabreichtem Clonidin darf jedoch nicht unkritisch betrachtet werden. Wir konnten zeigen, dass bei ausreichender präoperativer Flüssigkeitssubstitution die Anwendung unter kontrollierten Bedingungen und der ständigen Überwachung der Herz-Kreislauffunktion sicher ist. Von einer präoperativen i.v. Clonidin-Prämedikation auf Normalstation muss aus Gründen der Patientensicherheit Abstand genommen werden. Ob auch eine perorale Gabe von Clonidin, die als sicherer gilt, ähnlich gute Ergebnisse der Stressabschirmung bei mikrolaryngoskopischen Eingriffen bringt, sollte Anlass zu weiteren klinischen Studien geben.

## Schlussfolgerungen und Zusammenfassung

Zusammenfassend führte die Studie zur Favorisierung des neuen Opioides Remifentanyl bei den untersuchten Eingriffen in der HNO und löste das bisherige Standardregime mit Alfentanyl im klinischen Alltag ab. Der adjuvante Einsatz von Clonidin optimiert das neue Verfahren weiter, besonders auch im bisher wenig untersuchten postoperativen Bereich. Hier bieten sich auch Anknüpfungspunkte für weitere klinische Studien.

Die aufwendig durchgeführte Onlinedokumentation der 56 Fälle erlaubt darüber hinaus eine auf den Einzelfall bezogene Diskussion kritischer Situationen im Rahmen zukünftiger klinischer Fallkonferenzen.

## 6 Abbildungen und Tabellen

### 6.1 Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Einführen des Kleinsasserohrs	3
Abb. 2: Abstützen des Kleinsasserohrs	3
Abb. 3: starre Ösophagoskopie 1	3
Abb. 4: starre Ösophagoskopie 2	3
Abb. 5: Kontext-sensitive Halbwertszeit nach Infusion verschiedener Opiode. Simulation der Zeitspanne bis zur Abnahme der Plasma-Konzentration auf 50% nach Ende einer Infusion unterschiedlicher Länge. Nach Egan et al. (38)	10
Abb. 6: 4-armiges Studiendesign	15
Abb. 7: Clonidinwirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz (Mittelwerte und Std-Abw.)	41
Abb. 8: SAP-Reaktion während Einleitung und Intubation in den Untergruppen	44
Abb. 9: HR-Reaktion während Einleitung und Intubation in den Untergruppen	47
Abb. 10: Prozentualer Anteil der SAP $\pm$ 25%-Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (C vs. P)	58
Abb. 11: Prozentualer Anteil der SAP $\pm$ 25%-Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (A vs. R)	59
Abb. 12: Prozentualer Anteil der SAP $\pm$ 25%-Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (Untergruppen)	60
Abb. 13: Prozentualer Anteil der SAP $\pm$ 40%-Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (C vs. P)	61
Abb. 14: Prozentualer Anteil der SAP $\pm$ 40%-Abweichung an der gesamten Narkosezeit (A vs. R)	62
Abb. 15: Prozentualer Anteil der SAP $\pm$ 40%-Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (Untergruppenvergleich)	63
Abb. 16: Prozentuale Narkosezeit mit SAP-Werten >200 / >220 (Untergruppenvergleich)	64
Abb. 17: Prozentuale Narkosezeit mit SAP-Werten <90 / <80 / <70 (Untergruppenvergleich)	65
Abb. 18: Prozentualer Anteil der HR $\pm$ 25%-Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (C vs. P)	66
Abb. 19: Prozentualer Anteil der HR $\pm$ 25%-Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (A vs. R)	67

Abb. 20: Prozentualer Anteil der HR $\pm 25\%$ -Änderungen an der gesamten Narkosezeit (Untergruppenvergleich)	68
Abb. 21: Prozentualer Anteil der HR > 40% - Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (C vs P; A vs R)	69
Abb. 22: Prozentualer Anteil der HR > 40% - Abweichungen an der gesamten Narkosezeit (Untergruppenvergleich)	70
Abb. 23: Prozentualer Anteil der HR-Werte < 50 und > 100 / min an der gesamten Narkosezeit (C vs. P)	71
Abb. 24: Prozentualer Anteil der HR-Werte < 50 und > 100 / min an der gesamten Narkosezeit (A vs. R)	72
Abb. 25: Prozentualer Anteil der HR-Werte < 50 und > 100 / min an der gesamten Narkosezeit (Untergruppenvergleich)	73
Abb. 26: Prozentualer Anteil an der Gesamtnarkosezeit von Phasen, in denen SAP und HR-Werte relative Grenzwertüberschreitungen zeigen (Untergruppenvergleich)	74
Abb. 27: SAP-Verlauf der 4 Untergruppen in der frühen postoperativen Phase	75
Abb. 28: HR-Verlauf der 4 Untergruppen in der frühen postoperativen Phase	78
Abb. 29: „Berg und Talnarkose“ eines Studienpatienten	93
Abb. 30: SAP-Verlauf OP-Ende bis 60 Minuten nach Extubation bei Apitsch et al (5)	122
Abb. 31: HR-Verlauf OP-Ende bis 60 Minuten nach Extubation bei Apitsch et al (5)	124

## 6.2 Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1: Referenzbereich für Plasma- und Urinkatecholamine	21
Tab. 2: Narkoseregime	23
Tab. 3: Vergleich der Opiode (nach Shafer et al. (177))	28
Tab. 4: Anschlagzeit und Wirkdauer der Muskelrelaxantien (aus Savarese et al)	31
Tab. 5: Aufwachscore in Anlehnung an die Ramsay-Sedierungsskala	34
Tab. 6: Demographische Daten	36
Tab. 7: Operationszeiten	37
Tab. 8: Anästhesiezeiten in Minuten	38
Tab. 9: Baseline-1-Werte präoperativ; Medianwert	39
Tab. 10: Baseline-2-Werte und prozentuale Veränderung von SAP, HR und NA nach Clonidin- bzw. Placebogabe	40
Tab. 11: Studienpatienten mit arteriellem Hypertonus: Verteilung über die Gruppen	42
Tab. 12: SAP-Verlauf in den Untergruppen während der Intubationsphase	44

## Abbildungen und Tabellen

---

Tab. 13: SAP- Änderungen (Minima vor / Maxima nach) auf Intubationsreiz	45
Tab. 14: Relative SAP-Änderungen bei Intubation in % zur BL1	46
Tab. 15: HR-Verlauf in den Untergruppen während der Intubationsphase	48
Tab. 16: HR- Änderungen (Minima vor / Maxima nach) auf Intubationsreiz	49
Tab. 17: Relative HR-Änderungen bei Intubation in % zur BL1	50
Tab. 18: Odds ratio für HR-Anstieg >40 % zur BL1 (als Reaktion auf Intubation)	51
Tab. 19: Änderungen der NoradrenalinKonzentration auf Intubationsreiz	52
Tab. 20: SAP- Änderungen (Minima vor / Maxima nach) auf Extubationsreiz	53
Tab. 21: Relative SAP-Änderungen bei Intubation in % zur BL1	54
Tab. 22: HR-Änderungen (Minima vor / Maxima nach) auf Extubationsreiz	55
Tab. 23: Relative HR-Änderungen bei Extubation in % zur BL1	56
Tab. 24: Änderungen der NoradrenalinKonzentration auf Extubationsreiz	57
Tab. 25: Systolischer Blutdruck 10, 20 und 30 min nach Extubation	76
Tab. 26: Herzfrequenz 10, 20 und 30 min nach Extubation	79
Tab. 27: Relative SAP- und HR-Änderungen 30 Min nach Extubation in % BL1	80
Tab. 28: Absolute und relative Plasmakonzentration von Noradrenalin 30 min nach Extubation	82
Tab. 29 Urinsammelzeit, Urinmenge, Urinproduktion	83
Tab. 30: Urinkatecholaminkonzentrationen	84
Tab. 31: Urinkatecholaminkonzentrationen auf 24h berechnet	85
Tab. 32: Postoperative Schmerzen 10, 20 u. 30 min nach Extubation in Mittelwerten $\pm$ Std-Abweichungen / postoperative Analgetikabedarf	86
Tab. 33: Narkosemittelverbrauch	88
Tab. 34: Akrinor- und Atropinverbrauch	89
Tab. 35: Großhandelspreise für Narkosemittel (Universitätsapothek Tübingen)	90
Tab. 36: Narkosemittelkosten berechnet auf 1 Narkoseminute bzw 1 Stunde	90
Tab. 37: Eingriffsart, Randomisierung und Demographische Daten der einzelnen Studienpatienten	173
Tab. 38: Legende zu den im Folgenden abgebildeten Narkoseverläufen	181



## 7 Literaturverzeichnis

1. Adams,H.A., Muller,H., Borner,U., und Hempelmann,G. (1988)  
Der Einfluß von Acebutolol auf Plasma-Katecholamine und perioperative endokrine Stressparameter  
*Anaesthesist*,**37**,77-83
2. Adams,J.E., III, Sicard,G.A., Allen,B.T., Bridwell,K.H., Lenke,L.G., Davila-Roman,V.G., Bodor,G.S., Ladenson,J.H., und Jaffe,A.S. (1994)  
Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I  
*N. Engl. J. Med.*,**330**,670-674
3. Andrews,C.J., Sinclair,M., Prys-Roberts,C., und Dye,A. (1983)  
Ventilatory effects during and after continuous infusion of fentanyl or alfentanil  
*Br. J. Anaesth.*,**55 Suppl 2**,211S-216S
4. Ang,E.T., Khon,S., Goldfarb,G., Debaene,B., Galet,C., und Jolis,P. (1989)  
[Effects of clonidine on postoperative shivers: a double blind study]  
*Ann. Fr. Anesth. Reanim.*,**8 Suppl**,R200-
5. Apitzsch,H., Olthoff,D., Thieme,V., Wiegel,M., Bohne,V., und Vetter,B. (1999)  
Remifentanil und Alfentanil: Sympathiko-adrenerge Effekte in der frühen postoperativen Phase beim kardiovaskulären Risikopatienten  
*Anaesthesist*,**48**,301-309
6. Bailey,P., Egan,T., und Stanley,T. (2000)  
Intravenous Opioid Anesthetics, 273-376  
in: Miller,R.: 5, Churchill Livingstone, New York; Anesthesia
7. Beck,G.N., Masterson,G.R., Richards,J., und Bunting,P. (1993)  
Comparison of intubation following propofol and alfentanil with intubation following thiopentone and suxamethonium  
*Anaesthesia*,**48**,876-880
8. Bernard,J.M., Hommeril,J.L., Passuti,N., und Pinaud,M. (1991)  
Postoperative analgesia by intravenous clonidine  
*Anesthesiology*,**75**,577-582
9. Bidwai,A.V., Bidwai,V.A., Rogers,C.R., und Stanley,T.H. (1979)  
Blood-pressure and pulse-rate responses to endotracheal extubation with and without prior injection of lidocaine  
*Anesthesiology*,**51**,171-173
10. Bloor,B.C. und Flacke,W.E. (1982)  
Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha- adrenergic agonist  
*Anesth. Analg.*,**61**,741-745
11. Bower,S. und Hull,C.J. (1982)  
Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil  
*Br. J. Anaesth.*,**54**,871-877
12. Brandom,B.W., Woelfel,S.K., Cook,D.R., Weber,S., Powers,D.M., und Weakly,J.N. (1989)  
Comparison of mivacurium and suxamethonium administered by bolus and infusion  
*Br. J. Anaesth.*,**62**,488-493

## Literaturverzeichnis

---

13. Bruandet,N., Rentero,N., Debeer,L., und Quintin,L. (1998)  
Catecholamine activation in the vasomotor center on emergence from anesthesia: the effects of alpha2 agonists  
*Anesth. Analg.*,**86**,240-245
14. Bucx,M.J., van Geel,R.T., Scheck,P.A., und Stijnen,T. (1992)  
Cardiovascular effects of forces applied during laryngoscopy. The importance of tracheal intubation  
*Anaesthesia*,**47**,1029-1033
15. Burkle,H., Dunbar,S., und Van Aken,H. (1996)  
Remifentanil: a novel, short-acting, mu-opioid  
*Anesth. Analg.*,**83**,646-651
16. Cafiero,T., Mastronardi,P., Burrelli,R., und Santoro,R. (2000)  
[The effects of remifentanil on hemodynamic response to intubation. A comparative study with fentanyl]  
*Minerva Anesthesiol.*,**66**,793-797
17. Chung,F., Houston,P.L., Cheng,D.C., Lavelle,P.A., McDonald,N., Burns,R.J., und David,T.E. (1988)  
Calcium channel blockade does not offer adequate protection from perioperative myocardial ischemia  
*Anesthesiology*,**69**,343-347
18. Claeys,M.A., Gepts,E., und Camu,F. (1988)  
Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol  
*Br. J. Anaesth.*,**60**,3-9
19. Cockshott,I.D., Briggs,L.P., Douglas,E.J., und White,M. (1987)  
Pharmacokinetics of propofol in female patients. Studies using single bolus injections  
*Br. J. Anaesth.*,**59**,1103-1110
20. Coley,S., Mobley,K.A., Bone,M.E., und Fell,D. (1989)  
Haemodynamic changes after induction of anaesthesia and tracheal intubation following propofol or thiopentone in patients of ASA grade I and III  
*Br. J. Anaesth.*,**63**,423-428
21. Coriat,P., Daloz,M., Bousseau,D., Fusciardi,J., Echter,E., und Viars,P. (1984)  
Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous nitroglycerin  
*Anesthesiology*,**61**,193-196
22. Costello,T.G. und Cormack,J.R. (1998)  
Clonidine premedication decreases hemodynamic responses to pin head- holder application during craniotomy  
*Anesth. Analg.*,**86**,1001-1004
23. Crawford,D.C., Fell,D., Achola,K.J., und Smith,G. (1987)  
Effects of alfentanil on the pressor and catecholamine responses to tracheal intubation  
*Br. J. Anaesth.*,**59**,707-712
24. Cucchiara,R.F., Benefiel,D.J., Matteo,R.S., DeWood,M., und Albin,M.S. (1986)  
Evaluation of esmolol in controlling increases in heart rate and blood pressure during endotracheal intubation in patients undergoing carotid endarterectomy  
*Anesthesiology*,**65**,528-531

25. Cullen,P.M., Turtle,M., Prys-Roberts,C., Way,W.L., und Dye,J. (1987)  
Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans  
*Anesth. Analg.*,**66**,1115-1120
26. Cushman,P., Jr. und Sowers,J.R. (1989)  
Alcohol withdrawal syndrome: clinical and hormonal responses to alpha 2- adrenergic  
agonist treatment  
*Alcohol Clin. Exp. Res.*,**13**,361-364
27. Dahlgren,N. und Messeter,K. (1981)  
Treatment of stress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl  
*Anaesthesia*,**36**,1022-1026
28. de Grood,P.M., Mitsukuri,S., van Egmond,J., Rutten,J.M., und Cruil,J.F. (1987)  
Comparison of etomidate and propofol for anaesthesia in microlaryngeal surgery  
*Anaesthesia*,**42**,366-372
29. Derbyshire,D.R., Chmielewski,A., Fell,D., Vater,M., Achola,K., und Smith,G. (1983)  
Plasma catecholamine responses to tracheal intubation  
*Br. J. Anaesth.*,**55**,855-860
30. DeSouza,G., Lewis,M.C., und TerRiet,M.F. (1997)  
Severe bradycardia after remifentanil  
*Anesthesiology*,**87**,1019-1020
31. Detsky,A.S., Abrams,H.B., Forbath,N., Scott,J.G., und Hilliard,J.R. (1986)  
Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical  
risk index  
*Arch. Intern. Med.*,**146**,2131-2134
32. Diefenbach,C., Abel,M., Rump,A.F., Grond,S., Korb,H., und Buzello,W. (1995)  
Changes in plasma cholinesterase activity and mivacurium neuromuscular block in re-  
sponse to normothermic cardiopulmonary bypass  
*Anesth. Analg.*,**80**,1088-1091
33. Dollery,C.T. (1988)  
Advantages and disadvantages of alpha 2-adrenoceptor agonists for systemic hyperten-  
sion  
*Am. J. Cardiol.*,**61**,1D-5D
34. Dundee,J.W., Robinson,F.P., McCollum,J.S., und Patterson,C.C. (1986)  
Sensitivity to propofol in the elderly  
*Anaesthesia*,**41**,482-485
35. Dyson,A., Isaac,P.A., Pennant,J.H., Giesecke,A.H., und Lipton,J.M. (1990)  
Esmolol attenuates cardiovascular responses to extubation  
*Anesth. Analg.*,**71**,675-678
36. Edwards,N.D., Alford,A.M., Dobson,P.M., Peacock,J.E., und Reilly,C.S. (1994)  
Myocardial ischaemia during tracheal intubation and extubation  
*Br. J. Anaesth.*,**73**,537-539
37. Egan,T.D. (1995)  
Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal  
*Clin. Pharmacokinet.*,**29**,80-94

## Literaturverzeichnis

---

38. Egan, T.D., Lemmens, H.J., Fiset, P., Hermann, D.J., Muir, K.T., Stanski, D.R., und Shafer, S.L. (1993)  
The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers  
*Anesthesiology*, **79**, 881-892
39. Egan, T.D., Minto, C.F., Hermann, D.J., Barr, J., Muir, K.T., und Shafer, S.L. (1996)  
Remifentanyl versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers  
*Anesthesiology*, **84**, 821-833
40. Elia, S., Liu, P., Chrusciel, C., Hilgenberg, A., Skourtis, C., und Lappas, D. (1989)  
Effects of tracheal extubation on coronary blood flow, myocardial metabolism and systemic haemodynamic responses  
*Can. J. Anaesth.*, **36**, 2-8
41. Engelman, E., Lipszyc, M., Gilbert, E., Van der, L.P., Bellens, B., Van Romphey, A., und de Rood, M. (1989)  
Effects of clonidine on anesthetic drug requirements and hemodynamic response during aortic surgery  
*Anesthesiology*, **71**, 178-187
42. Ewalenko, P., Deloof, T., Gerin, M., Delmotte, J.J., und Byttebier, G. (1990)  
Propofol infusion with or without fentanyl supplementation for microlaryngoscopy  
*Acta Anaesthesiol. Belg.*, **41**, 297-306
43. Fetting, J.H., Sheidler, V.R., Stefanek, M.E., und Enterline, J.P. (1987)  
Clonidine for anticipatory nausea and vomiting  
*Cancer Treat. Rev.*, **71**, 409-410
44. Flacke, J.W., Bloor, B.C., Flacke, W.E., Wong, D., Dazza, S., Stead, S.W., und Laks, H. (1987)  
Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery  
*Anesthesiology*, **67**, 11-19
45. Forrest, J.B., Rehder, K., Cahalan, M.K., und Goldsmith, C.H. (1992)  
Multicenter study of general anesthesia. III. Predictors of severe perioperative adverse outcomes  
*Anesthesiology*, **76**, 3-15
46. Frank, T., Thieme, V., und Radow, L. (2000)  
Prämedikation im Rahmen einer TIVA bei kieferchirurgischen Operationen - Vergleich der perioperativen Verläufe nach Clonidin versus Midazolam  
*Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.*, **35**, 428-434
47. Freeman, J. (1969)  
Hypotension and cerebral ischemia  
*Int. Anesthesiol. Clin.*, **7**, 841-859
48. Fuhrman, T.M., Ewell, C.L., Pippin, W.D., und Weaver, J.M. (1992)  
Comparison of the efficacy of esmolol and alfentanil to attenuate the hemodynamic responses to emergence and extubation  
*J. Clin. Anesth.*, **4**, 444-447

49. Gallagher,J.D., Moore,R.A., Jose,A.B., Botros,S.B., und Clark,D.L. (1986)  
Prophylactic nitroglycerin infusions during coronary artery bypass surgery  
*Anesthesiology*,**64**,785-789
50. Ghignone,M., Calvillo,O., und Quintin,L. (1987)  
Anesthesia and hypertension: the effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements  
*Anesthesiology*,**67**,3-10
51. Ghignone,M., Noe,C., Calvillo,O., und Quintin,L. (1988)  
Anesthesia for ophthalmic surgery in the elderly: the effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics, and anesthetic requirement  
*Anesthesiology*,**68**,707-716
52. Ghignone,M., Quintin,L., Duke,P.C., Kehler,C.H., und Calvillo,O. (1986)  
Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation  
*Anesthesiology*,**64**,36-42
53. Glass,P.S. (1995)  
Pharmacology of remifentanil  
*Eur. J. Anaesthesiol. Suppl*,**10**,73-74
54. Glass,P.S. (1995)  
Remifentanil: a new opioid  
*J. Clin. Anesth.*,**7**,558-563
55. Glass,P.S., Gan,T.J., und Howell,S. (1999)  
A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil  
*Anesth. Analg.*,**89**,S7-14
56. Glass,P.S., Hardman,D., Kamiyama,Y., Quill,T.J., Marton,G., Donn,K.H., Grosse,C.M., und Hermann,D. (1993)  
Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short- acting opioid: remifentanil (GI87084B)  
*Anesth. Analg.*,**77**,1031-1040
57. Glass,P.S., Iselin-Chaves,I.A., Goodman,D., DeLong,E., und Hermann,D.J. (1999)  
Determination of the potency of remifentanil compared with alfentanil using ventilatory depression as the measure of opioid effect  
*Anesthesiology*,**90**,1556-1563
58. Glaxo Wellcome plc (2000)  
Ultiva<sup>®</sup> 1/2/5 mg Fachinformation, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Fachinfo-Service
59. Goerig,M. (2001)  
Meilensteine in der Geschichte der Anästhesie, 3-9  
in: Kochs,E., Krier,C., Buzello,W., und Adams,H.A.: *Anästhesiologie*  
1, Georg Thieme Verlag; Stuttgart New York
60. Gold,M.S., Pottash,A.L., Sweeney,D.R., und Kleber,H.D. (1980)  
Efficacy of clonidine in opiate withdrawal: a study of thirty patients  
*Drug Alcohol Depend.*,**6**,201-208

## Literaturverzeichnis

---

61. Goodchild,C.S. und Serrao,J.M. (1989)  
Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog  
Br. J. Anaesth.,**63**,87-92
62. Gordh,T. und Tamsen,A. (1983)  
A study on the analgesic effect of clonidine in man  
Acta Anaesthesiol. Scand.,**78**,72-
63. Grundmann,U., Berg,K., Stamminger,U., Juckenhofel,S., und Wilhelm,W. (1997)  
Vergleichende Untersuchung von Pethidin und Clonidin zur Prophylaxe des postoperativen Kältezitterns  
Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.,**32**,36-42
64. Guy,J., Hindman,B.J., Baker,K.Z., Borel,C.O., Maktabi,M., Ostapkovich,N., Kirchner,J., Todd,M.M., Fogarty-Mack,P., Yancy,V., Sokoll,M.D., McAllister,A., Roland,C., Young,W.L., und Warner,D.S. (1997)  
Comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions  
Anesthesiology,**86**,514-524
65. Habib,A.S., Parker,J.L., Maguire,A.M., Rowbotham,D.J., und Thompson,J.P. (2002)  
Effects of remifentanyl and alfentanil on the cardiovascular responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation in the elderly  
Br. J. Anaesth.,**88**,430-433
66. Hachenberg,T. (2000)  
Perioperatives Management mit kurz wirksamen intravenösen Anästhetika  
Anaesthesiol. Reanim.,**25**,144-150
67. Hall,J., Uhrich,T., und Ebert,T. (2001)  
Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans  
Br. J. Anaesth.,**86**,5-11
68. Halter,J.B., Pflug,A.E., und Porte,D., Jr. (1977)  
Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man  
J. Clin. Endocrinol. Metab,**45**,936-944
69. Halter,J.B., Pflug,A.E., und Porte,D., Jr. (1977)  
Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man  
J. Clin. Endocrinol. Metab,**45**,936-944
70. Hanel,F. und Werner,C. (1997)  
Remifentanyl  
Anaesthesist,**46**,897-908
71. Hartley,M. und Vaughan,R.S. (1993)  
Problems associated with tracheal extubation  
Br. J. Anaesth.,**71**,561-568
72. Helbo-Hansen,S., Fletcher,R., Lundberg,D., Nordstrom,L., Werner,O., Stahl,E., und Norden,N. (1986)  
Clonidine and the sympatico-adrenal response to coronary artery by-pass surgery  
Acta Anaesthesiol. Scand.,**30**,235-242

73. Heusch,G., Schipke,J., und Thamer,V. (1985)  
Clonidine prevents the sympathetic initiation and aggravation of poststenotic myocardial ischemia  
J. Cardiovasc. Pharmacol.,**7**,1176-1182
74. Heusch,G., Schipke,J., und Thamer,V. (1986)  
Sympathetic mechanisms in poststenotic myocardial ischemia  
J. Cardiovasc. Pharmacol.,**8 Suppl 3**,S33-S40
75. Hill,A.J., Feneck,R.O., Underwood,S.M., Davis,M.E., Marsh,A., und Bromley,L. (1991)  
The haemodynamic effects of bronchoscopy. Comparison of propofol and thiopentone with and without alfentanil pretreatment  
Anaesthesia,**46**,266-270
76. Hogue,C.W., Jr., Bowdle,T.A., O'Leary,C., Duncalf,D., Miguel,R., Pitts,M., Streisand,J., Kirvassilis,G., Jamerson,B., McNeal,S., und Batenhorst,R. (1996)  
A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery  
Anesth. Analg.,**83**,279-285
77. Hokfelt,B., Hedeland,H., und Hansson,B.G. (1975)  
The effect of clonidine and penbutolol, respectively on catecholamines in blood and urine, plasma renin activity and urinary aldosterone in hypertensive patients  
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.,**213**,307-321
78. Hollenberg,M. und Mangano,D.T. (1994)  
Therapeutic approaches to postoperative ischemia. The Study of Perioperative Ischemia Research Group  
Am. J. Cardiol.,**73**,30B-33B
79. Hollenberg,M., Mangano,D.T., Browner,W.S., London,M.J., Tubau,J.F., und Tateo,I.M. (1992)  
Predictors of postoperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group  
JAMA,**268**,205-209
80. Howell,S.J., Hemming,A.E., Allman,K.G., Glover,L., Sear,J.W., und Foex,P. (1997)  
Predictors of postoperative myocardial ischaemia. The role of intercurrent arterial hypertension and other cardiovascular risk factors  
Anaesthesia,**52**,107-111
81. Hughes,M.A., Glass,P.S., und Jacobs,J.R. (1992)  
Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs  
Anesthesiology,**76**,334-341
82. James,M.K. (1994)  
Remifentanil and anaesthesia for the future  
Expert Opinion in Investigational Drugs**331-340**
83. James,M.K., Feldman,P.L., Schuster,S.V., Bilotta,J.M., Brackeen,M.F., und Leighton,H.J. (1991)  
Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues  
J. Pharmacol. Exp. Ther.,**259**,712-718

## Literaturverzeichnis

---

84. Katoh, T. und Ikeda, K. (1997)  
The effect of clonidine on sevoflurane requirements for anaesthesia and hypnosis  
*Anaesthesia*, **52**, 377-381
85. Kaukinen, S. und Pyykko, K. (1979)  
The potentiation of halothane anaesthesia by clonidine  
*Acta Anaesthesiol. Scand.*, **23**, 107-111
86. Kay, B. und Rolly, G. (1977)  
I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent  
*Acta Anaesthesiol. Belg.*, **28**, 303-316
87. Kay, N.H., Uppington, J., Sear, J.W., Douglas, E.J., und Cockshott, I.D. (1985)  
Pharmacokinetics of propofol ('Diprivan') as an induction agent  
*Postgrad. Med J.*, **61 Suppl 3**, 55-57
88. Kharasch, E.D., Russell, M., Mautz, D., Thummel, K.E., Kunze, K.L., Bowdle, A., und Cox, K. (1997)  
The role of cytochrome P450 3A4 in alfentanil clearance. Implications for interindividual variability in disposition and perioperative drug interactions  
*Anesthesiology*, **87**, 36-50
89. Kirby, I.J., Northwood, D., und Dodson, M.E. (1988)  
Modification by alfentanil of the haemodynamic response to tracheal intubation in elderly patients. A dose-response study  
*Br. J. Anaesth.*, **60**, 384-387
90. Klemola, U.M., Mennander, S., und Saarnivaara, L. (2000)  
Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: remifentanil or alfentanil in combination with propofol  
*Acta Anaesthesiol. Scand.*, **44**, 465-469
91. Kovac, A.L. (1996)  
Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation  
*J. Clin. Anesth.*, **8**, 63-79
92. Kulka, P.J. und Tryba, M. (1996)  
Systemische Gabe von  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten zur Prämedikation und Anästhesie (Anxiolyse, Sedierung, Anästhetikaeinsparung, kardiale Protektion), 80-107  
in: Tryba, M. und Zenz, M.:  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten in Anästhesie, Intensiv- und Schmerztherapie  
1, Pabst Science Publishers; Lengerich, Berlin, Düsseldorf, Riga, Scottsdale AZ (USA), Wien, Zagreb
93. Kulka, P.J., Tryba, M., Sczepanski, U., und Zenz, M. (1993)  
Beeinflusst Clonidin den hypnotischen Effekt von Propofol?  
*Anaesthesist*, **42**, 630-637
94. Kulka, P.J., Tryba, M., und Zenz, M. (1995)  
Dose-response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass graft patients  
*Anesth. Analg.*, **80**, 263-268
95. Lang, E., Kapila, A., Shlugman, D., Hoke, J.F., Sebel, P.S., und Glass, P.S. (1996)  
Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil  
*Anesthesiology*, **85**, 721-728



96. Laurito,C.E., Baughman,V.L., Becker,G.L., DeSilva,T.W., und Carranza,C.J. (1991)  
The effectiveness of oral clonidine as a sedative/anxiolytic and as a drug to blunt the hemodynamic responses to laryngoscopy  
J. Clin. Anesth.,**3**,186-193
97. Lawrence,C.J. und de Lange,S. (1997)  
Effects of a single pre-operative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and peri-operative haemodynamic stability  
Anaesthesia,**52**,736-744
98. Lehot,J.J., Arvieux,C.C., Viale,J.P., und Foex,P. (1995)  
[Myocardial ischemia and anesthesia]  
Ann. Fr. Anesth. Reanim.,**14**,176-197
99. Lindgren,B.R., Ekstrom,T., und Andersson,R.G. (1986)  
The effect of inhaled clonidine in patients with asthma  
Am. Rev. Respir. Dis.,**134**,266-269
100. Lindgren,L., Yli-Hankala,A., Randell,T., Kirvela,M., Scheinin,M., und Neuvonen,P.J. (1993)  
Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone  
Br. J. Anaesth.,**70**,306-310
101. Lischke,V., Westphal,K., Kessler,P., Behne,M., Brons,B., und Bück,M. (1998)  
Untersuchung zur postoperativen Befindlichkeit nach TIVA mit Remifentanyl vs. Sufentanyl in der Neurochirurgie  
Deutscher Anästhesiekongress 1998, Abstractband:
102. Longnecker,D.E. (1987)  
Alpine anesthesia: can pretreatment with clonidine decrease the peaks and valleys?  
Anesthesiology,**67**,1-2
103. Louis,F. (1987)  
Myocardial ischemia following induced hypotension  
Middle East J. Anesthesiol.,**9**,293-297
104. Lunn,J.K., Stanley,T.H., Eisele,J., Webster,L., und Woodward,A. (1979)  
High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: plasma fentanyl concentrations and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses  
Anesth. Analg.,**58**,390-395
105. Magnusson,J., Thulin,T., Werner,O., Jarhult,J., und Thomson,D. (1986)  
Haemodynamic effects of pretreatment with metoprolol in hypertensive patients undergoing surgery  
Br. J. Anaesth.,**58**,251-260
106. Maguire,A.M., Kumar,N., Parker,L.J., Rowbotham,D.J., und Thompson,J.P. (2001)  
Comparison of effects of remifentanyl and alfentanil on cardiovascular response to tracheal intubation in hypertensive patients  
Br. J. Anaesth.,**86**,90-93
107. Mancina,G., Ferrari,A., Gregorini,L., Leonetti,G., Parati,G., Picotti,G.B., Ravazzani,C., und Zanchetti,A. (1983)  
Plasma catecholamines do not invariably reflect sympathetically induced changes in blood pressure in man  
Clin. Sci. (Lond),**65**,227-235

## Literaturverzeichnis

---

108. Mangano,D.T. (1990)  
Perioperative cardiac morbidity  
*Anesthesiology*,**72**,153-184
109. Mangano,D.T. und Goldman,L. (1995)  
Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease  
*N. Engl. J. Med.*,**333**,1750-1756
110. Mangano,D.T., Hollenberg,M., Fegert,G., Meyer,M.L., London,M.J., Tubau,J.F., und Krupski,W.C. (1991)  
Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery--I: Incidence and severity during the 4 day perioperative period. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group  
*J. Am. Coll. Cardiol.*,**17**,843-850
111. Mangano,D.T., Layug,E.L., Wallace,A., und Tateo,I. (1996)  
Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group  
*N. Engl. J. Med.*,**335**,1713-1720
112. Mangano,D.T., Siliciano,D., Hollenberg,M., Leung,J.M., Browner,W.S., Goehner,P., Merrick,S., und Verrier,E. (1992)  
Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group  
*Anesthesiology*,**76**,342-353
113. Mangano,D.T., Siliciano,D., Hollenberg,M., Leung,J.M., Browner,W.S., Goehner,P., Merrick,S., und Verrier,E. (1992)  
Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group  
*Anesthesiology*,**76**,342-353
114. Martin,D.E., Rosenberg,H., Aukburg,S.J., Bartkowski,R.R., Edwards,M.W., Jr., Greenhow,D.E., und Klineberg,P.L. (1982)  
Low-dose fentanyl blunts circulatory responses to tracheal intubation  
*Anesth. Analg.*,**61**,680-684
115. Maze,M. und Tranquilli,W. (1991)  
Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia  
*Anesthesiology*,**74**,581-605
116. McCoy,E.P., Mirakhur,R.K., und McCloskey,B.V. (1995)  
A comparison of the stress response to laryngoscopy. The Macintosh versus the McCoy blade  
*Anaesthesia*,**50**,943-946
117. McDonnell,T.E., Bartkowski,R.R., und Williams,J.J. (1984)  
ED50 of alfentanil for induction of anesthesia in unpremedicated young adults  
*Anesthesiology*,**60**,136-140
118. McSPI--Europe Research Group (1997)  
Perioperative sympatholysis. Beneficial effects of the alpha 2- adrenoceptor agonist mivazerol on hemodynamic stability and myocardial ischemia.  
*Anesthesiology*,**86**,346-363

119. Meierhenrich,R., Gauss,A., Geldner,G., Radermacher,P., und Tebbe,U. (2000)  
Bedeutung der Akut-PTCA in der Therapie des perioperativen Myokardinfarkts  
*Anaesthesist*,**49**,140-148
120. Mellinghoff,H. und Nigrovic,V. (2001)  
Klinisch-pharmakologische Grundlagen der Anästhesiologie, 163-175  
in: Kochs,E., Krier,C., Buzello,W., und Adams,H.A.: Anästhesiologie  
1, Georg Thieme Verlag; Stuttgart New York
121. Merin,R.G. (1987)  
Calcium channel blocking drugs and anesthetics: is the drug interaction beneficial or detrimental?  
*Anesthesiology*,**66**,111-113
122. Mi,W.D., Sakai,T., Takahashi,S., und Matsuki,A. (1998)  
Haemodynamic and electroencephalograph responses to intubation during induction with propofol or propofol/fentanyl  
*Can. J. Anaesth.*,**45**,19-22
123. Michel,M.C. und Erdbrügger,W. (1996)  
Physiologie und Regulation humaner alpha2-Adrenozeptoren, 9-20  
in: Tryba,M., Zenz,M., und Jurna,I.: alpha2-Adrenozeptor-Agonisten in Anästhesie, Intensiv- und Schmerztherapie, Band 1  
Pabst Science Publishers, Lengerich, Berlin, Düsseldorf, Riga, Scottsdale AZ (USA), Wien, Zagreb
124. Mikawa,K., Nishina,K., Maekawa,N., Asano,M., und Obara,H. (1995)  
Oral clonidine premedication reduces vomiting in children after strabismus surgery  
*Can. J. Anaesth.*,**42**,977-981
125. Mikawa,K., Nishina,K., Maekawa,N., und Obara,H. (1996)  
Comparison of nicardipine, diltiazem and verapamil for controlling the cardiovascular responses to tracheal intubation  
*Br. J. Anaesth.*,**76**,221-226
126. Mikawa,K., Nishina,K., Takao,Y., Shiga,M., Maekawa,N., und Obara,H. (1997)  
Attenuation of cardiovascular responses to tracheal extubation: comparison of verapamil, lidocaine, and verapamil-lidocaine combination  
*Anesth. Analg.*,**85**,1005-1010
127. Miller,D.R., Martineau,R.J., O'Brien,H., Hull,K.A., Oliveras,L., Hindmarsh,T., und Greenway,D. (1993)  
Effects of alfentanil on the hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation  
*Anesth. Analg.*,**76**,1040-1046
128. Minto,C.F., Schnider,T.W., Egan,T.D., Youngs,E., Lemmens,H.J., Gambus,P.L., Billard,V., Hoke,J.F., Moore,K.H., Hermann,D.J., Muir,K.T., Mandema,J.W., und Shafer,S.L. (1997)  
Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development  
*Anesthesiology*,**86**,10-23

## Literaturverzeichnis

---

129. Molderings,G.J. (1996)  
Die Bedeutung von  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren und Imidazolinrezeptoren für die kardiovaskuläre Wirkung von  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten, 21-31  
in: Tryba,M. und Zenz,M.:  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten in Anästhesie, Intensiv- und Schmerztherapie  
1, Pabst Science Publishers; Lengerich, Berlin, Düsseldorf, Riga, Scottsdale AZ (USA), Wien, Zagreb
130. Monk,C.R., Coates,D.P., Prys-Roberts,C., Turtle,M.J., und Spelina,K. (1987)  
Haemodynamic effects of a prolonged infusion of propofol as a supplement to nitrous oxide anaesthesia. Studies in association with peripheral arterial surgery  
Br. J. Anaesth.,**59**,954-960
131. Moss,J. und Renz,C.L. (2000)  
The Autonomic Nervous System, 523-577  
in: Miller,R.D.: Anesthesia  
5, Churchill Livingstone; Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, Edinburgh
132. Mroczek,W.J., Davidov,M., und Finnerty,F.A., Jr. (1973)  
Intravenous clonidine in hypertensive patients  
Clin. Pharmacol. Ther.,**14**,847-851
133. Mustola,S.T., Baer,G.A., Metsa-Ketela,T., und Laippala,P. (1995)  
Haemodynamic and plasma catecholamine responses during total intravenous anaesthesia for laryngomicroscopy. Thiopentone compared with propofol  
Anaesthesia,**50**,108-113
134. Nauta,J., de Lange,S., Koopman,D., Spierdijk,J., van Kleef,J., und Stanley,T.H. (1982)  
Anesthetic induction with alfentanil: a new short-acting narcotic analgesic  
Anesth. Analg.,**61**,267-272
135. Nayler,W.G., McInnes,I., Stone,J., Carson,V., und Lowe,T.E. (1970)  
Catapres (ST-155)-induced changes in coronary vascular resistance  
Cardiovasc. Res.,**4**,457-465
136. Nilsson,L.B., Viby-Mogensen,J., Moller,J., Fonsmark,L., und Ostergaard,D. (2002)  
Remifentanil vs. alfentanil for direct laryngoscopy: a randomized study comparing two total intravenous anaesthesia techniques. TIVA for direct laryngoscopy  
Acta Anaesthesiol. Belg.,**53**,213-219
137. Nishina,K., Mikawa,K., Maekawa,N., und Obara,H. (1995)  
Fentanyl attenuates cardiovascular responses to tracheal extubation  
Acta Anaesthesiol. Scand.,**39**,85-89
138. Nishina,K., Mikawa,K., Takao,Y., Shiga,M., Maekawa,N., und Obara,H. (1997)  
Prostaglandin E1, lidocaine, and prostaglandin E1-lidocaine combination for attenuating cardiovascular responses to extubation  
Can. J. Anaesth.,**44**,1211-1214
139. Nishina,K., Mikawa,K., Uesugi,T., Obara,H., Maekawa,M., Kamae,I., und Nishi,N. (2002)  
Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia: a critical appraisal and meta-analysis of the literature  
Anesthesiology,**96**,323-329

140. O'Connor,M., Escarpa,A., und Prys-Roberts,C. (1983)  
Ventilatory depression during and after infusion of alfentanil in man  
Br. J. Anaesth.,**55 Suppl 2**,217S-222S
141. Orko,R., Pouttu,J., Ghignone,M., und Rosenberg,P.H. (1987)  
Effect of clonidine on haemodynamic responses to endotracheal intubation and on gastric acidity  
Acta Anaesthesiol. Scand.,**31**,325-329
142. Ostergaard,D., Jensen,F.S., Jensen,E., Skovgaard,L.T., und Viby-Mogensen,J. (1992)  
Influence of plasma cholinesterase activity on recovery from mivacurium- induced neuro-  
muscular blockade in phenotypically normal patients  
Acta Anaesthesiol. Scand.,**36**,702-706
143. Ostergaard,D., Jensen,F.S., Jensen,E., Skovgaard,L.T., und Viby-Mogensen,J. (1993)  
Mivacurium-induced neuromuscular blockade in patients with atypical plasma choli-  
nesterase  
Acta Anaesthesiol. Scand.,**37**,314-318
144. Owens,P. und O'Brien,E. (1999)  
Hypotension in patients with coronary disease: can profound hypotensive events cause  
myocardial ischaemic events?  
Heart,**82**,477-481
145. Parlow,J.L., Begou,G., Sagnard,P., Cottet-Emard,J.M., Levron,J.C., Annat,G., Bonnet,F.,  
Ghignone,M., Hughson,R., Viale,J.P., und Quintin,L. (1999)  
Cardiac baroreflex during the postoperative period in patients with hypertension: effect of  
clonidine  
Anesthesiology,**90**,681-692
146. Pernerstorfer,T., Krafft,P., Fitzgerald,R.D., Krenn,C.G., Chiari,A., Wagner,O., und  
Weinstabl,C. (1995)  
Stress response to tracheal intubation: direct laryngoscopy compared with blind oral intu-  
bation  
Anaesthesia,**50**,17-22
147. Philip,B.K., Scuderi,P.E., Chung,F., Conahan,T.J., Maurer,W., Angel,J.J., Kallar,S.K.,  
Skinner,E.P., und Jamerson,B.D. (1997)  
Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous an-  
esthesia. The Remifentanil/Alfentanil Outpatient TIVA Group  
Anesth. Analg.,**84**,515-521
148. Pouttu,J., Scheinin,B., Rosenberg,P.H., Viinamaki,O., und Scheinin,M. (1987)  
Oral premedication with clonidine: effects on stress responses during general anaesthesia  
Acta Anaesthesiol. Scand.,**31**,730-734
149. Prakash,N., McLeod,T., und Gao,S.F. (2001)  
The effects of remifentanil on haemodynamic stability during rigid bronchoscopy  
Anaesthesia,**56**,576-580
150. Prys-Roberts,C., Greene,L.T., Meloche,R., und Foex,P. (1971)  
Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II. Haemodynamic consequences of  
induction and endotracheal intubation  
Br. J. Anaesth.,**43**,531-547

## Literaturverzeichnis

---

151. Quintin,L., Bouillocl,X., Butin,E., Bayon,M.C., Brudon,J.R., Levron,J.C., Tassan,H., Boucaud,C., Tissot,S., Frehring,B., Petit,P., Danays,T., Viale,J.P., und Ghignone,M. (1996)  
Clonidine for major vascular surgery in hypertensive patients: a double- blind, controlled, randomized study  
*Anesth. Analg.*,**83**,687-695
152. Quintin,L., Cicala,R., Kent,M., und Thomsen,B. (1993)  
Effect of clonidine on myocardial ischaemia: a double-blind pilot trial  
*Can. J. Anaesth.*,**40**,85-86
153. Quintin,L., Roux,C., Macquin,I., Bonnet,F., und Ghignone,M. (1989)  
Clonidine blunts the endocrine and circulatory surge during recovery of aortic surgery  
*Anesthesiology*,**71**,A154-
154. Rao,T.L., Jacobs,K.H., und El Etr,A.A. (1983)  
Reinfarction following anesthesia in patients with myocardial infarction  
*Anesthesiology*,**59**,499-505
155. Redmond,D.E., Jr. und Huang,Y.H. (1982)  
The primate locus coeruleus and effects of clonidine on opiate withdrawal  
*J. Clin. Psychiatry*,**43**,25-29
156. Reid,J.L. (1985)  
Central alpha 2 receptors and the regulation of blood pressure in humans  
*J. Cardiovasc. Pharmacol.*,**7 Suppl 8**,S45-S50
157. Rose,D.K., Cohen,M.M., und DeBoer,D.P. (1996)  
Cardiovascular events in the postanesthesia care unit: contribution of risk factors  
*Anesthesiology*,**84**,772-781
158. Rosow,C. (1993)  
Remifentanil: a unique opioid analgesic  
*Anesthesiology*,**79**,875-876
159. Roy,W.L., Edelist,G., und Gilbert,B. (1979)  
Myocardial ischemia during non-cardiac surgical procedures in patients with coronary-artery disease  
*Anesthesiology*,**51**,393-397
160. Rozenbajgier,C.M.(1995)  
Intraoperative Katecholaminspiegel Bei Venöser, Arterieller Und Zentralnervöser Probenentnahme  
Med. Dissertation, Universität Tübingen
161. Russell,D., Wilkes,M.P., Hunter,S.C., Glen,J.B., Hutton,P., und Kenny,G.N. (1995)  
Manual compared with target-controlled infusion of propofol  
*Br. J. Anaesth.*,**75**,562-566
162. Russell,W.J., Morris,R.G., Frewin,D.B., und Drew,S.E. (1981)  
Changes in plasma catecholamine concentrations during endotracheal intubation  
*Br. J. Anaesth.*,**53**,837-839
163. Sanderson,J.H. und Blades,J.F. (1988)  
Multicentre study of propofol in day case surgery  
*Anaesthesia*,**43 Suppl**,70-73

164. Savarese, J.J., Caldwell, J.E., Lien, C.A., und Miller, R.D. (2000)  
Pharmacology of Muscle Relaxants and their Antagonists, 412-490  
in: Miller, R.D.: Anesthesia  
5, Churchill Livingstone; Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, Edinburgh
165. Schädle, B. (2002)  
Der Einfluss Verschiedener TIVA-Verfahren Auf Die Neurophysiologischen Parameter Bispektraler Index Und Spektrale Eckfrequenz Unter Besonderer Berücksichtigung Potentieller Awareness-Phasen  
Med. Dissertation, Universität Tübingen
166. Scheepstra, G.L., Booij, L.H., Rutten, C.L., und Coenen, L.G. (1989)  
Propofol for induction and maintenance of anaesthesia: comparison between younger and older patients  
Br. J. Anaesth., **62**, 54-60
167. Scheinin, B., Scheinin, M., Vuorinen, J., und Lindgren, L. (1989)  
Alfentanil obtunds the cardiovascular and sympathoadrenal responses to suxamethonium-facilitated laryngoscopy and intubation  
Br. J. Anaesth., **62**, 385-392
168. Schnider, T.W., Minto, C.F., Shafer, S.L., Gambus, P.L., Andresen, C., Goodale, D.B., und Youngs, E.J. (1999)  
The influence of age on propofol pharmacodynamics  
Anesthesiology, **90**, 1502-1516
169. Schuttler, J., Albrecht, S., Breivik, H., Osnes, S., Prys-Roberts, C., Holder, K., Chauvin, M., Viby-Mogensen, J., Mogensen, T., Gustafson, I., Lof, L., Noronha, D., und Kirkham, A.J. (1997)  
A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery  
Anaesthesia, **52**, 307-317
170. Schwarzkopf, K.R., Hoff, H., Hartmann, M., und Fritz, H.G. (2001)  
A comparison between meperidine, clonidine and urapidil in the treatment of postanesthetic shivering  
Anesth. Analg., **92**, 257-260
171. Sear, J.W., Jewkes, C., Tellez, J.C., und Foex, P. (1994)  
Does the choice of antihypertensive therapy influence haemodynamic responses to induction, laryngoscopy and intubation?  
Br. J. Anaesth., **73**, 303-308
172. Sebel, P.S., Hoke, J.F., Westmoreland, C., Hug, C.C., Jr., Muir, K.T., und Szlam, F. (1995)  
Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil  
Anesth. Analg., **80**, 990-993
173. Segal, I.S., Jarvis, D.J., Duncan, S.R., White, P.F., und Maze, M. (1991)  
Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period  
Anesthesiology, **74**, 220-225
174. Seltzer, J.L., Gerson, J.I., und Grogono, A.W. (1980)  
Hypertension in perioperative period  
N. Y. State J. Med., **80**, 29-31

## Literaturverzeichnis

---

175. Sessler,D.I. (2000)  
Temperature Monitoring, 1367-1389  
in: Miller,R.D.: Anesthesia  
5, Churchill Livingstone; Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, Edinburgh
176. Shafer,S.L. und Stanski,D.R. (1992)  
Improving the clinical utility of anesthetic drug pharmacokinetics  
Anesthesiology,**76**,327-330
177. Shafer,S.L. und Varvel,J.R. (1991)  
Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection  
Anesthesiology,**74**,53-63
178. Shribman,A.J., Smith,G., und Achola,K.J. (1987)  
Cardiovascular and catecholamine responses to laryngoscopy with and without tracheal intubation  
Br. J. Anaesth.,**59**,295-299
179. Singh,H., Vichitvejpaisal,P., Gaines,G.Y., und White,P.F. (1995)  
Comparative effects of lidocaine, esmolol, and nitroglycerin in modifying the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation  
J. Clin. Anesth.,**7**,5-8
180. Slogoff,S. und Keats,A.S. (1985)  
Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction?  
Anesthesiology,**62**,107-114
181. Slogoff,S. und Keats,A.S. (1989)  
Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary artery bypass operations  
Anesthesiology,**70**,179-188
182. Sonntag,H., Larsen,R., Hilfiker,O., Kettler,D., und Brockschnieder,B. (1982)  
Myocardial blood flow and oxygen consumption during high-dose fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease  
Anesthesiology,**56**,417-422
183. Stähle,H. (1985)  
Die Geschichte eines Hochdruckmittels, 7-29  
in: MPS Medizinisch Pharmazeutische Studiengesellschaft e.V.: Berichte aus der Pharma-Forschung Band IV  
; Mainz
184. Steinfath,M., Scholz,J., Tonner,P.H., Kycia,B., Konietzko,T., Bause,H., und Schulte am,E.J. (1996)  
Is sufentanil a useful opioid for laryngomicroscopy?  
Acta Anaesthesiol. Scand.,**40**,883-888
185. Stoelting,R.K. (1979)  
Attenuation of blood pressure response to laryngoscopy and tracheal intubation with sodium nitroprusside  
Anesth. Analg.,**58**,116-119



186. Stone, J.G., Foex, P., Sear, J.W., Johnson, L.L., Khambatta, H.J., und Triner, L. (1988)  
Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients: effect of a single small oral dose of a beta-adrenergic blocking agent  
*Anesthesiology*, **68**, 495-500
187. Striebel, H.W., Koenigs, D., und Heil, T. (1993)  
Clonidin - Stellenwert in der Anästhesie  
*Anaesthesist*, **42**, 131-141
188. Strong, M.S., Vaughan, C.W., Mahler, D.L., Jaffe, D.R., und Sullivan, R.C. (1974)  
Cardiac complications of microsurgery of the larynx: etiology, incidence and prevention  
*Laryngoscope*, **84**, 908-920
189. Sumpelmann, R., Busing, H., Schroder, D., Rekersbrink, M., Krohn, S., und Strauss, J.M. (1996)  
Patienten-kontrollierte Analgesie mit Clonidin und Piritramid  
*Anaesthesist*, **45**, 88-94
190. Suzuki, M. und Kirchner, J.A. (1967)  
Laryngeal reflex pathways related to rate and rhythm of the heart  
*Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, **76**, 774-780
191. Taittonen, M.T., Aantaa, R., und Kirvela, O.A. (1998)  
Effect of clonidine on changes in plasma catecholamine concentrations and oxygen consumption caused by the cold pressor test  
*Br. J. Anaesth.*, **81**, 140-144
192. Talke, P., Li, J., Jain, U., Leung, J., Drasner, K., Hollenberg, M., und Mangano, D.T. (1995)  
Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group  
*Anesthesiology*, **82**, 620-633
193. Thomas, M.G., Quiroz, A.C., Rice, J.C., Sander, G.E., und Giles, T.D. (1986)  
Antianginal effects of clonidine  
*J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **8 Suppl 3**, S69-S75
194. Thompson, J.P., Hall, A.P., Russell, J., Cagney, B., und Rowbotham, D.J. (1998)  
Effect of remifentanyl on the haemodynamic response to orotracheal intubation  
*Br. J. Anaesth.*, **80**, 467-469
195. Thompson, J.P. und Rowbotham, D.J. (1996)  
Remifentanyl--an opioid for the 21st century  
*Br. J. Anaesth.*, **76**, 341-343
196. Traynor, C. und Hall, G.M. (1981)  
Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implications  
*Br. J. Anaesth.*, **53**, 153-160
197. Tryba, M., Zenz, M., und Strumpf, M. (1991)  
Clonidine i.v. is equally effective as Morphine i.v. for postoperative Analgesia - A double-blind Study  
*Anesthesiology*, **75**,
198. Van Aken, H., Meinshausen, E., Prien, T., Brussel, T., Heinecke, A., und Lawin, P. (1988)  
The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N<sub>2</sub>O in humans  
*Anesthesiology*, **68**, 157-163

## Literaturverzeichnis

---

199. van Zwieten,P.A., Thoolen,M.J., und Timmermans,P.B. (1984)  
The hypotensive activity and side effects of methyldopa, clonidine, and guanfacine  
*Hypertension*,**6**,1128-1133
200. Vanderstappen,I., Vandermeersch,E., Vanacker,B., Mattheussen,M., Herijgers,P., und Van Aken,H. (1996)  
The effect of prophylactic clonidine on postoperative shivering. A large prospective double-blind study  
*Anaesthesia*,**51**,351-355
201. Vucevic,M., Purdy,G.M., und Ellis,F.R. (1992)  
Esmolol hydrochloride for management of the cardiovascular stress responses to laryngoscopy and tracheal intubation  
*Br. J. Anaesth.*,**68**,529-530
202. Vuyk,J. (1997)  
Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between opioids and propofol  
*J. Clin. Anesth.*,**9**,23S-26S
203. Wallace,A., Layug,B., Tateo,I., Li,J., Hollenberg,M., Browner,W., Miller,D., und Manganano,D.T. (1998)  
Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. McSPI Research Group  
*Anesthesiology*,**88**,7-17
204. Weber,M.A., Drayer,J.I., und Deitch,M.W. (1984)  
Hypertension in patients with diabetes mellitus: treatment with a centrally acting agent  
*J. Cardiovasc. Pharmacol.*,**6 Suppl 5**,S823-S829
205. Weindler,J., Rippa,A., Kiefer,T., Burg,A., und Ruprecht,K.W. (1996)  
0,15 mg Clonidin als orale Prämedikation bei Retrobulbäranästhesie  
*Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*,**208**,410-413
206. Westmoreland,C.L., Hoke,J.F., Sebel,P.S., Hug,C.C., Jr., und Muir,K.T. (1993)  
Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery  
*Anesthesiology*,**79**,893-903
207. Wilhelm,W., Biedler,A., und Larsen,R. (1997)  
Remifentanil - Erste klinische Erfahrungen bei 3100 Patienten  
*Anaesthesist*,**46**,992-997
208. Wilhelm,W., Huppert,A., Brun,K., Gruness,V., und Larsen,R. (1997)  
Remifentanil mit Propofol oder Isofluran. Ein Vergleich des Aufwachverhaltens bei arthroskopischen Eingriffen  
*Anaesthesist*,**46**,335-338
209. Wright,P.M., Carabine,U.A., McClune,S., Orr,D.A., und Moore,J. (1990)  
Preanaesthetic medication with clonidine  
*Br. J. Anaesth.*,**65**,628-632
210. Wuesten,R., Van Aken,H., Glass,P.S., und Buerkle,H. (2001)  
Assessment of depth of anesthesia and postoperative respiratory recovery after remifent  
*Anesthesiology*,**94**,211-217
211. Zalunardo,M.P., Zollinger,A., Spahn,D.R., Seifert,B., und Pasch,T. (2000)  
Preoperative clonidine attenuates stress response during emergence from anesthesia  
*J. Clin. Anesth.*,**12**,343-349

212. Zalunardo, M.P., Zollinger, A., Szelloe, P., Spahn, D.R., Seifert, B., und Pasch, T. (2001)  
Kardiovaskuläre Stressprotektion während der Anästhesieeinleitung - Vergleich zwischen Clonidin und Esmolol  
*Anaesthesist*, **50**, 21-25
213. Zentrallaboratorium des Klinikums der Universität Tübingen (1997)  
Referenzbereiche und Labor-Anforderungs-Hinweise, Medizinische Klinik Abt. IV und Spezielle Laboratorien
214. Zochowski, R.J. und Lada, W. (1984)  
Intravenous clonidine in acute myocardial infarction in men  
*Int. J. Cardiol.*, **6**, 189-205
215. Zubenko, G.S., Cohen, B.M., Lipinski, J.F., Jr., und Jonas, J.M. (1984)  
Clonidine in the treatment of mania and mixed bipolar disorder  
*Am. J. Psychiatry*, **141**, 1617-1618

## 8 Anhang

### 8.1 Patienteninformation und Einwilligung

#### Patienteninformation und Einwilligung

##### CAR-Studie

**Wirkung von Clonidin, Remifentanyl und Alfentanil auf die Qualität der Narkose während mikrolaryngoskopischer Eingriffe unter besonderer Berücksichtigung hämodynamischer und endokriner Streßantwort**

Dr. U. Bissinger, Dr. M. Rall

Sehr geehrte, liebe Patientin,  
sehr geehrter, lieber Patient !

Die bei Ihnen geplante Untersuchung in Vollnarkose (Mikrolaryngoskopie) führt relativ häufig zu Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegen und -abfällen. Das hängt damit zusammen, daß Phasen mit starken und weniger starken Reizen rasch aufeinander folgen. Das bisher übliche Narkoseverfahren kann diese Schwankungen oftmals nur unzureichend dämpfen. Wir wollen daher im Rahmen einer klinischen Studie zwei verschiedene Schmerzmittel (Alfentanil / Remifentanyl), sowie ein weiteres Medikament (Clonidin) im Hinblick auf eine optimale Dämpfung dieser Streßreaktionen testen. Die beiden Schmerzmittel werden an unserer Klinik häufig für Narkosen eingesetzt. Clonidin ist ein Medikament, das seit Jahrzehnten als Mittel gegen Bluthochdruck verwendet wird. Es gilt als sicher und nebenwirkungsarm. Selten kann es zu einem Blutdruck- oder Herzfrequenzabfall kommen, der sich aber meist schnell und leicht beheben läßt (zum Beispiel durch die Gabe von Akrinor oder Atropin).

Durch den Einsatz dieser Medikamente entstehen keine zusätzlichen Risiken für Sie. Wir wollen im Gegenteil mit dieser Studie eine Verbesserung der Narkoseführung erreichen und damit die Sicherheit für Patienten erhöhen, die sich einem solchen Eingriff unterziehen müssen.

Insgesamt 60 Patienten sollen im Verlauf dieser Studie untersucht werden. Jeder Patient erhält im Rahmen der Vollnarkose eines der beiden Schmerzmittel (Alfentanil oder Remifentanyl). Die Hälfte der Patienten bekommt zusätzlich vor der Narkoseeinleitung Clonidin als Kurzinfusion, die andere dagegen nicht. Mittels eines Losverfahrens vor der Narkoseeinleitung wird entschieden, welches der Medikamente Sie erhalten. Der Ablauf der Narkose selbst ist bis auf diese unterschiedlichen Medikamente exakt gleich.

Um die Auswirkungen der Medikamente genau erfassen zu können, ist es notwendig, Ihnen vor, während und nach der Narkose Blut abzunehmen. Dieses kann über die ohnehin zur Narkose benötigte Kanüle entnommen werden, d.h. Sie müssen deshalb nicht extra gestochen werden. Die insgesamt benötigte Menge beträgt ca.80 ml und ist völlig unbedenklich. Außerdem benötigen wir den ersten von Ihnen nach dem Wiedererwachen aus der Narkose gelassenen Urin. Dazu stellen wir Ihnen ein spezielles Gefäß zur Verfügung.

Die Ethikkommission der Universität, welche darüber wacht, daß nur solche Studien durchgeführt werden, die sinnvoll sind und den Patienten vor Risiken bewahren, hat diese Studie genehmigt.

Da das Ergebnis dieser Studie große Bedeutung für die Sicherheit und Narkoseführung von Patienten hat, die sich in Zukunft solchen Eingriffen unterziehen müssen, bitten wir Sie ganz herzlich um Ihre Teilnahme an dieser Studie.  
Sie können jederzeit, auch nachdem Sie mit Ihrer Unterschrift eingewilligt haben, ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zurückziehen. Nachteile entstehen für Sie daraus nicht.

Sollten Sie noch Fragen zu dieser Studie haben, steht Ihnen jederzeit ein Arzt der Anästhesieabteilung zur Verfügung.

Herzlichen Dank !

OA Dr. U. Bissinger, Dr. M. Rall

✂-----✂-----✂-----✂-----

### **Einwilligungserklärung**

Hiermit erkläre ich, \_\_\_\_\_, mich einverstanden, an der oben genannten Studie (CAR-Studie) teilzunehmen. Ich habe den Ablauf der Studie verstanden, fühle mich ausreichend aufgeklärt und habe keine weiteren Fragen mehr.

Tübingen, den \_\_\_\_\_

Patient: \_\_\_\_\_ Anästhesie: \_\_\_\_\_

## 8.2 Randomisierung und demographische Daten

Nr.	Randomisierung	Eingriff	m/w	Alter	ASA	BI
1	CR	MLX	m	58	2	1.07
2	CA	MLX	m	53	3	0.80
3	PR	MLX	m	70	3	1.20
4	PA	MLX	w	36	1	0.93
5	PR	MLX	m	59	3	0.67
6	CR	PAN	w	54	2	1.02
7	PA	MLX	w	29	1	1.02
8	CA	MLX	w	56	3	1.01
9	CR	MLX	m	63	2	1.32
10	CR	MLX	m	35	2	1.06
11	PA	MLX	m	24	2	1.08
12	PA	PAN	m	72	3	1.20
13	CA	MLX	m	72	3	1.15
14	PR	MLX	m	60	3	1.00
15	PR	PAN	m	63	2	1.00
16	CA	PAN	m	52	2	1.36
17	PR	MLX	m	74	3	1.18
18	CA	PAN	m	53	2	1.16
19	CA	MLX	m	67	3	1.15
20	CR	MLX	w	19	1	0.89
21	PA	MLX	m	38	2	1.04
22	CA	MLX	w	57	2	1.15
23	CR	PAN	m	54	2	1.39
24	PR	MLX	w	52	2	1.38
25	PA	MLX	w	60	2	1.03
26	PR	PAN	m	47	2	1.28
27	CR	MLX	w	60	2	0.97
28	CA	MLX	m	62	3	1.38
29	PA	PAN	m	68	2	1.17
30	PA	PAN	m	63	3	0.82
31	CR	MLX	m	37	2	1.04
32	PR	PAN	m	61	2	1.07

Pat.	Randomisierung	Eingriff	m/w	Alter	ASA	BI
33	CR	PAN	m	71	3	0.92
34	PA	MLX	m	58	2	1.06
35	PR	MLX	m	48	2	1.33
36	CA	PAN	m	64	2	1.14
37	PR	PAN	m	50	2	0.99
38	CR	PAN	m	66	3	1.06
39	CA	PAN	m	69	3	1.00
40	PA	PAN	m	52	2	0.91
41	CR	PAN	m	67	3	0.77
42	CA	PAN	m	55	2	0.82
43	PR	PAN	m	64	3	0.77
44	PA	PAN	m	49	3	0.77
45	CA	PAN	m	66	2	1.33
46	CR	MLX	m	75	2	1.13
47	PR	PAN	m	46	2	1.11
48	PR	MLX	m	41	1	1.17
49	PA	MLX	m	57	2	1.20
50	PA	PAN	m	58	3	0.85
51	CA	MLX	w	49	3	1.23
52	CR	PAN	m	56	3	1.00
53	PA	PAN	m	65	2	0.75
54	PR	PAN	m	59	3	1.17
55	CA	PAN	m	58	3	0.77
56	CR	PAN	m	58	2	1.02

**Tab. 37: Eingriffsart, Randomisierung und Demographische Daten der einzelnen Studienpatienten**

CA = Clonidin / Alfentanil

MLX = Mikrolaryngoskopie

CR = Clonidin / Remifentanil

PAN = Panendoskopie

PA = Placebo / Alfentanil

PR = Placebo / Remifentanil

BI = Broca-Index (Körpergewicht : Körpergröße<sup>2</sup>)

## 8.3 Studienprotokoll

### ◆ Patientenbogen

Studienprotokoll: PATIENTENBOGEN	
<p><b>CAR - Studie</b> Clonidin - Alfentanil - Remifentanil</p> <p>Wirkung von Clonidin, Remifentanil und Alfentanil auf die Qualität der Narkose während mikrolaryngoskopischen und panendoskopischen Eingriffen unter besonderer Berücksichtigung hämodynamischer und endokriner Stressantwort.</p> <p>U. Bissinger, M. Rall, T. Kieber, B. Schädle, P. Plinkert, R. Lehmann, M. Pfohl, K. Unertl</p>	
<b>STAMMDATEN</b>	
<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 100%; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <p>Patientenbäbber</p> </div>	<div style="margin-bottom: 5px;"><input style="width: 100%;" type="text"/></div> <div style="background-color: #cccccc; padding: 2px; text-align: center; font-size: small;">Studiennummer</div> <div style="margin-bottom: 5px;"><input style="width: 100%;" type="text"/></div> <div style="background-color: #cccccc; padding: 2px; text-align: center; font-size: small;">OP - Tag</div> <div style="margin-bottom: 5px;"><input style="width: 100%;" type="text"/></div> <div style="background-color: #cccccc; padding: 2px; text-align: center; font-size: small;">Geplanter Eingriff</div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-bottom: 5px;"> <div style="border: 1px solid black; width: 40%; text-align: center; padding: 2px;"><input style="width: 90%;" type="text"/> kg</div> <div style="border: 1px solid black; width: 40%; text-align: center; padding: 2px;"><input style="width: 90%;" type="text"/> cm</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: small;"> <span>Gewicht</span> <span>Grösse</span> </div>
<b>AUSSCHLUSSKRITERIEN</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: _____ ( &lt;20 od. &gt;75J. ) ..... <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>• ASA: _____ ( &gt;III ) ..... <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>• Brocaindex: _____ ( &lt; 0.6 od. &gt; 1.4 ; BI: KG / Grösse-100 ) ..... <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>• Aktuelle Clonidin - Medikation ..... <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>• Kontraindikationen für Clonidin             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypotonie ..... <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>– Hypovolämie ..... <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>– Schwangerschaft / Stillzeit ..... <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>– Depressionen ..... <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>– Clonidin - Allergie ..... <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>– Bradykardie ( EKG - Befund ) ..... <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>– Arrhythmie ( EKG - Befund ) ..... <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> </ul> </li> </ul>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>CAVE:</b></p> </div>	



◆ **Allgemeiner Ablauf (1)**

<b>KONTROLLE</b>																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschlusskriterien vorhanden ..... <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> </ul>																				
<b>ABLAUF</b>																				
<b>STATION</b>																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Letztes mal Wasser gelassen um ..... Uhr</li> <li>• Prämedikation p.o.: .....</li> <li style="padding-left: 40px;">i.v.: .....</li> </ul>																				
<b>AWR</b>																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etablierung Standardmonitoring ( RR Intervall 5min !! )</li> <li>• Arterielle Kanülierung und Nullabgleich</li> <li>• Etablierung SEF, BIS und ESG</li> <li>• Uhrenabgleich ( Laptops, Uhr, 2 x Datex )</li> <li>• <b>START AUFZEICHNUNG</b></li> </ul>																				
		Ende Vorbereitung: <input style="width: 50px;" type="text"/>																		
<b>RUHEPHASE 1 ( 10 min )</b>																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ggf. Clonidin richten</li> <li>• Einleitungsdosierungen markieren; Monovetten beschriften; Urinsammelgefäß vorbereiten ( 3ml HCl );</li> <li>• Patient über VAS, Urinsammelgefäß ( ! HCl ! ) und Fragebogen aufklären</li> <li>• Anästhesiepflege informieren</li> </ul>																				
<b>Ruhemeßwerte 1</b> .....		<input style="width: 50px;" type="text"/>																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;"><b>RR<sub>art</sub>:</b></td> <td style="width: 33%; text-align: center;">/</td> <td style="width: 33%;"><b>RR<sub>NIBP</sub>:</b></td> <td style="width: 33%; text-align: center;">/</td> <td style="width: 33%;"><b>SEF<sub>90</sub>:</b></td> <td style="width: 33%;">li re</td> </tr> <tr> <td><b>MAP<sub>art</sub>:</b></td> <td></td> <td><b>MAP<sub>NIBP</sub>:</b></td> <td></td> <td><b>BIS:</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>HF:</b></td> <td></td> <td><b>SaO<sub>2</sub>:</b></td> <td></td> <td><b>ESG:</b></td> <td></td> </tr> </table>	<b>RR<sub>art</sub>:</b>	/	<b>RR<sub>NIBP</sub>:</b>	/	<b>SEF<sub>90</sub>:</b>	li re	<b>MAP<sub>art</sub>:</b>		<b>MAP<sub>NIBP</sub>:</b>		<b>BIS:</b>		<b>HF:</b>		<b>SaO<sub>2</sub>:</b>		<b>ESG:</b>			
<b>RR<sub>art</sub>:</b>	/	<b>RR<sub>NIBP</sub>:</b>	/	<b>SEF<sub>90</sub>:</b>	li re															
<b>MAP<sub>art</sub>:</b>		<b>MAP<sub>NIBP</sub>:</b>		<b>BIS:</b>																
<b>HF:</b>		<b>SaO<sub>2</sub>:</b>		<b>ESG:</b>																
<b>BE 1</b>	Ende Ruhephase 1: <input style="width: 50px;" type="text"/>																			
<div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>NUR CLONIDIN -Gruppe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clonidin ( 4µg / kgKG in 100 ml NaCl 0,9% ) über 10 min</li> <li>• Ende Clonidininfusion..... <input style="width: 50px;" type="text"/></li> </ul> </div>																				
<b>RUHEPHASE 2 ( 10 min )</b>																				
<b>BE __</b>	Ende Ruhephase 2: <input style="width: 50px;" type="text"/>																			
<b>Ruhemeßwerte 2</b> .....		<input style="width: 50px;" type="text"/>																		

◆ **Allgemeiner Ablauf (2)**

<b>OP - SAAL</b>																
> <b>Erste Stimulation</b> ( Intubation ,starre Bronchioskopie, etc ) BE __ + 1. Propofolprobe 1 min nach erster Stimulation <span style="float: right; border: 1px solid black; padding: 2px;">.</span>																
[ ..... ]																
> <b>Extubation</b> BE __ 1 min nach Extubation <span style="float: right; border: 1px solid black; padding: 2px;">.</span>																
> <b>Transfer in Aufwachraum</b>																
<b>AWR</b>																
> VAS 1 .....10 min nach Ext.	0 - 10 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">.</span>															
> VAS 2 .....20 min nach Ext.	<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">.</span>															
> VAS 3 .....30 min nach Ext.	<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">.</span>															
BE __ 30 min nach Ext.	<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">.</span>															
> <b>Sammelurin</b>	..... ml in ... h ..... min <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">.</span>															
<b>MEDIKAMENTENVERBRAUCH</b>																
Propofol <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span> ml	Remifentanil <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span> ml	Alfentanil <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span> ml														
Mivacron <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span> ml	EGL <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span> ml	<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span> ml														
<b>ZEITEN</b>																
Einleitzeit <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span> min	OP - Dauer <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span> min	Aufwachz. <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span> min	AWS <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span>													
<b>Clonidin</b> BROCA -kg																
	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	
Kurzinfusion ( 4 ug / kg / KG )	mg	0,16	0,18	0,2	0,22	0,24	0,26	0,28	0,3	0,32	0,34	0,36	0,38	0,4	0,42	0,44
bei 0,45 mg (3 Amp.) auf 10ml	ml	3,6	4	4,4	4,9	5,3	5,7	6,2	6,6	7,1	7,6	8,0	8,4	8,9	9,3	9,8
<b>Alfentanil</b> BROCA -kg																
	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	
P Bolus ( 14 ug / kgKG )	mg	0,56	0,63	0,7	0,77	0,84	0,91	0,98	1,05	1,12	1,19	1,26	1,33	1,4	1,47	1,54
(bei 0,5 mg / ml ):	ml	1,1	1,3	1,4	1,5	1,7	1,8	2	2,1	2,2	2,4	2,5	2,7	2,8	2,9	3,1
C Bolus ( 10 ug / kgKG )	mg	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	1,0	1,05	1,1
(bei 0,5 mg / ml ):	ml	0,8	0,9	1	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2
<b>Mivacurium</b> BROCA -kg																
	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	
Bolus ( 0,15 mg / kgKG )	mg	6	6,8	7,5	8,3	9	9,8	10,5	11,3	12	12,8	13,5	14,3	15	15,8	16,5
(bei 2mg / ml )	über 90 s !!!! ml	3	3,4	3,8	4,2	4,5	4,9	5,3	5,7	6	6,4	6,8	7,2	7,5	7,9	8,3
<b>Propofol</b>																
TCI - Diprifusor Target	P Start: 6 ug/ml, dann Anpassung C Start: 4,5ug/ml, dann Anpassung															
<b>Remifentanil</b>																
Pat. < 65 J.	P Bolus ( 1 ug / kgKG / 1 min ), dann Anpassung C Bolus ( 0,75 ug / kgKG / 1 min ), dann Anpassung															
Pat. > 65 J.	P Bolus ( 0,5 ug / kgKG / 1 min ), dann Anpassung C Bolus ( 0,375 ug / kgKG / 1 min ), dann Anpassung															
<b>Notes:</b>																

◆ **Allgemeiner Ablauf (3)**

<b>Ruhemeßwerte 2 ( Clonidinwirkung )</b>					
<b>RR<sub>art</sub>:</b>	<b>NBP:</b>	<b>SEF<sub>90</sub>:</b>			
<b>MAP:</b>	<b>SaO<sub>2</sub>:</b>	<b>BIS:</b>			
<b>HF:</b>		<b>ESG:</b>			

- Monitoring etablieren; Relaxometrie; PC-Konfiguration; Uhrenabgleich Hz.
- TCI - Start, Narkoseinduktion, Ü - Bogen
- Intubation: 20 s Laryngoskopie
- **BE 3**.....1 min nach Intubation  Hz.
- Einführen Kleinsasserrohr
- **BE 4**.....1 min nach Einf. KSR  Hz.
- **BE 5**.....15 min nach Intubation  Hz.
- Extubation
- **BE 6**.....1 min nach Extubation  Hz.
- **Transfer in Aufwachraum**

**NARKOSEMITTELVERBRAUCH ( insgesamt ):**

<b>Propofol</b>	<b>Remifentanil</b>	<b>Alfentanil</b>
-----------------	---------------------	-------------------

<b>AWR</b>	
➤ VAS 1 .....10 min nach Ext.	<input style="width: 40px; text-align: center;" type="text"/> <input style="width: 40px; text-align: center;" type="text"/> Hz.
➤ VAS 2 .....20 min nach Ext.	<input style="width: 40px; text-align: center;" type="text"/> <input style="width: 40px; text-align: center;" type="text"/> Hz.
➤ VAS 3 .....30 min nach Ext.	<input style="width: 40px; text-align: center;" type="text"/> <input style="width: 40px; text-align: center;" type="text"/> Hz.
➤ <b>BE 7</b> ..... 90 min nach Ext.	<input style="width: 40px; text-align: center;" type="text"/> <input style="width: 40px; text-align: center;" type="text"/> Hz.
➤ <b>Sammelurin</b>	<input style="width: 150px;" type="text"/> ml in .... h ..... min <span style="float: right;">Hz.</span>

# Anhang

## ◆ OP-Protokoll

Studienprotokoll		OP - BLATT									
Studiennummer	Alter	J.	BROCA -Gewicht		"kg"	OP - Tag		BLATT			
Uhrzeit											
BIS											
TOF											
Stimulation											
Augen öffnen											
Propofol (Konz. erechn.)											
Remifentanyl											
Alfentanyl											
Mivacurium											
.....											
.....											
BE: Katecholamine											
BE: Propofol											
Uhrzeit											
BIS											
TOF											
Stimulation											
Augen öffnen											
Propofol (Konz. erechn.)											
Remifentanyl											
Alfentanyl											
Mivacurium											
.....											
.....											
BE: Katecholamine											
BE: Propofol											

Stimulation I → Intubation K → Kleinsasserrohr BS → Bronchioskop starr BF → Bronchioskop flexibel Ö → Ösophagoskopie P → Pharyngoskopie S → Schnitt E → Extubation

## 8.4 Postoperativer Fragebogen

*Lieber Patient,  
bitte helfen Sie uns mit der Beantwortung dieses Fragebogens, die Narkosen für die Patienten noch angenehmer zu machen. Bitte nehmen Sie sich etwas Zeit und antworten Sie ehrlich (auch wenn Sie uns schlechte "Noten" geben müssen), nur so können wir herausfinden, wo noch Schwachstellen liegen, bzw. was schon sehr gut ist. Bei Unklarheiten können Sie sich gerne an uns wenden.*

### Patientenfragebogen ( postoperative subjektive Narkosebeurteilung )

erstellt von M. Rall 8/98

1) Insgesamt war ich mit der Narkose

- sehr zufrieden
- zufrieden
- geht so
- nicht zufrieden

2) Nach der Narkose hatte ich

	wann (Zeit nach OP)	Schmerzstärke (s. Skala unten)	wielange (min)
extreme Schmerzen			
starke Schmerzen			
mittlere Schmerzen			
leichte Schmerzen			
keine Schmerzen			

Skala für Schmerzangabe



3) a) Übelkeit hatte ich

	wann	wielange
stark		
mittel		
kaum		
gar nicht		

b) Erbrechen hatte ich

	wann	wielange
stark		
mittel		
kaum		
gar nicht		

4) Ich habe mich wohlgefühlt

direkt nach dem Aufwachen  
kurz nach dem Aufwachen  
später als 1 Std nach dem Aufwachen  
eigentlich gar nicht

5) Erschöpft / Müde habe ich mich gefühlt

direkt nach dem Aufwachen  
kurz nach dem Aufwachen  
später als 1 Std nach dem Aufwachen  
eigentlich gar nicht

6) folgende andere Empfindungen hatte ich (z.B. Frieren, Zittern, Angst, Fröhlichkeit, ...):

7) Ich kann mich an folgendes vor, während und nach der Narkose erinnern:

8) Sollte ich nocheinmal eine Narkose brauchen, hätte ich gerne wieder die gleiche Narkose

ja                      nein

8) besonders angenehm, oder gut gefallen hat mir folgendes:

9) Verbessern sollte man folgendes:

Vielen Dank für Ihre Mühe

Ihr Anästhesie-Team

( Dr. U.Bissinger, Dr. M. Rall )

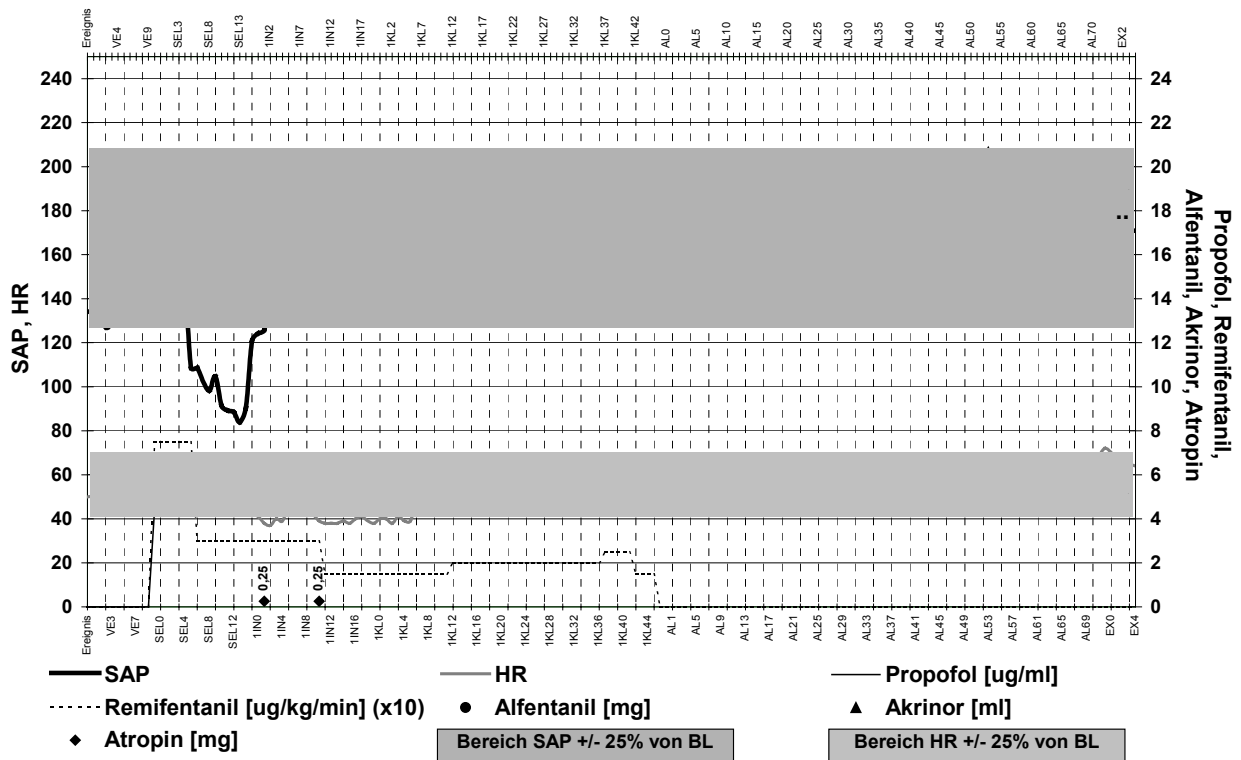
## 8.5 Narkoseverläufe aller Studienpatienten

Nachfolgende Tabelle enthält eine Liste der in den folgenden Grafiken verwendeten Abkürzungen.

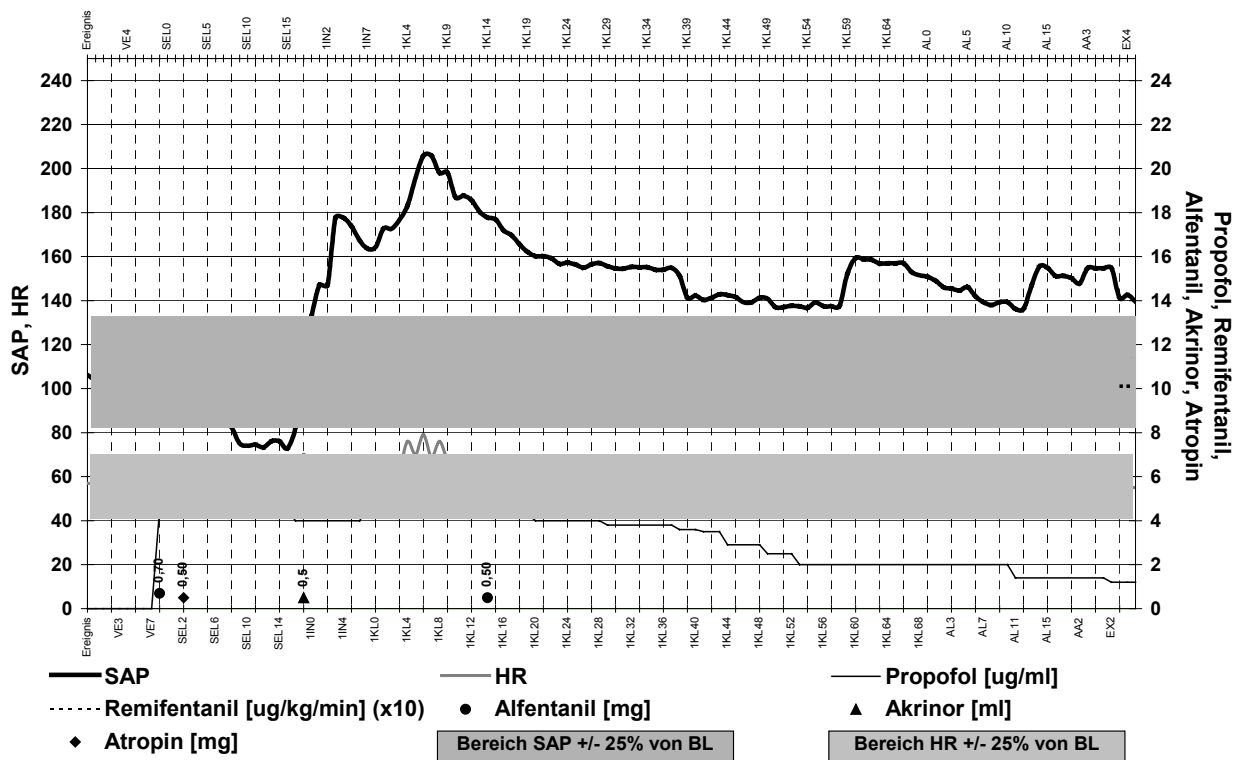
EREIGNISSE	
<b>VE0</b>	Ruhephase vor Start Einleitung
<b>SEL0</b>	Start Einleitung
<b>IN0</b>	Intubation
<b>1KL0</b>	Kleinsasserrohr 1
<b>2KL0</b>	Kleinsasserrohr 2
<b>1BS0</b>	Bronchoskopie starr 1
<b>2BS0</b>	Bronchoskopie starr 2
<b>L0</b>	Ruhephasen ohne Stimulation
<b>1BF0</b>	Bronchoskopie flexibel 1
<b>2BF0</b>	Bronchoskopie flexibel 2
<b>1OS0</b>	Ösophagoskopie starr 1
<b>2OS0</b>	Ösophagoskopie starr 2
<b>1OF0</b>	Ösophagoskopie flexibel 1
<b>2OF0</b>	Ösophagoskopie flexibel 2
<b>1PH0</b>	Pharyngoskopie 1
<b>2PH0</b>	Pharyngoskopie 2
<b>AL0</b>	Beginn Ausleitung
<b>AA0</b>	Augen auf
<b>EX0</b>	Extubation

Tab. 38: Legende zu den im Folgenden abgebildeten Narkoseverläufen

### Patient 01 CR

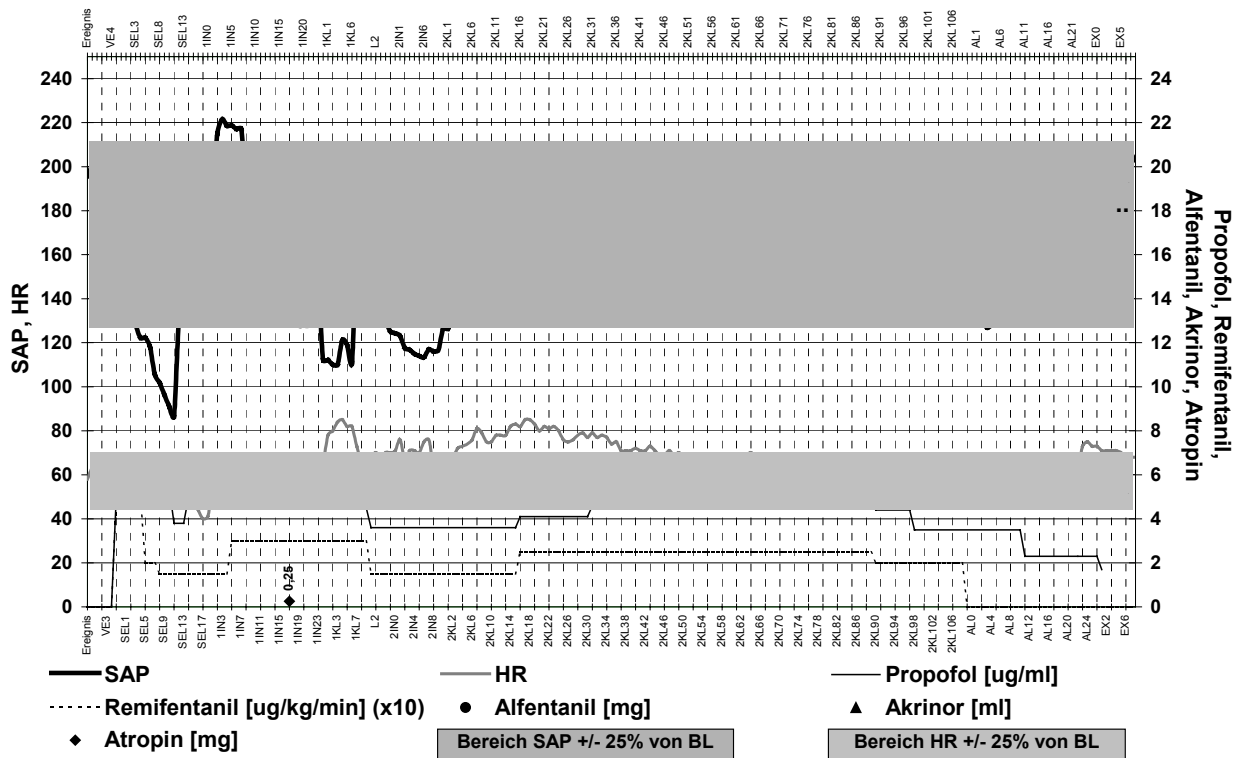


### Patient 02 CA

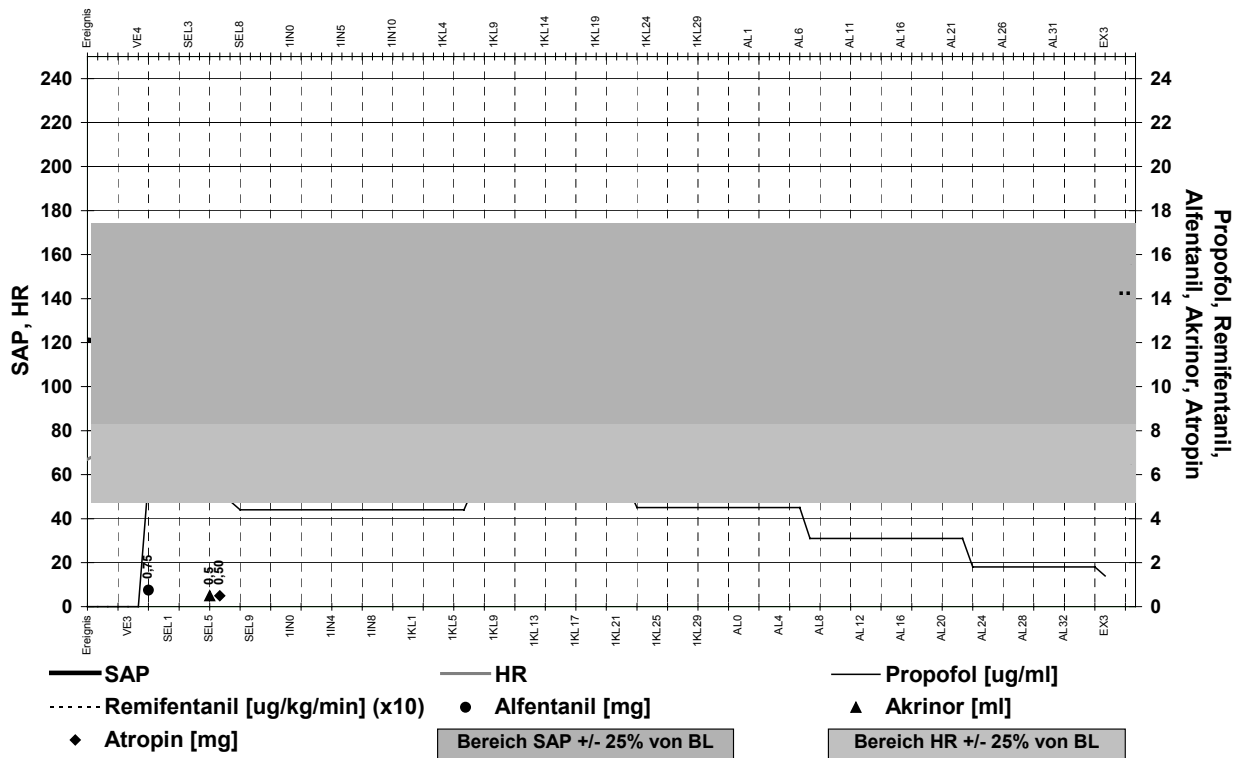




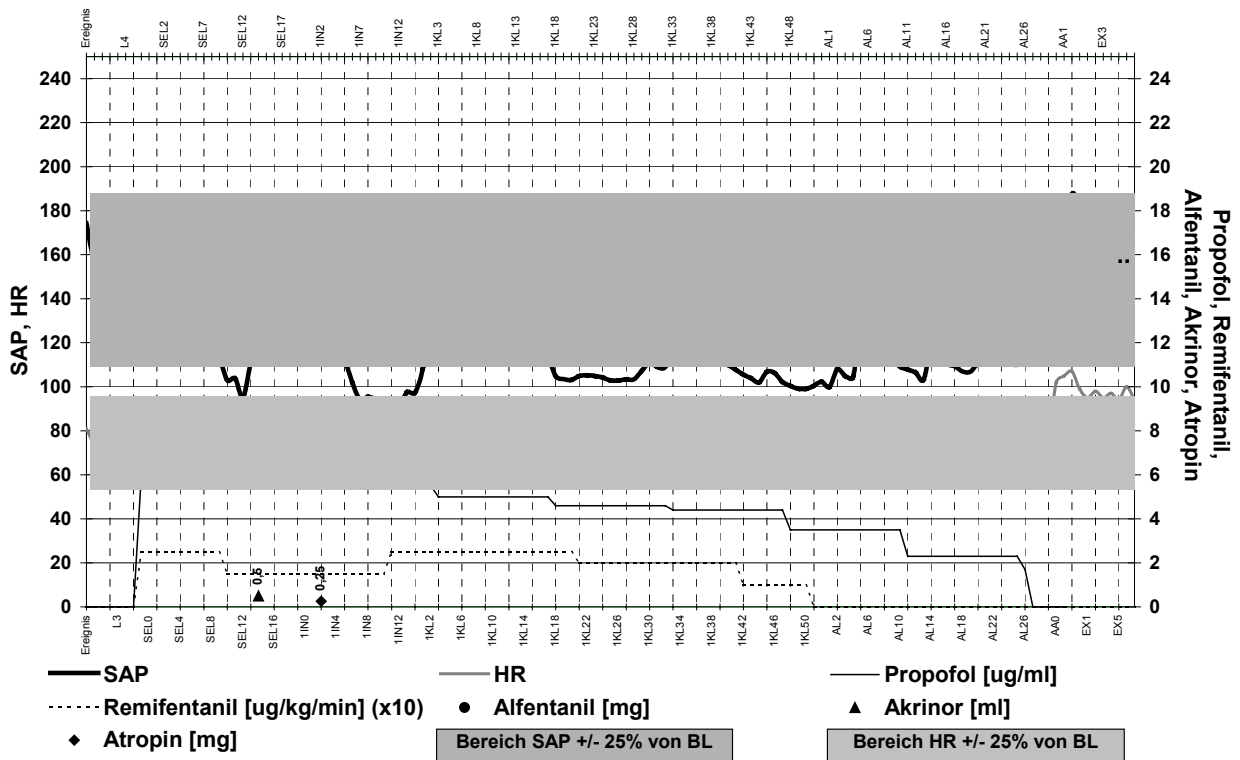
### Patient 03 PR



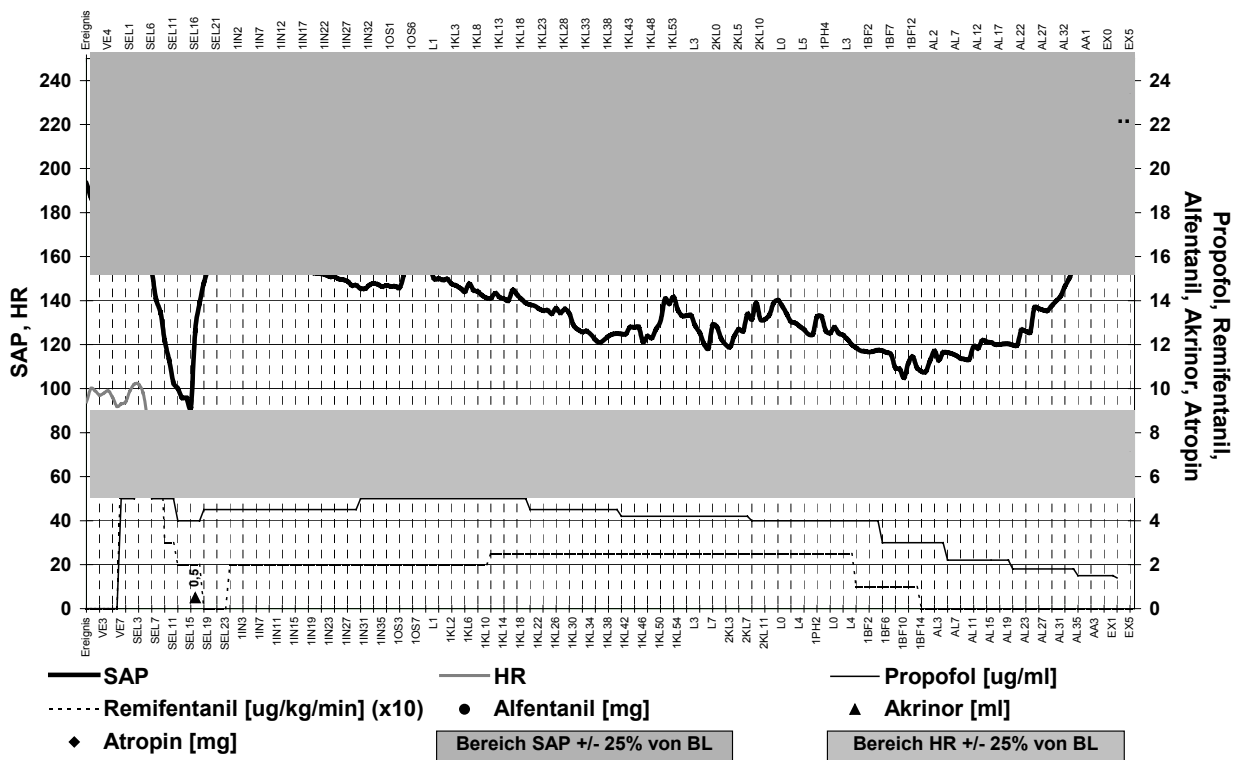
### Patient 04 PA



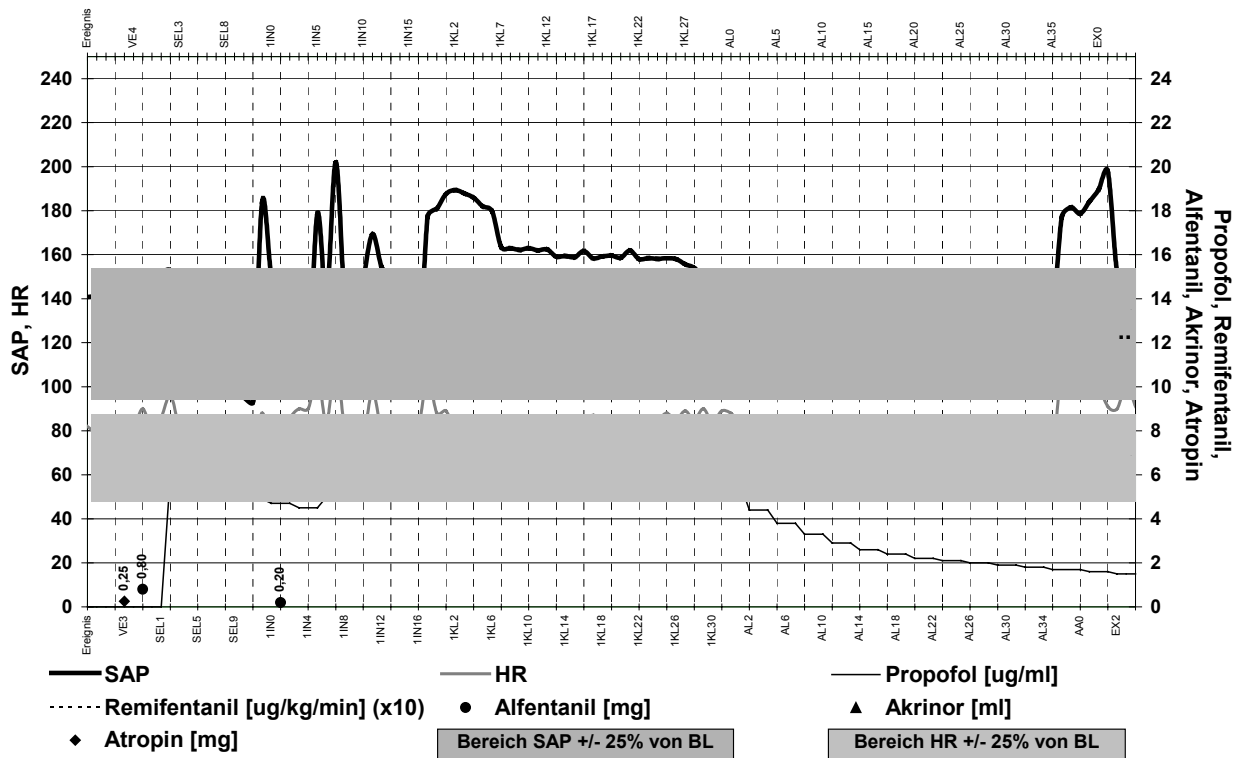
### Patient 05 PR



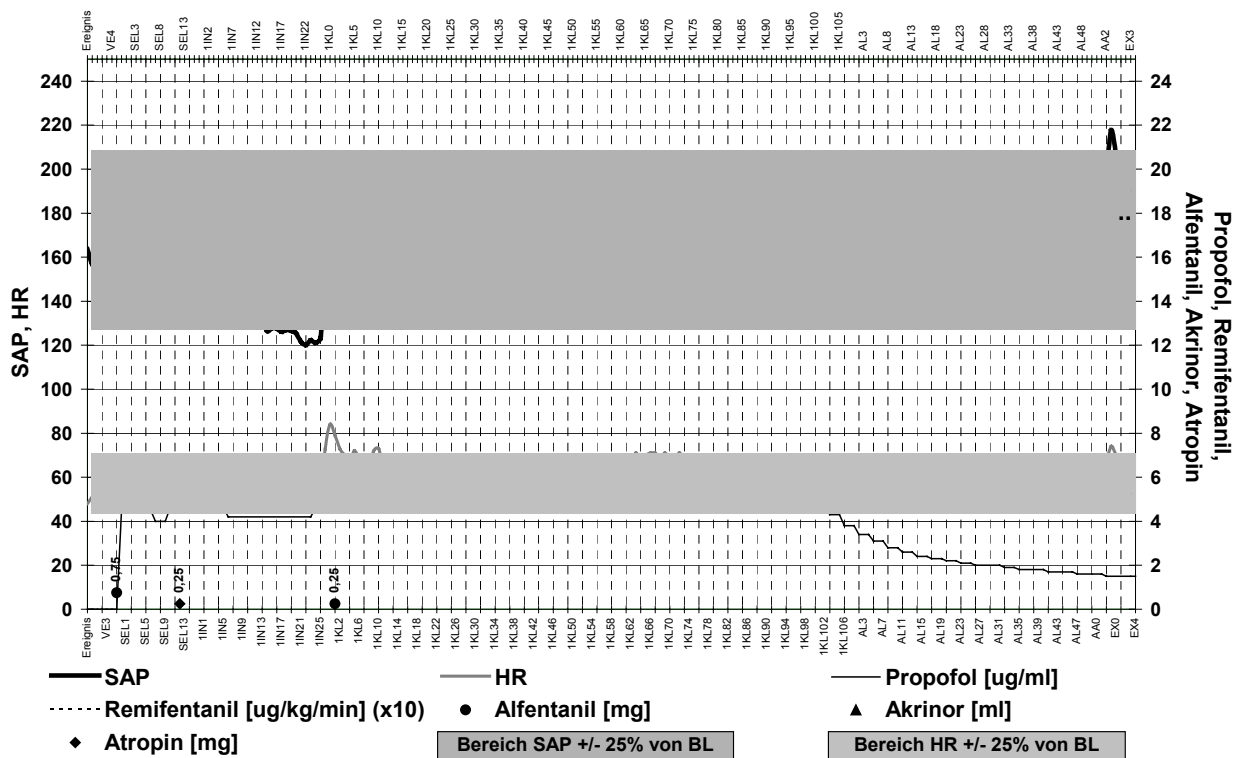
### Patient 06 CR



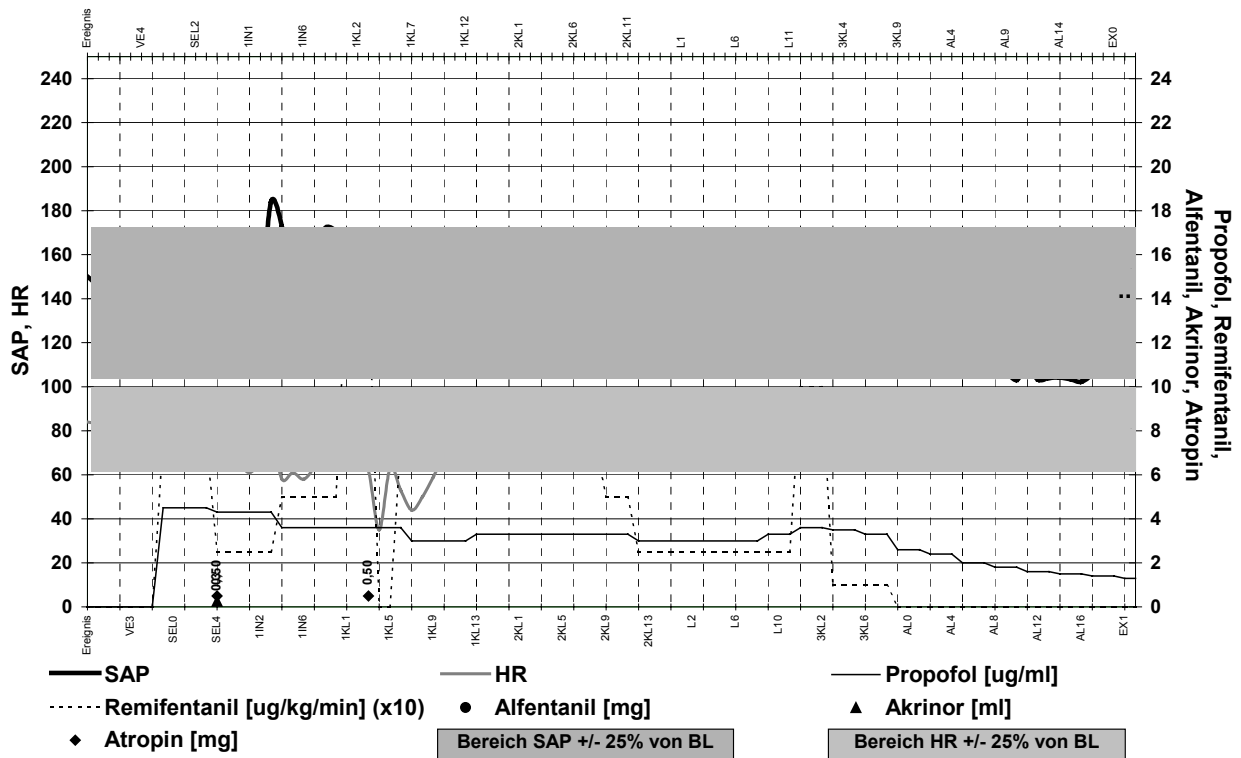
### Patient 07 PA



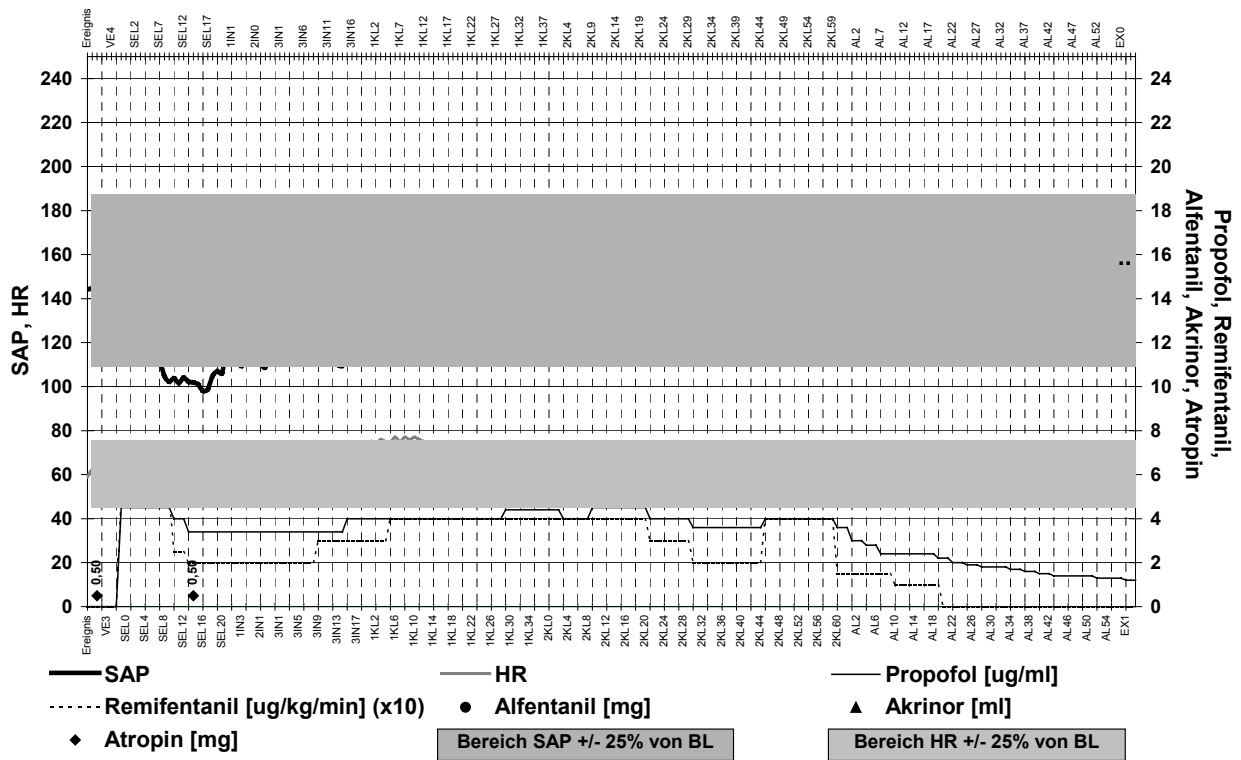
### Patient 08 CA



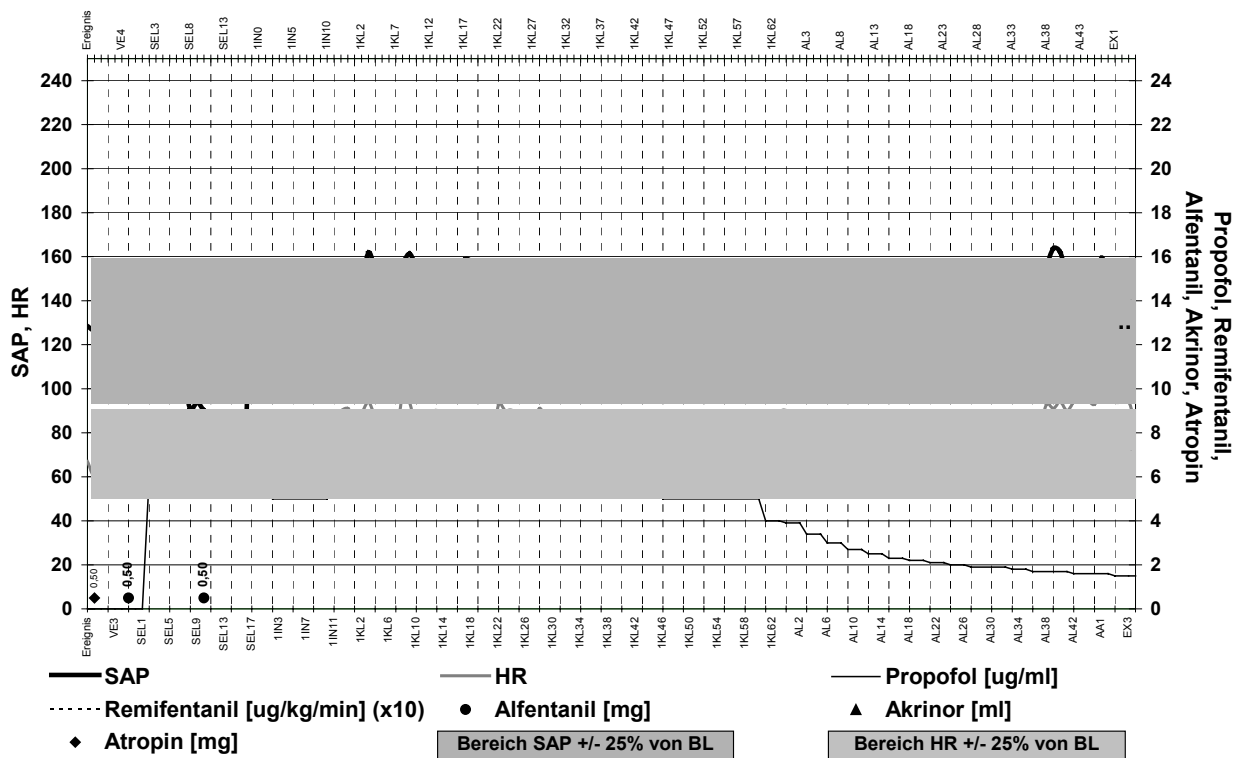
### Patient 09 CR



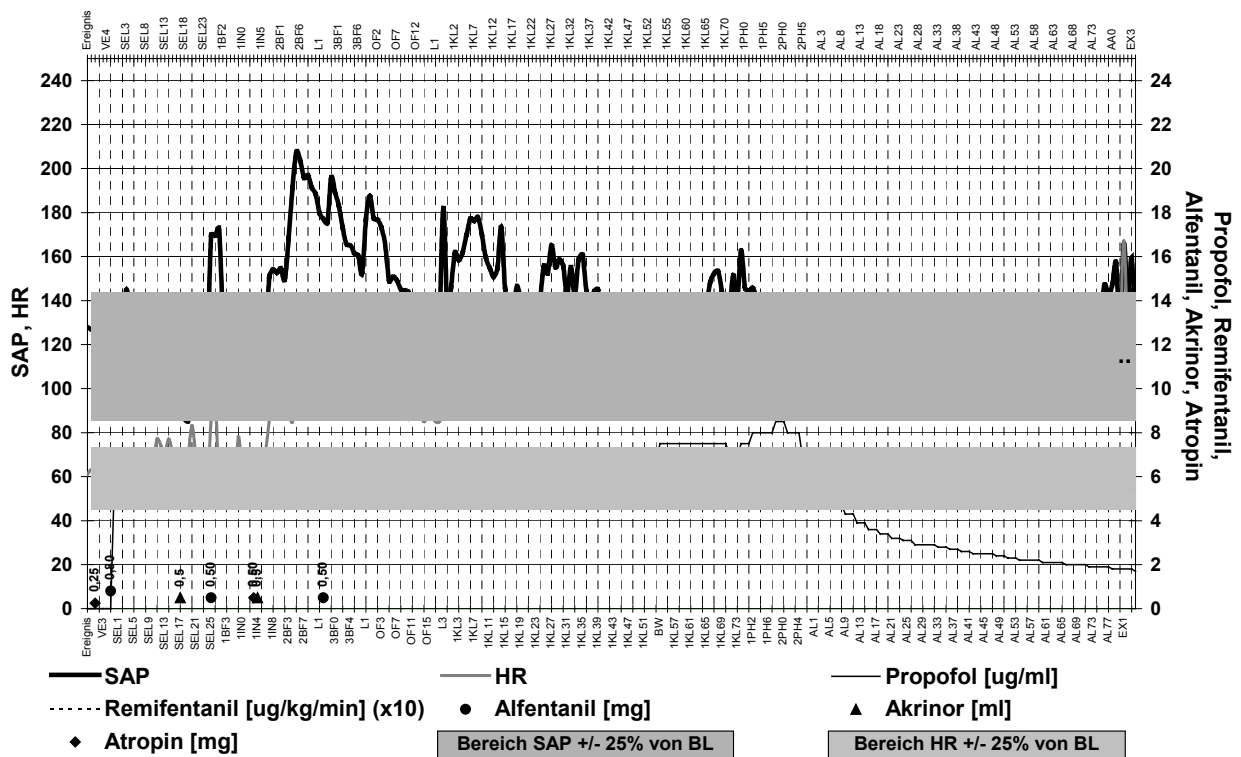
### Patient 10 CR



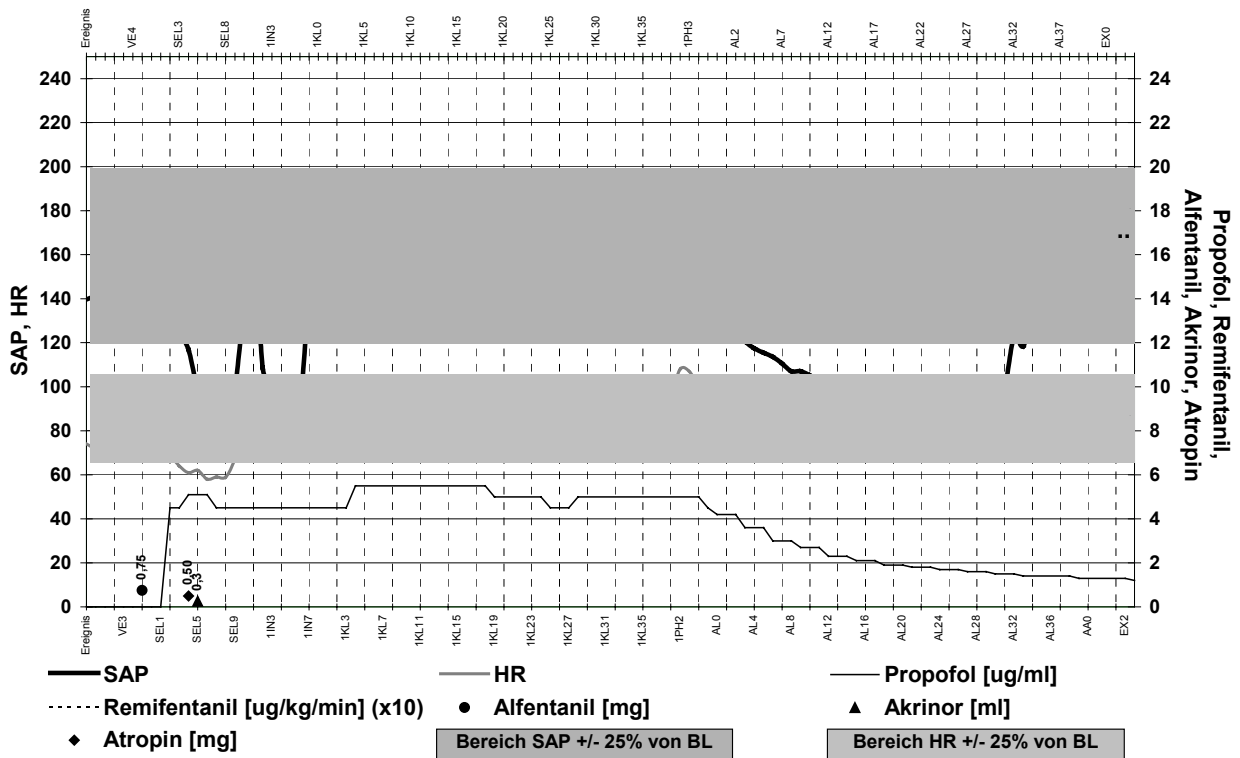
### Patient 11 PA



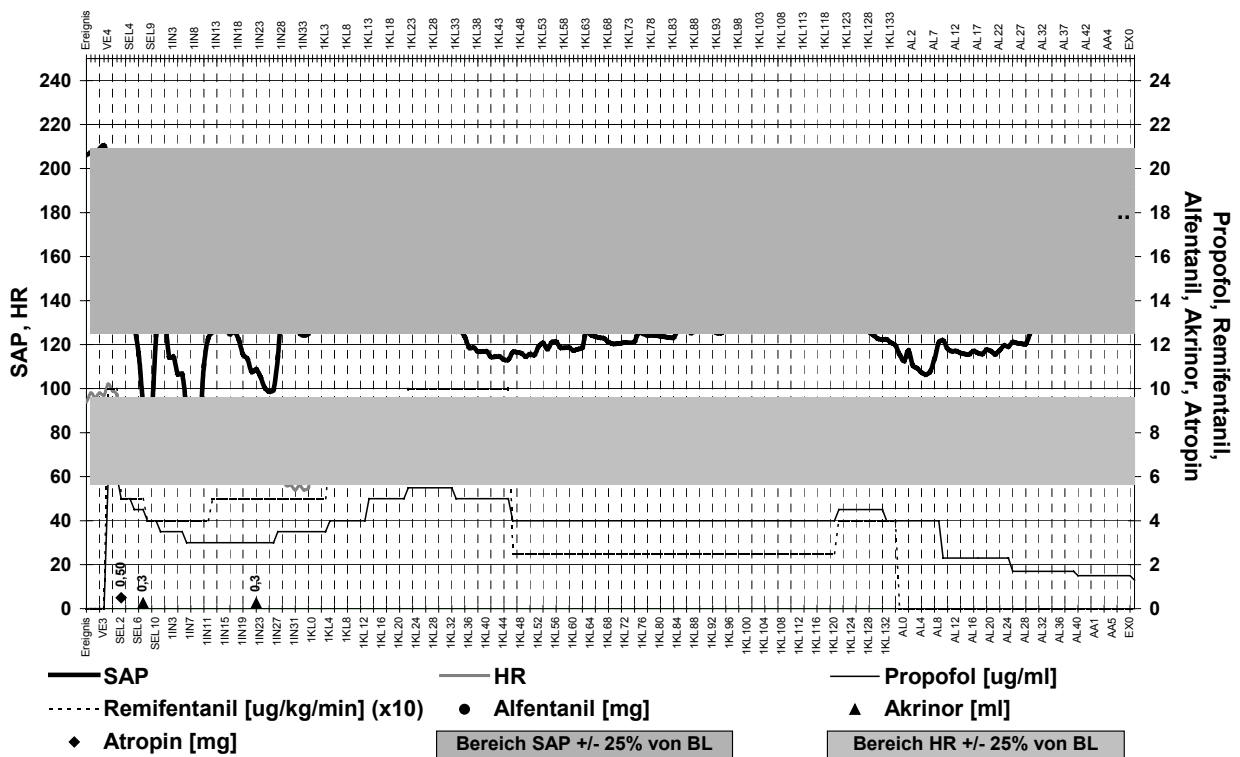
### Patient 12 PA



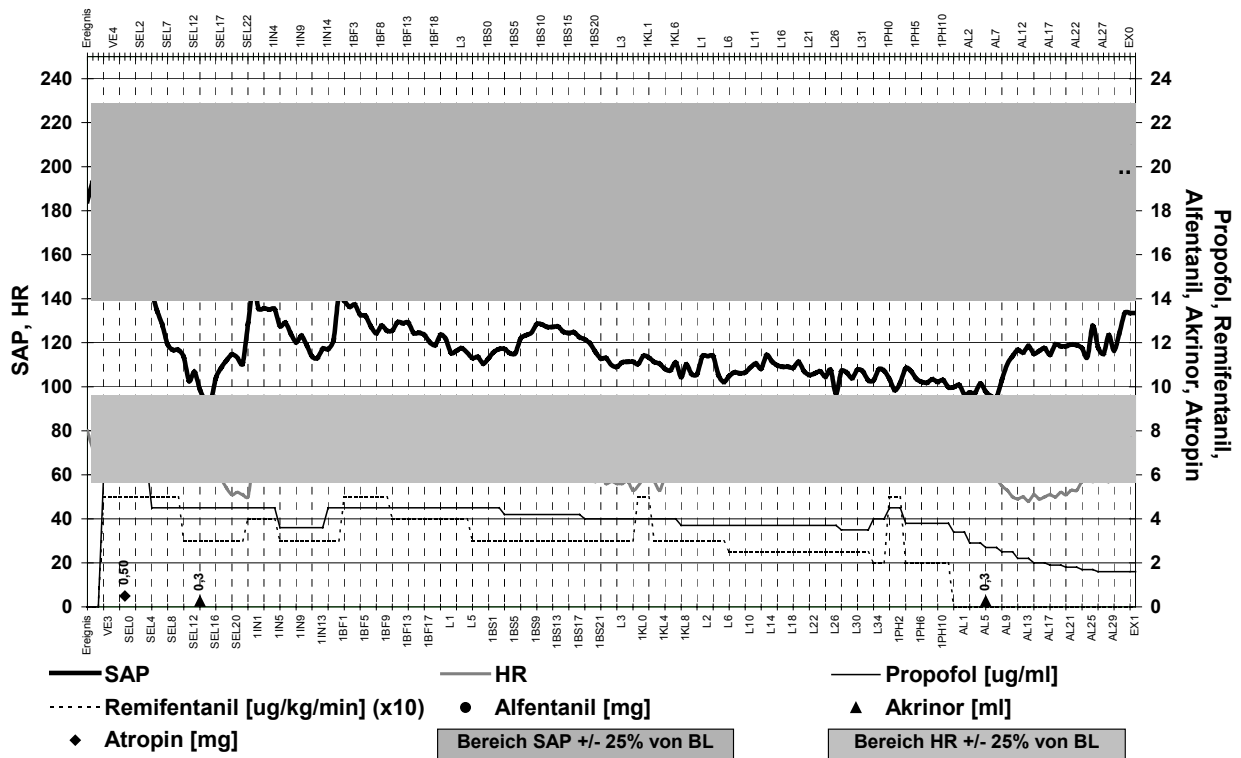
### Patient 13 CA



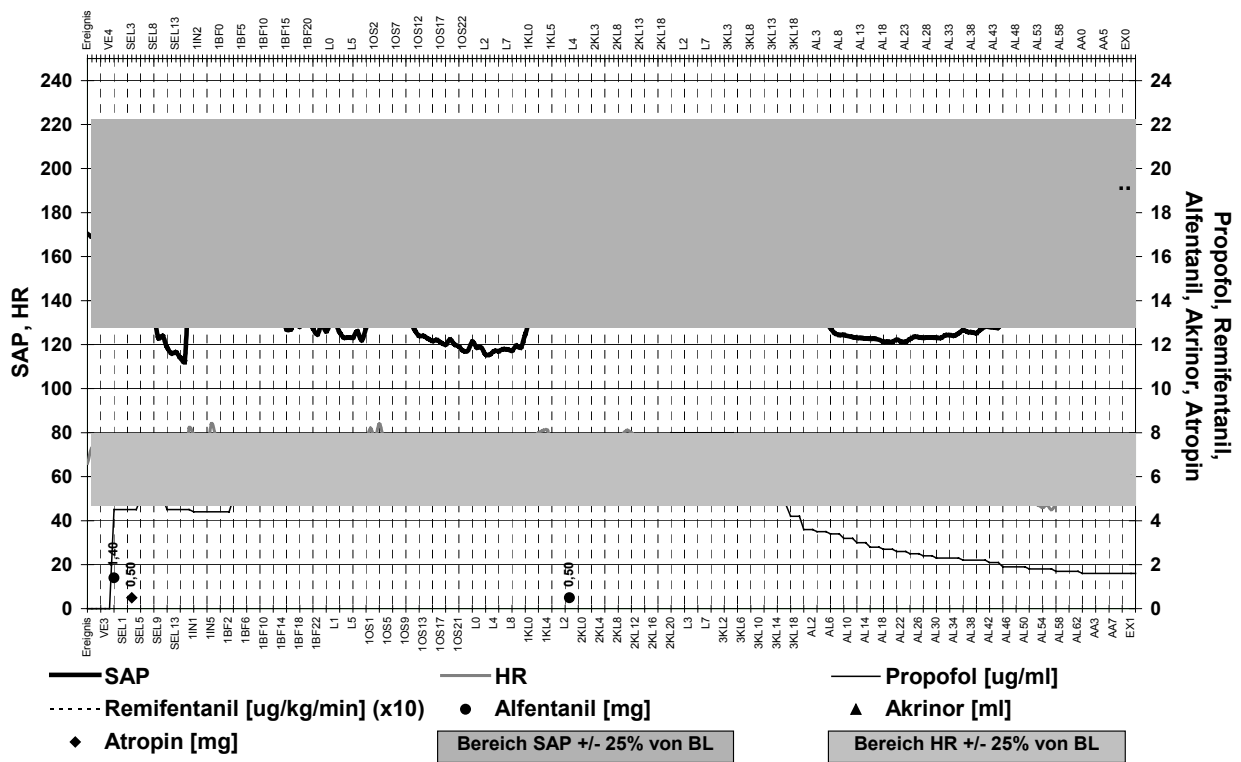
### Patient 14 PR



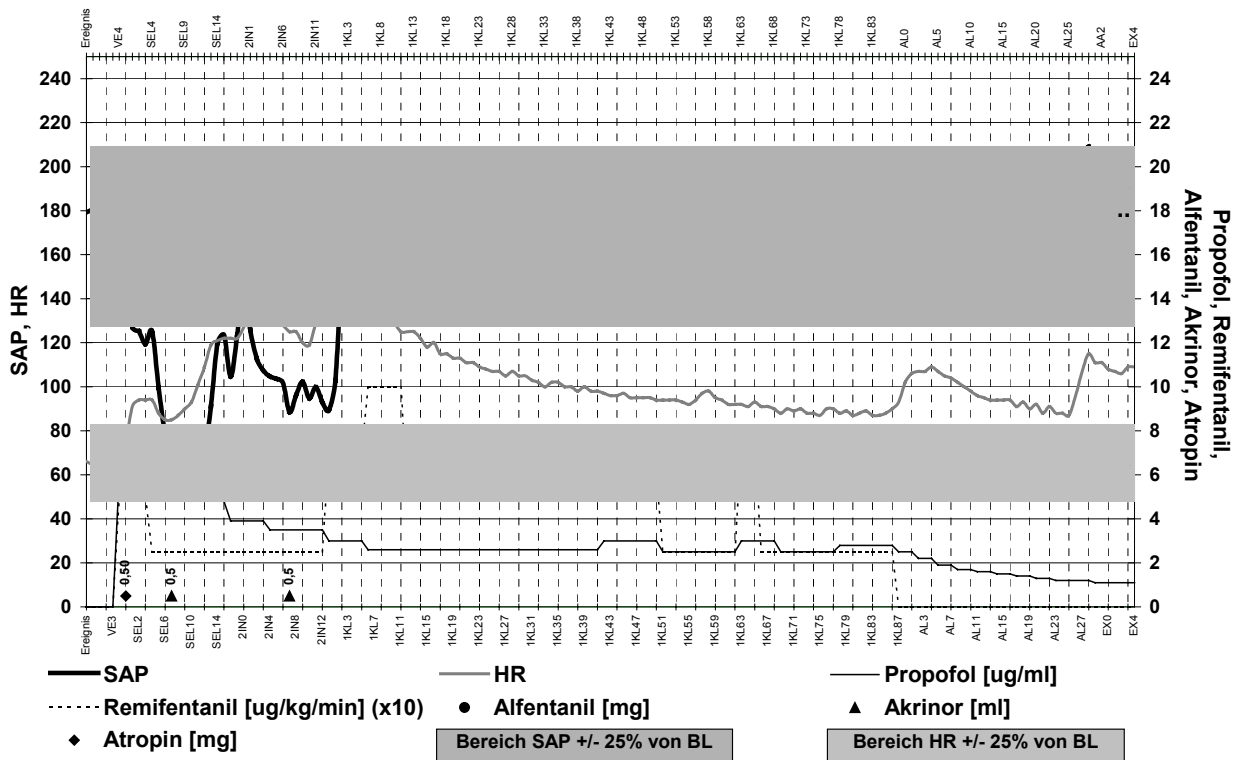
### Patient 15 PR



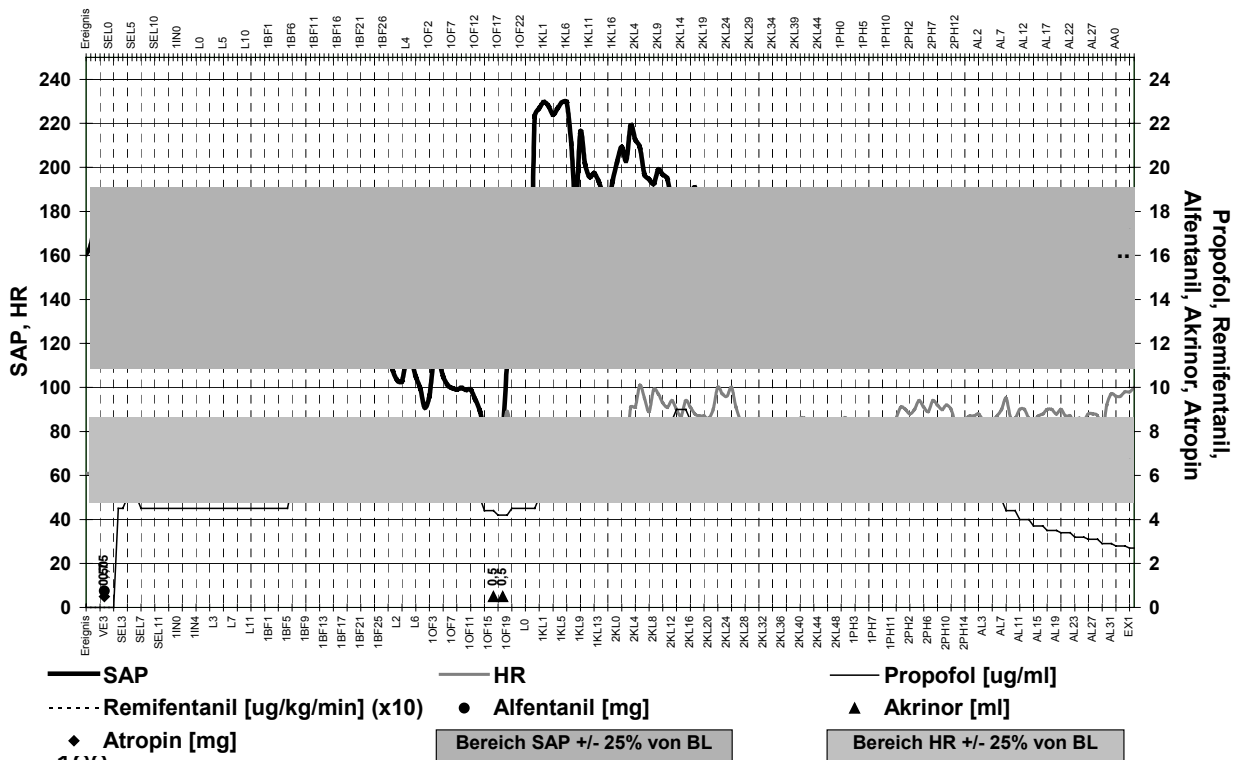
### Patient 16 CA



### Patient 17 PR

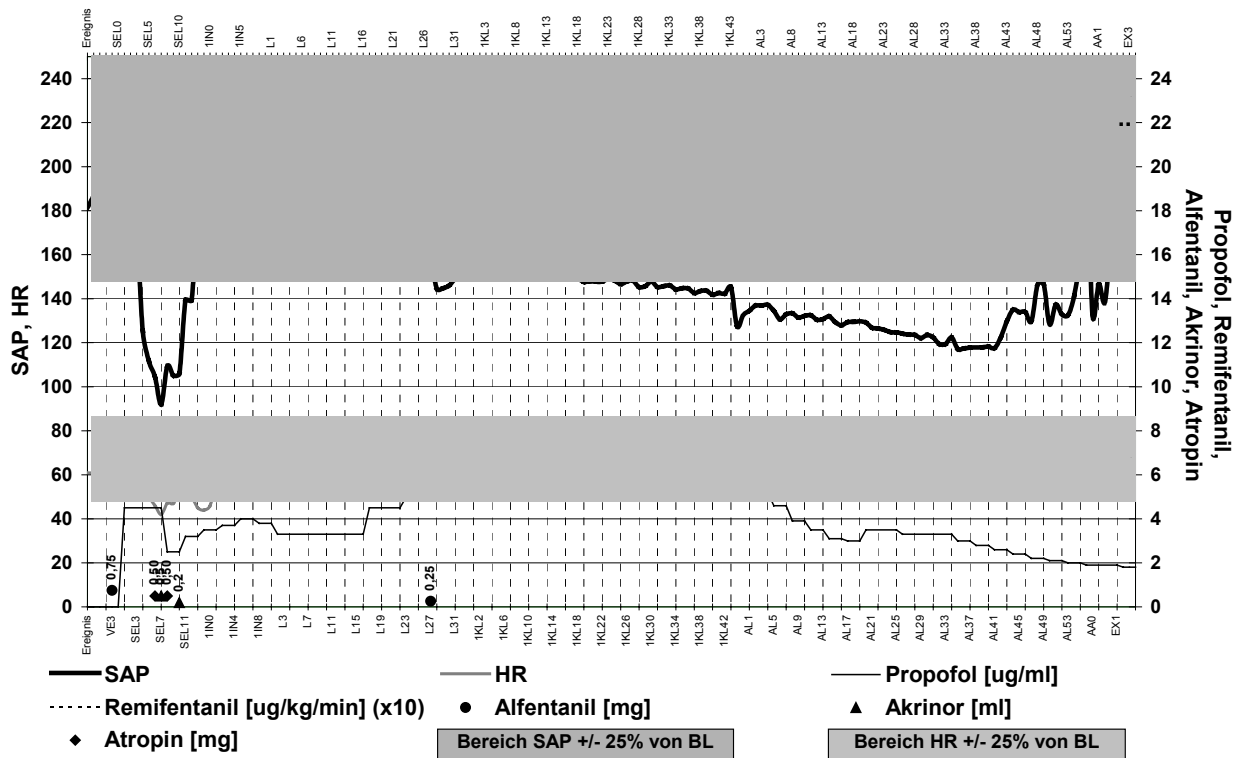


### Patient 18 CA

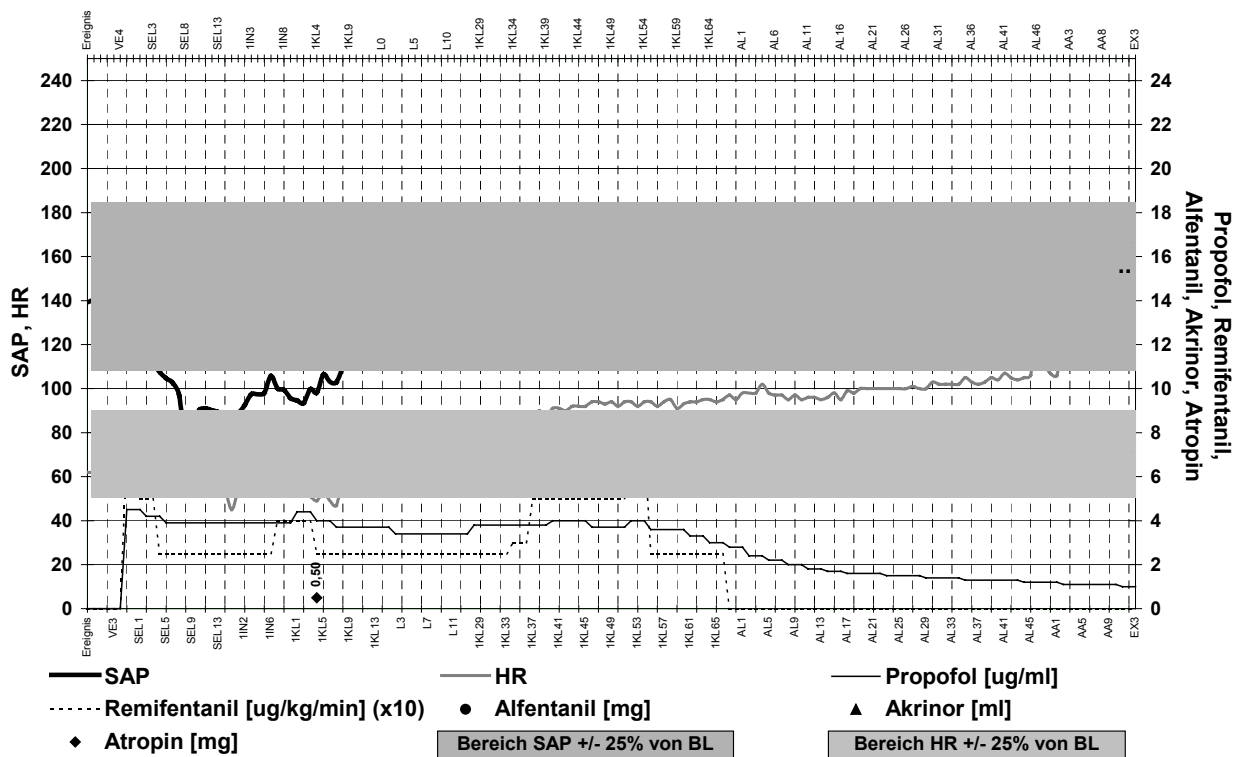




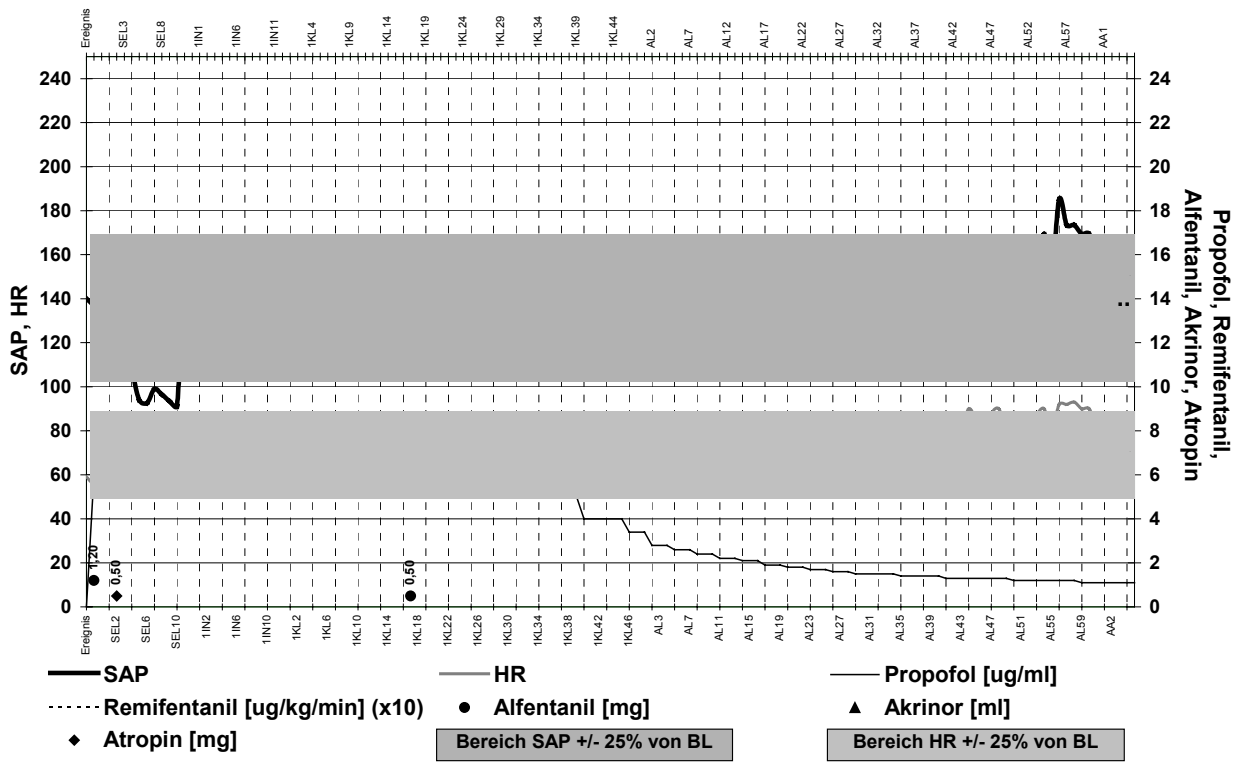
### Patient 19 CA



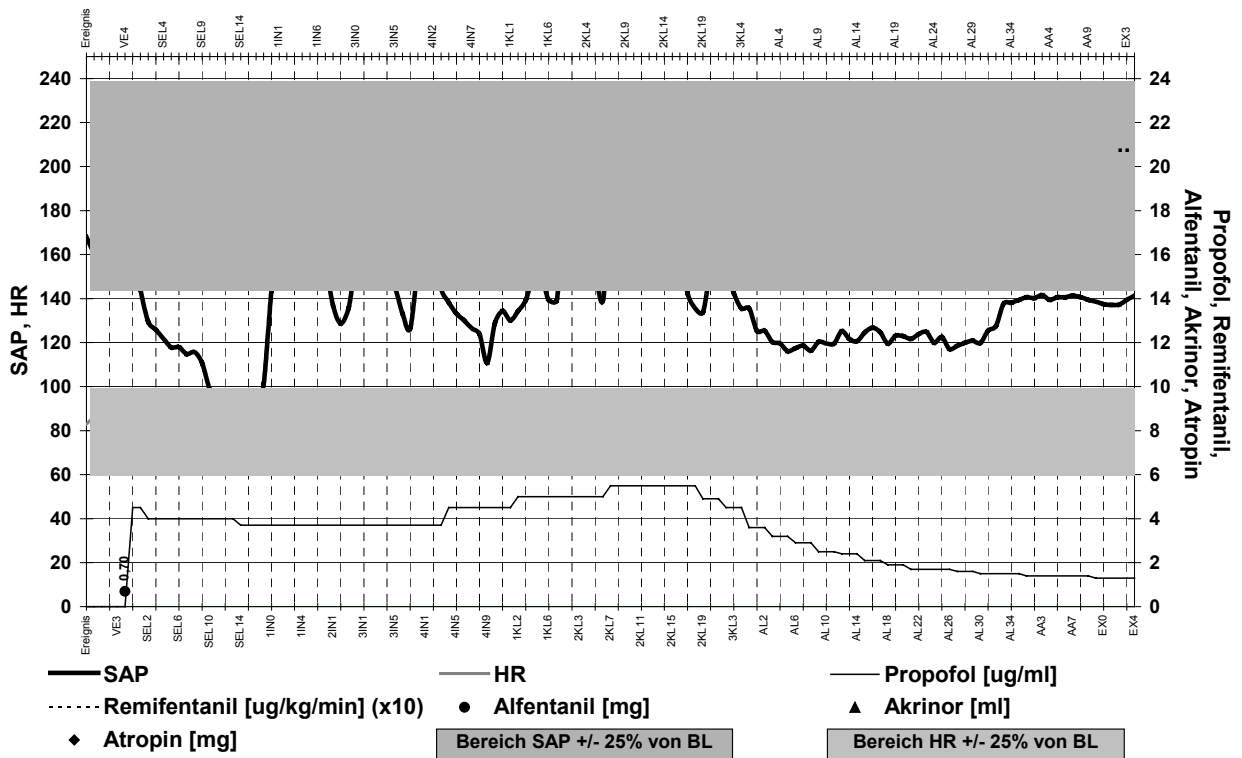
### Patient 20 CR



### Patient 21 PA

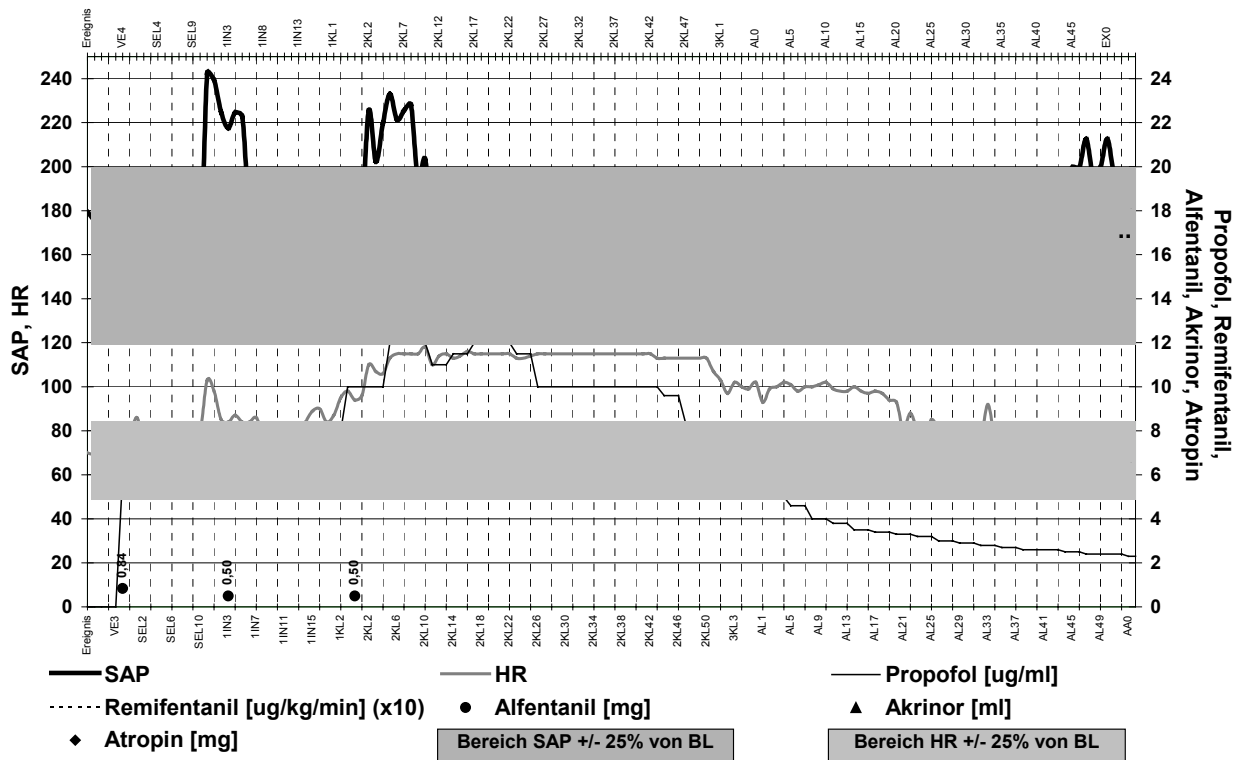


### Patient 22 CA

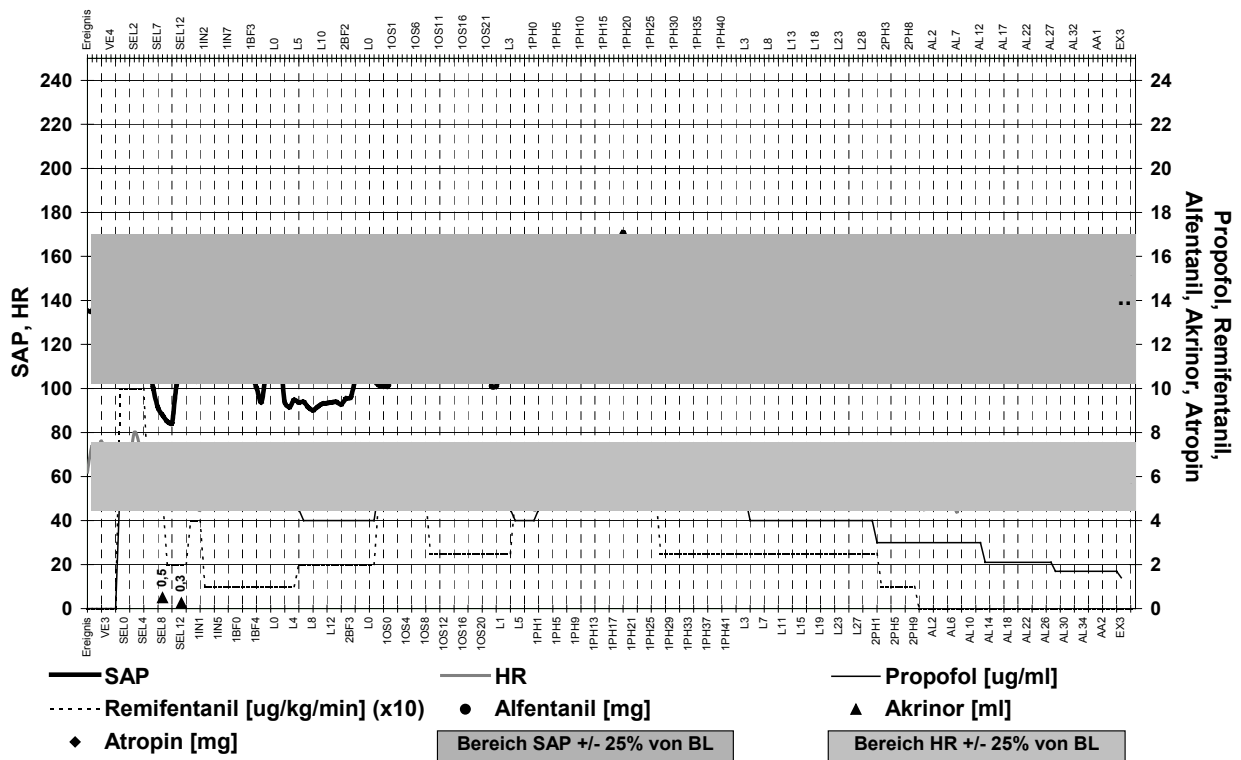




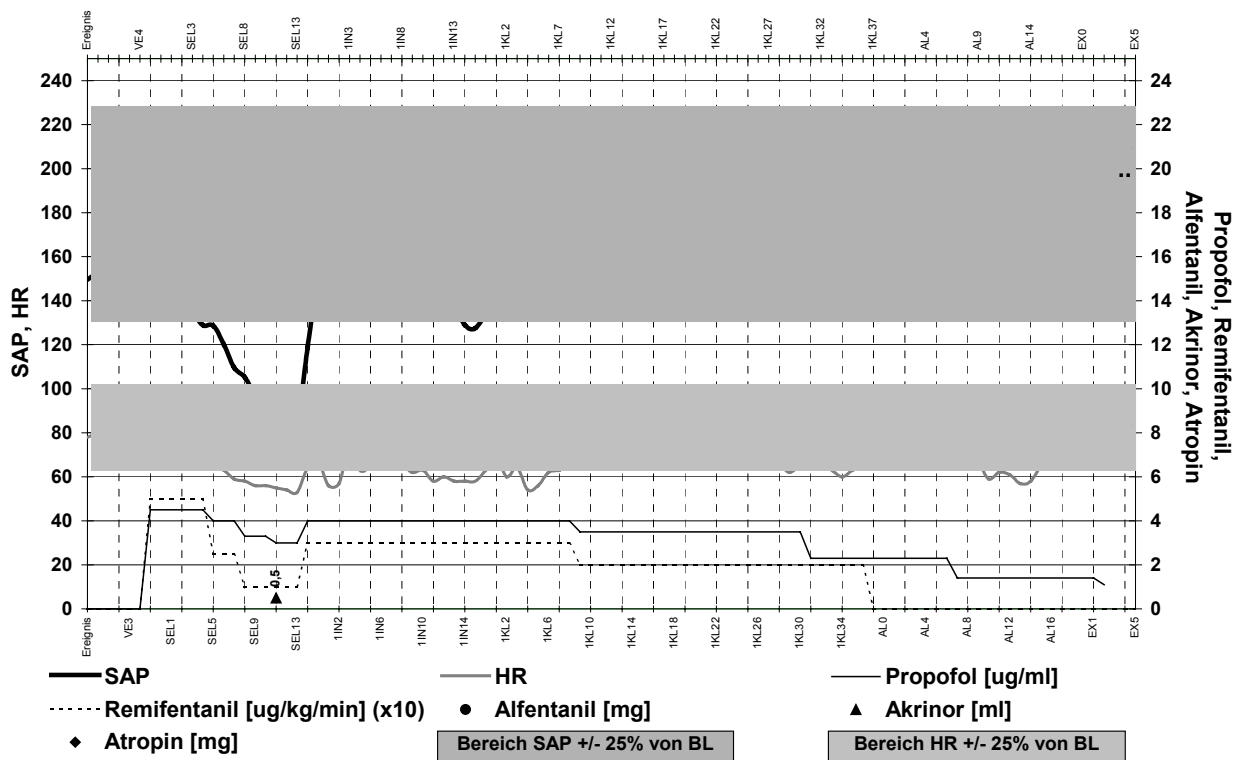
### Patient 25 PA



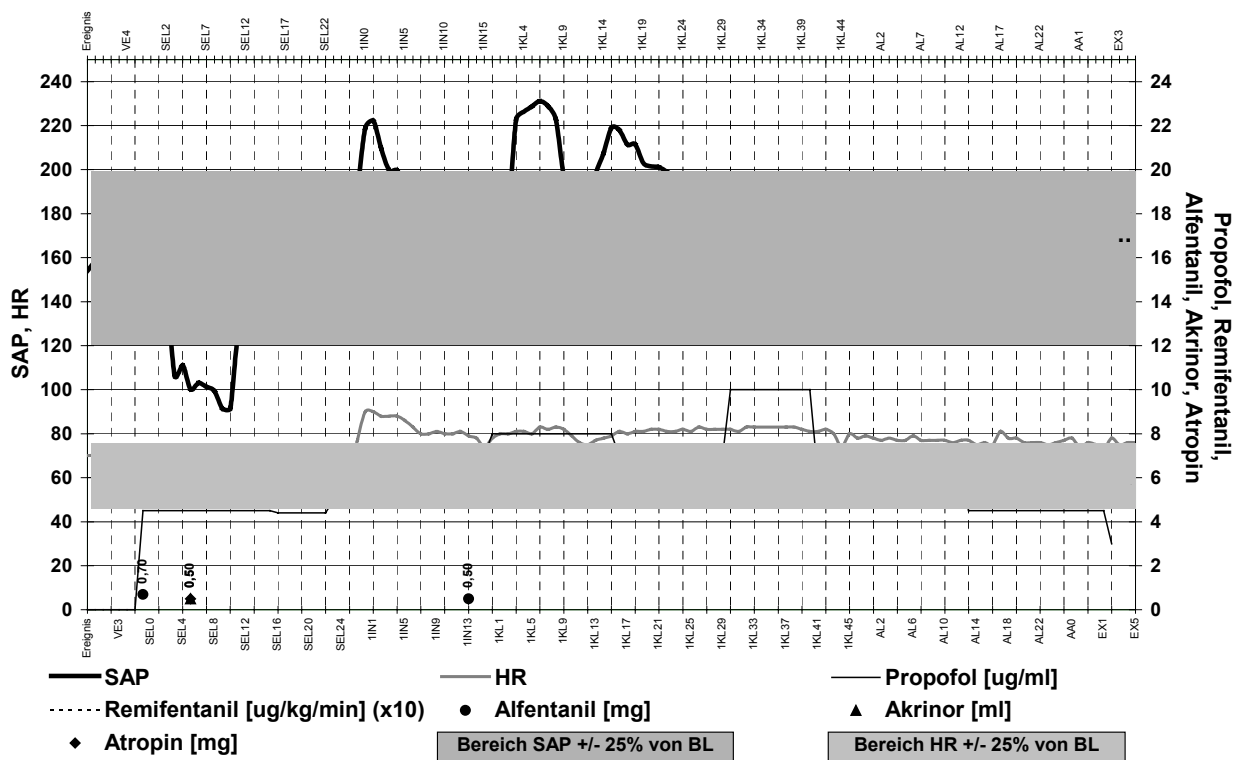
### Patient 26 PR



Patient 27 CR

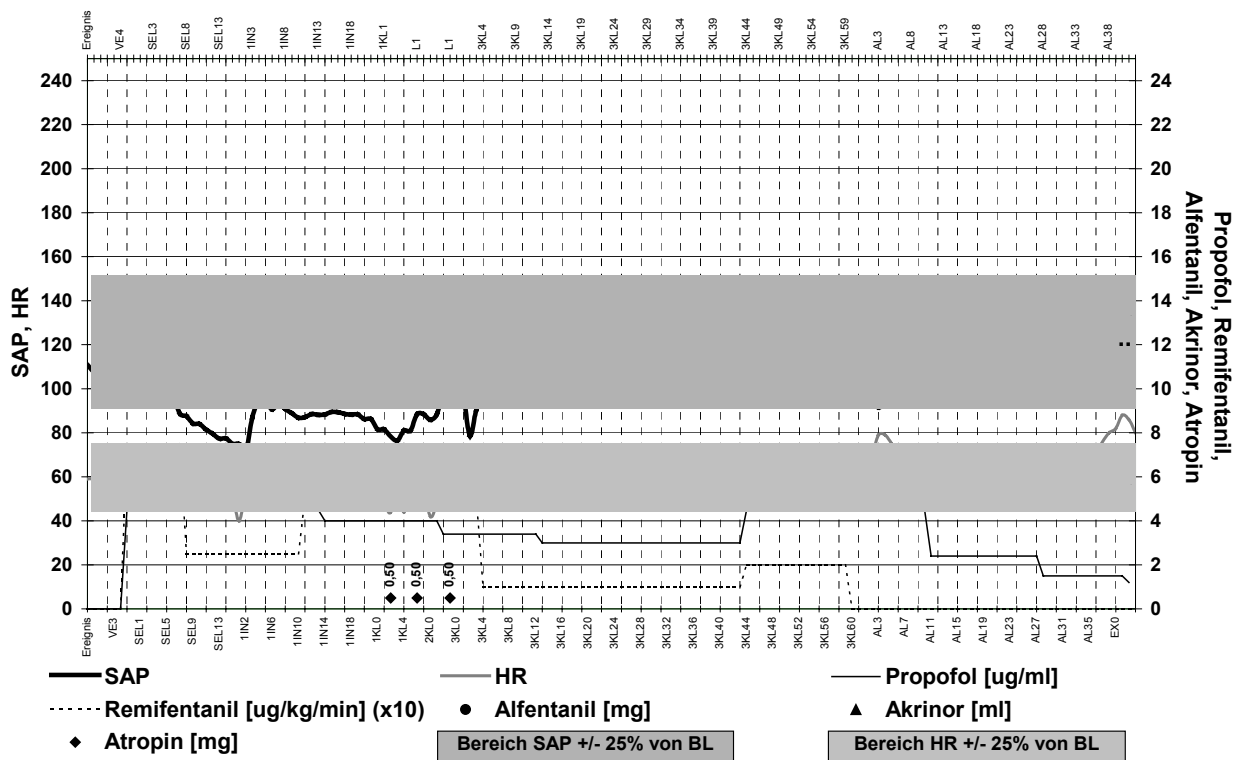


Patient 28 CA

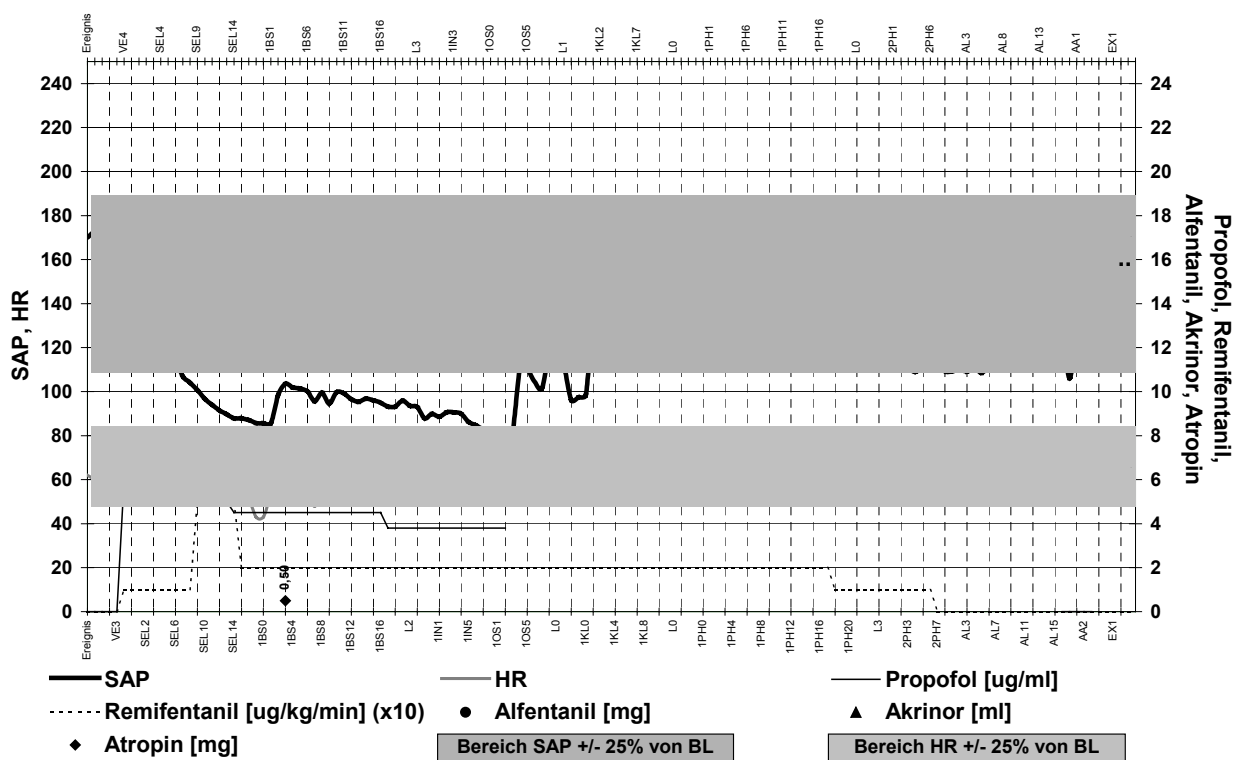




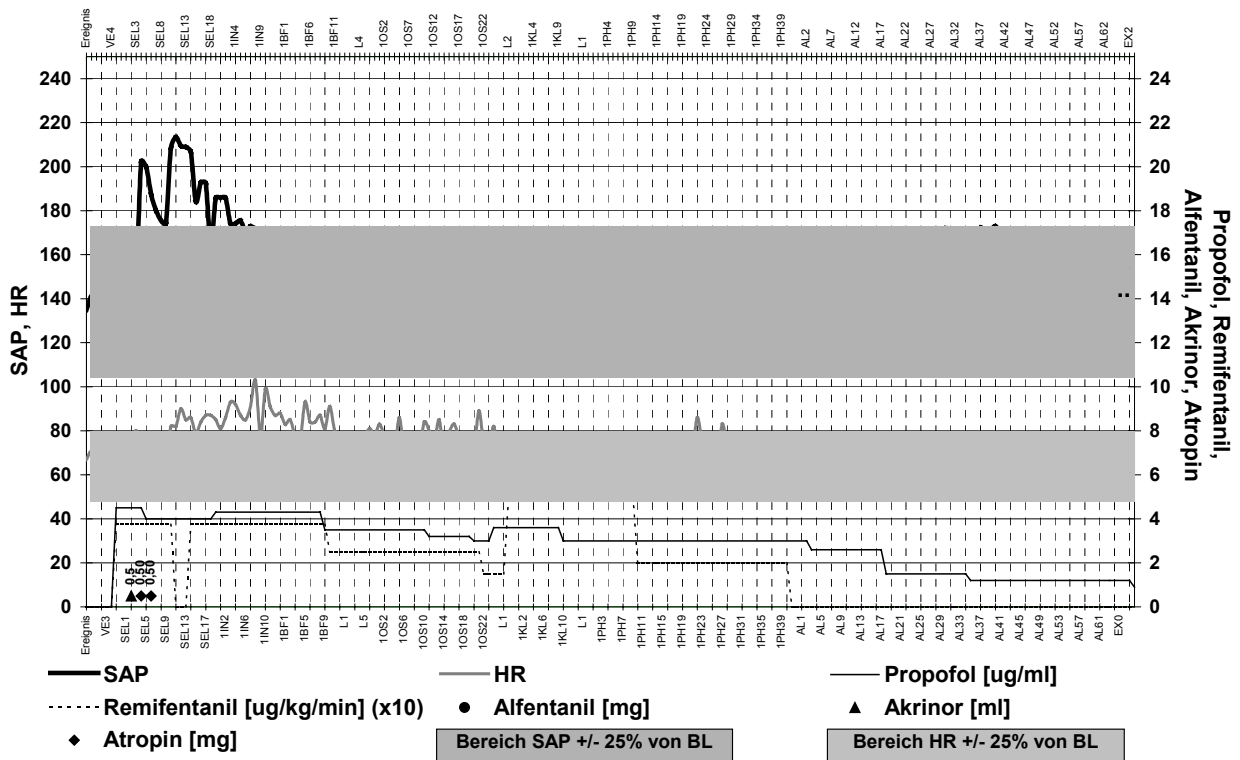
### Patient 31 CR



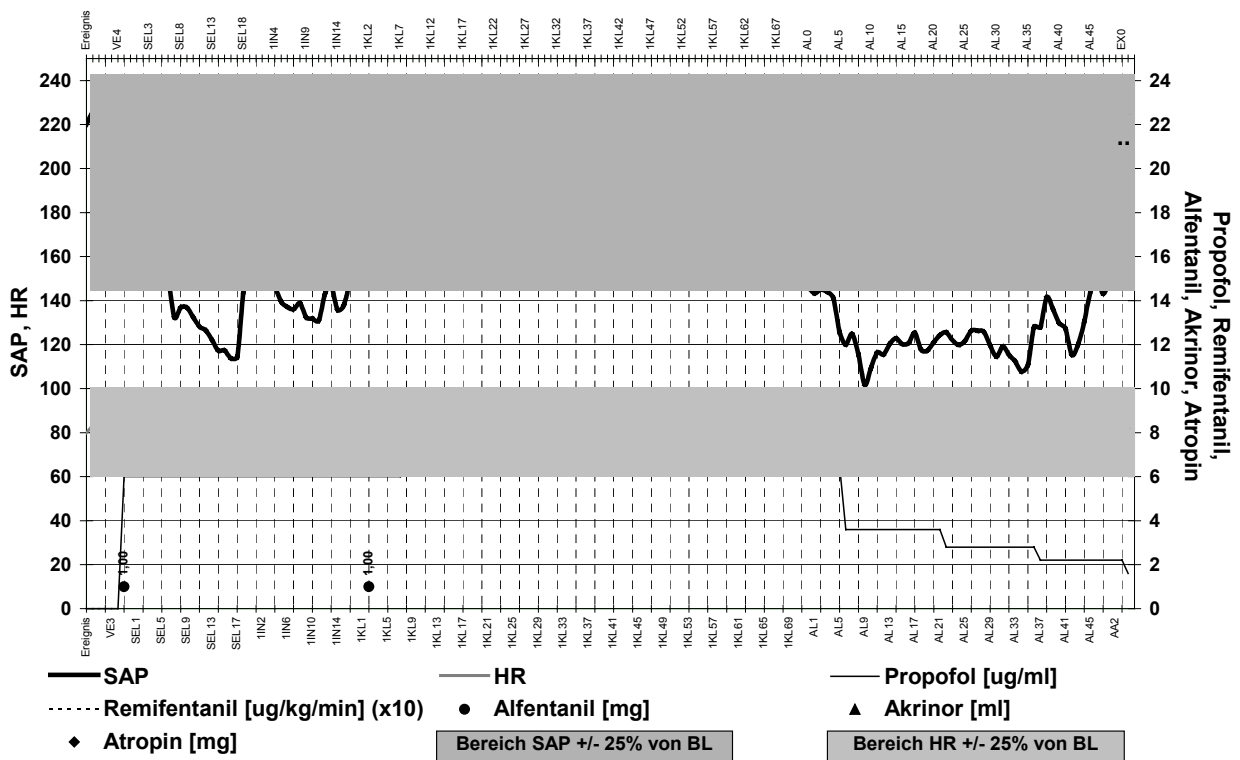
### Patient 32 PR



### Patient 33 CR

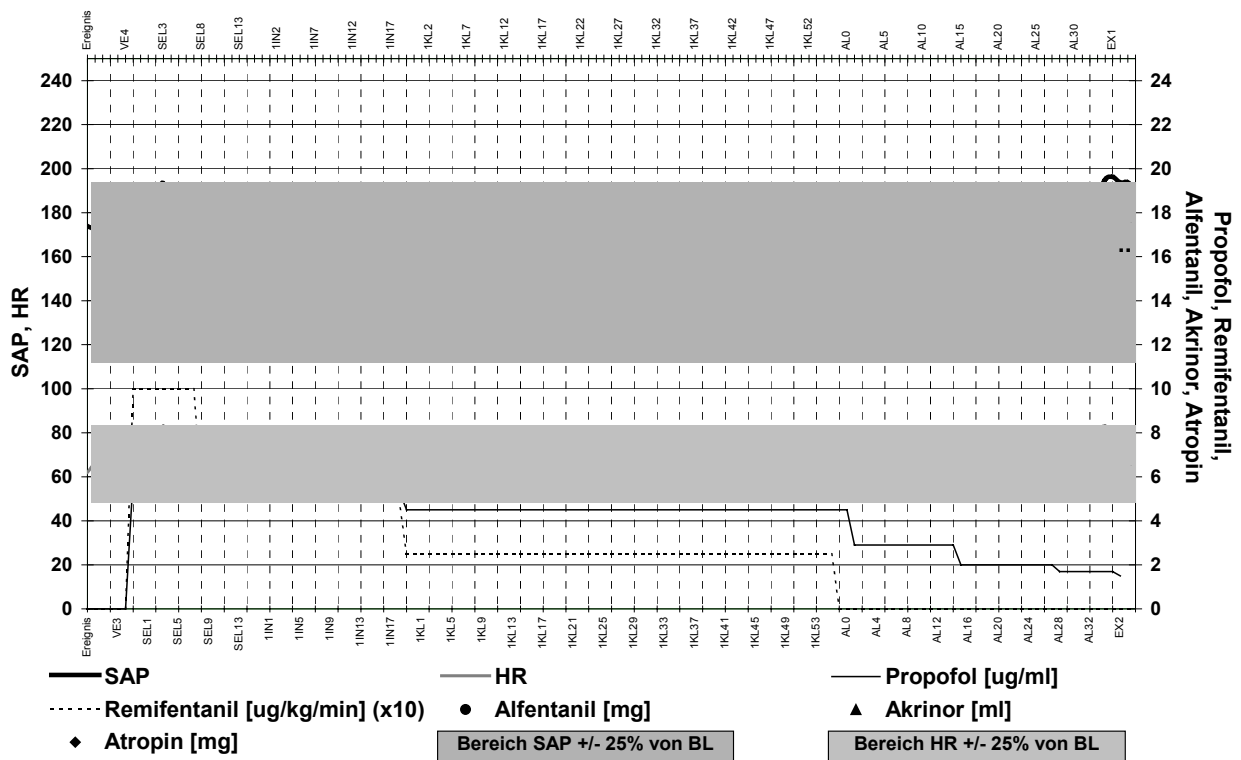


### Patient 34 PA

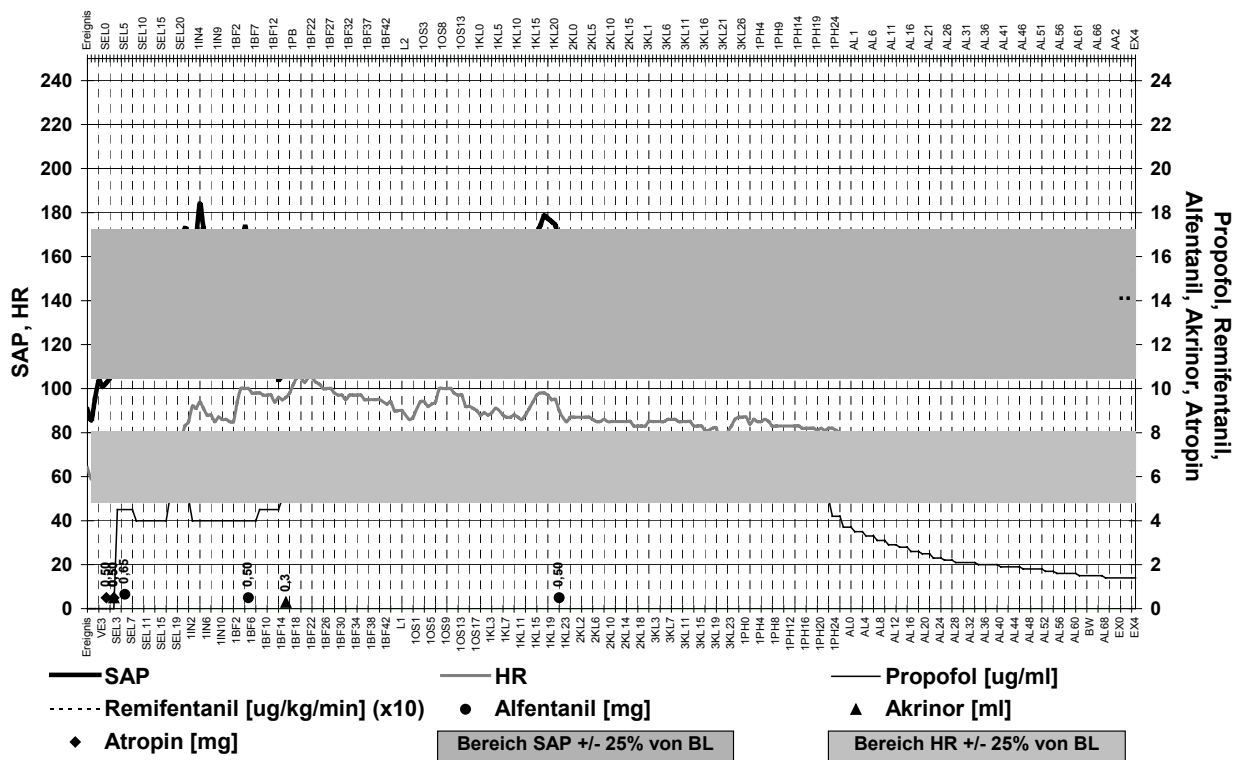




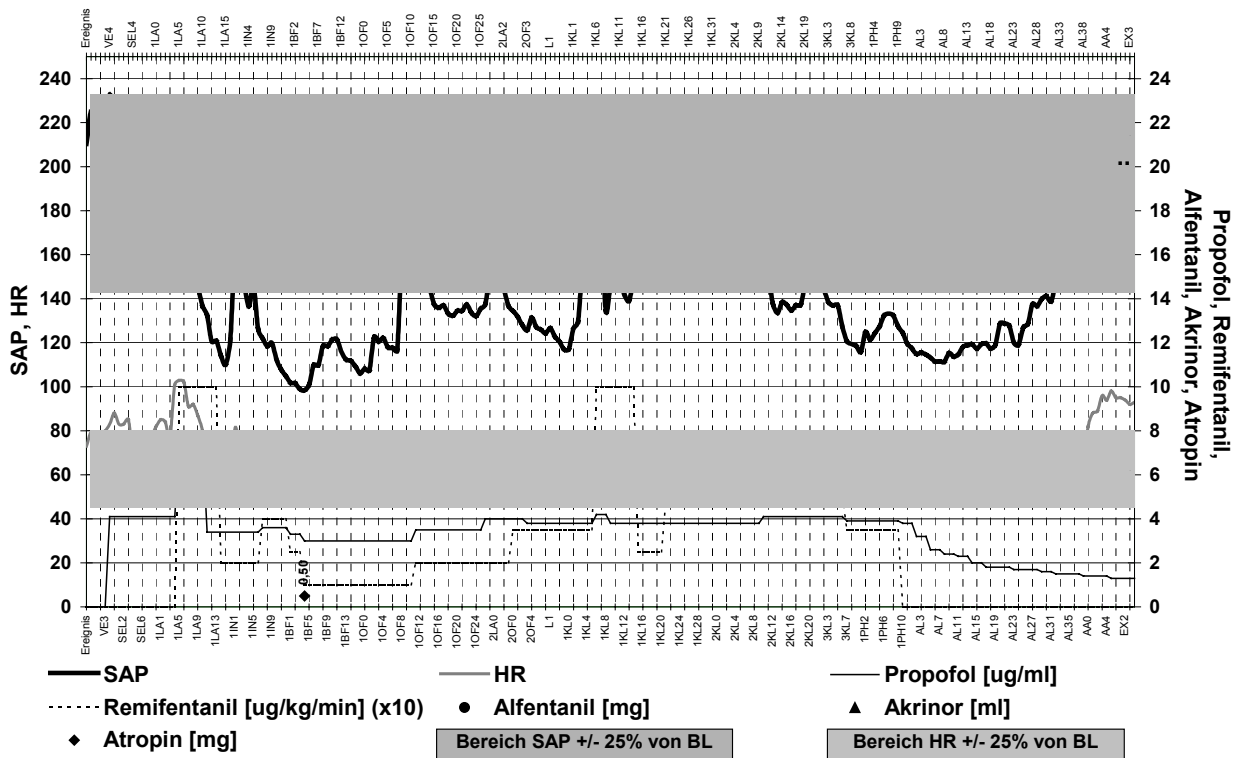
Patient 35 PR



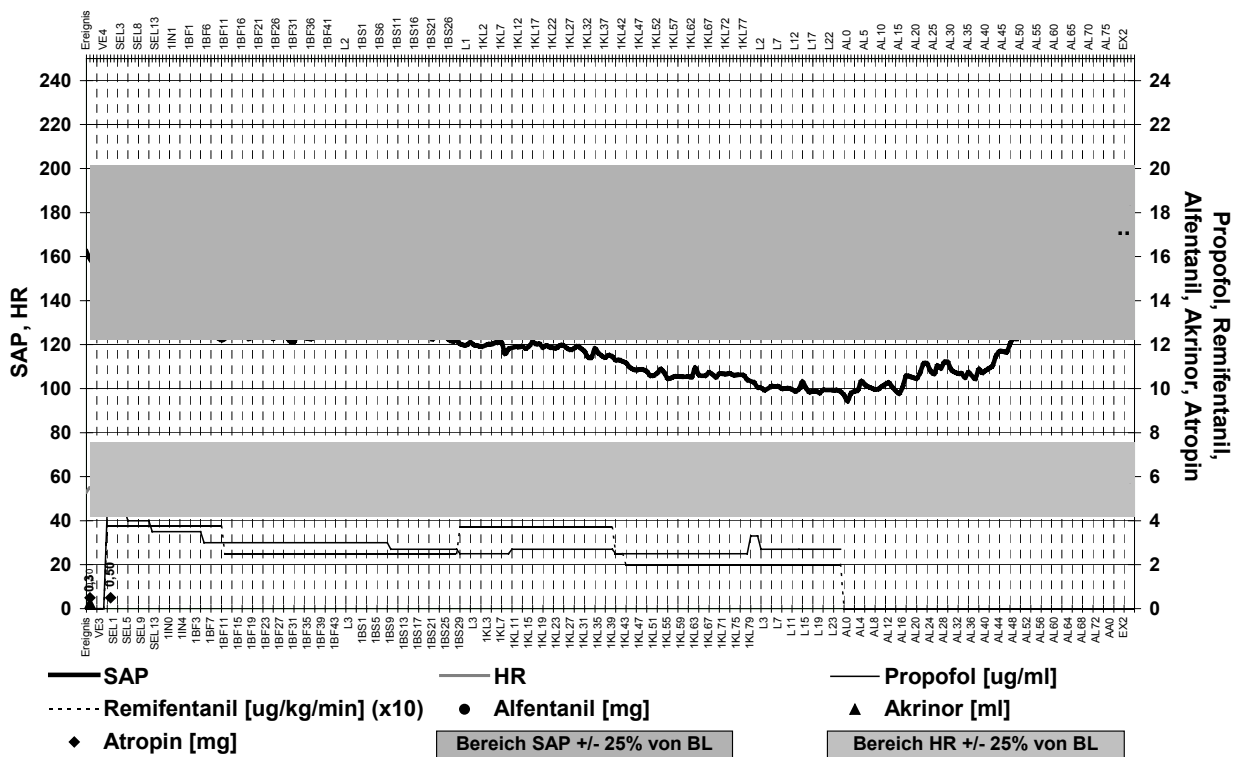
Patient 36 CA



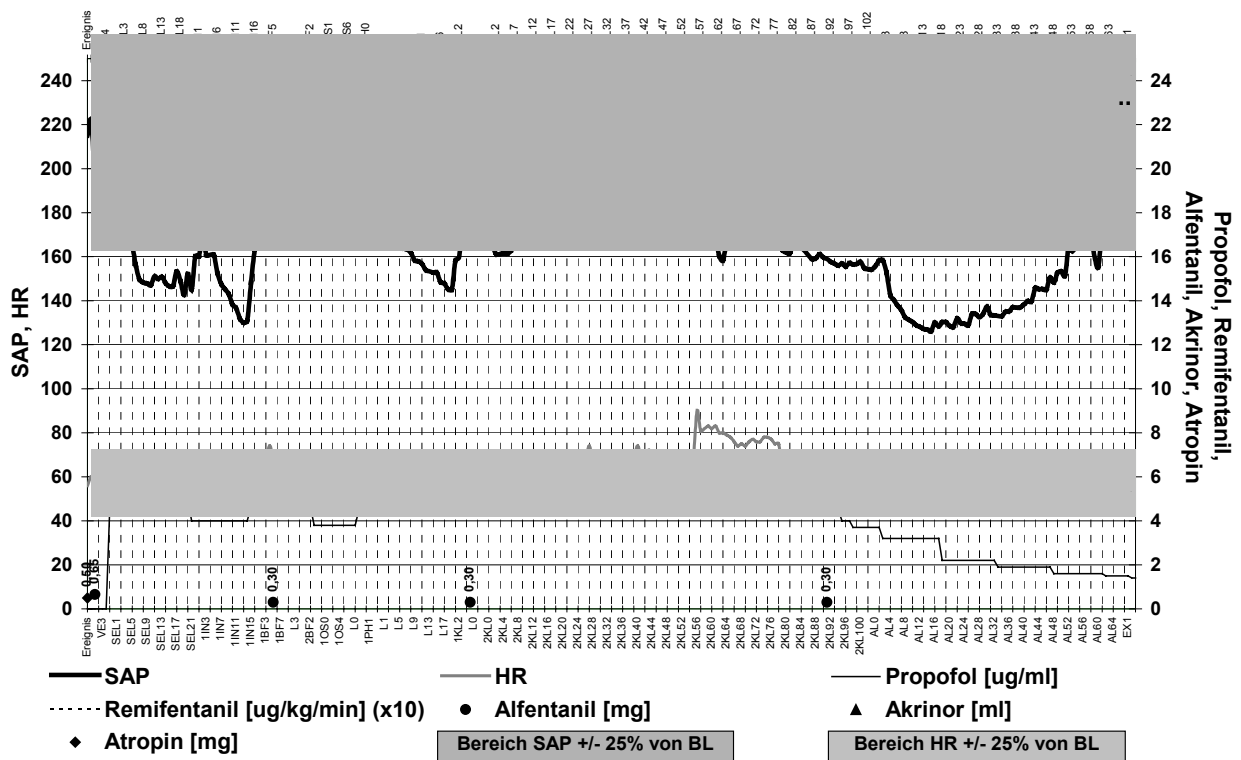
### Patient 37 PR



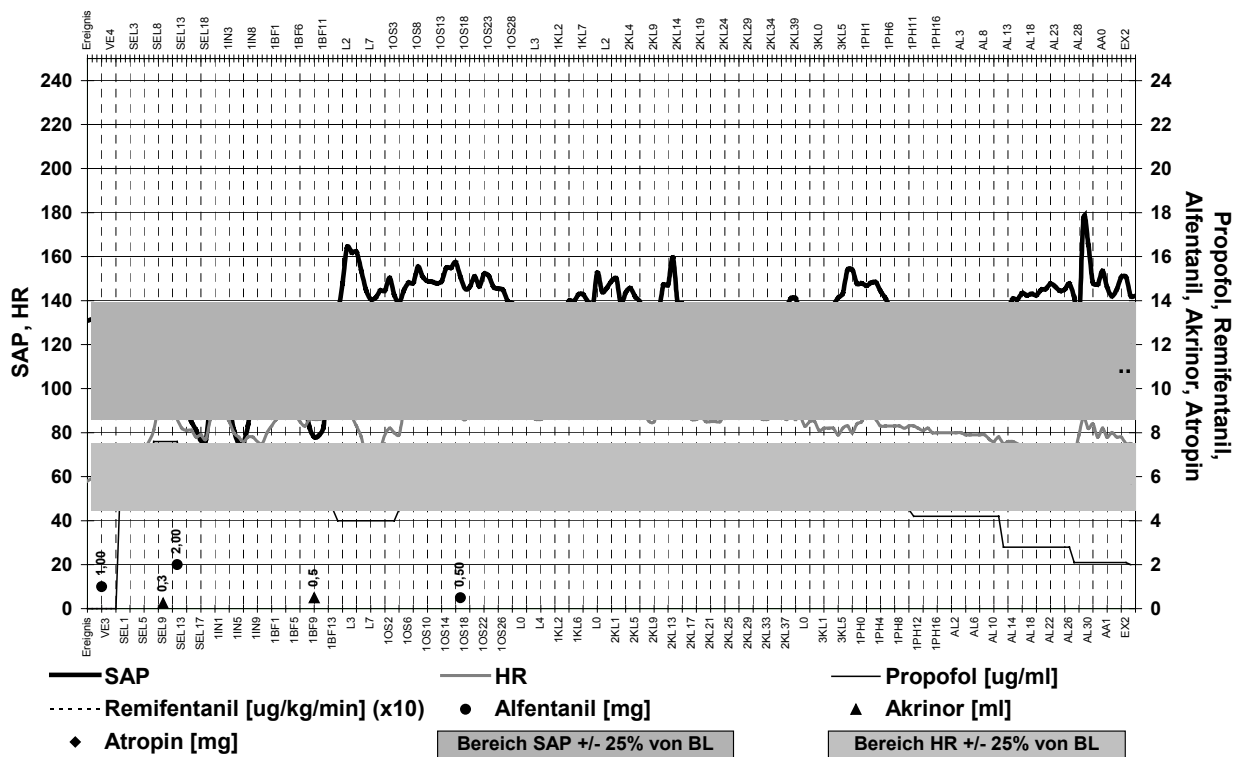
### Patient 38 CR



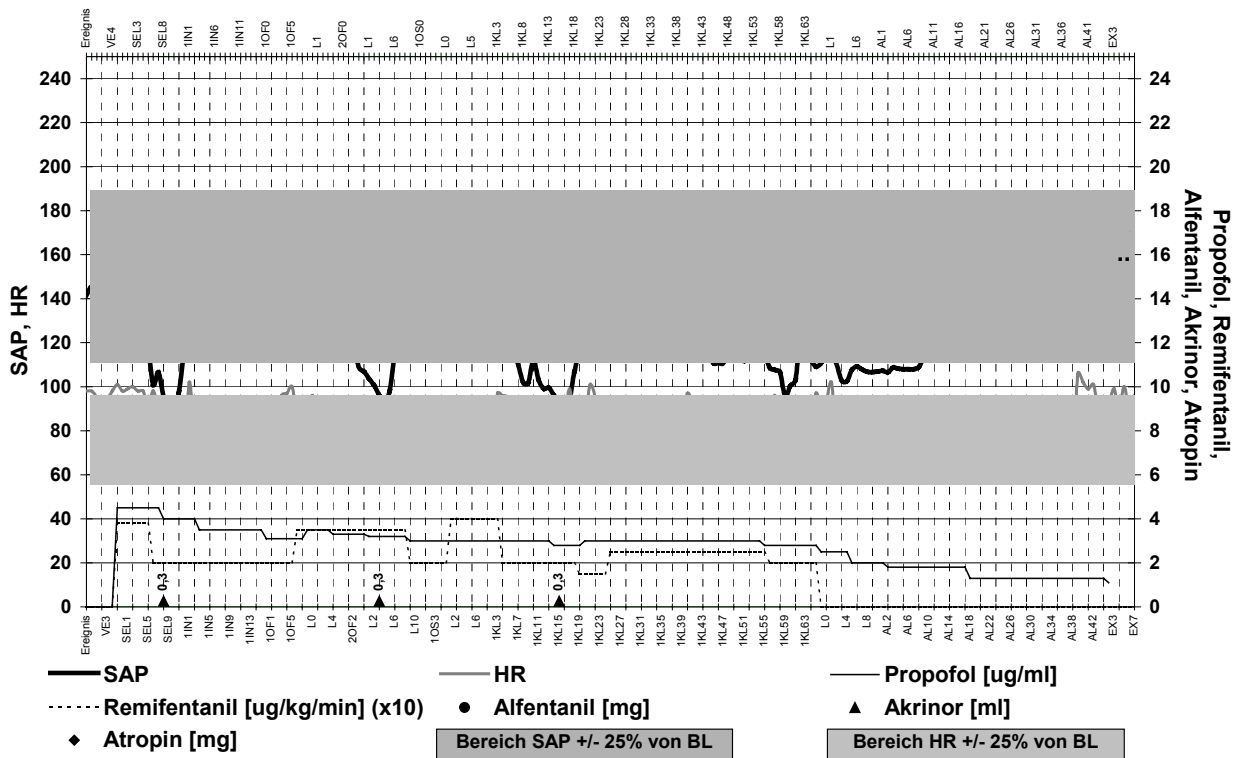
Patient 39 CA



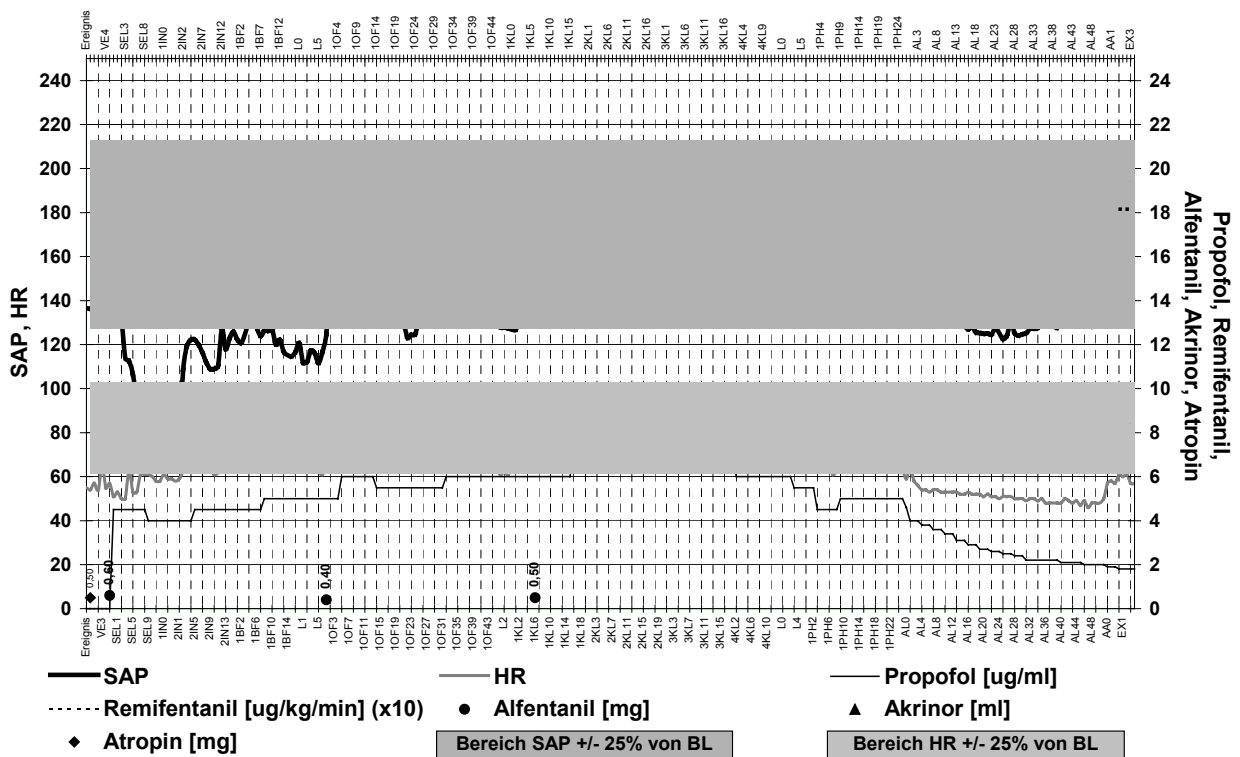
Patient 40 PA



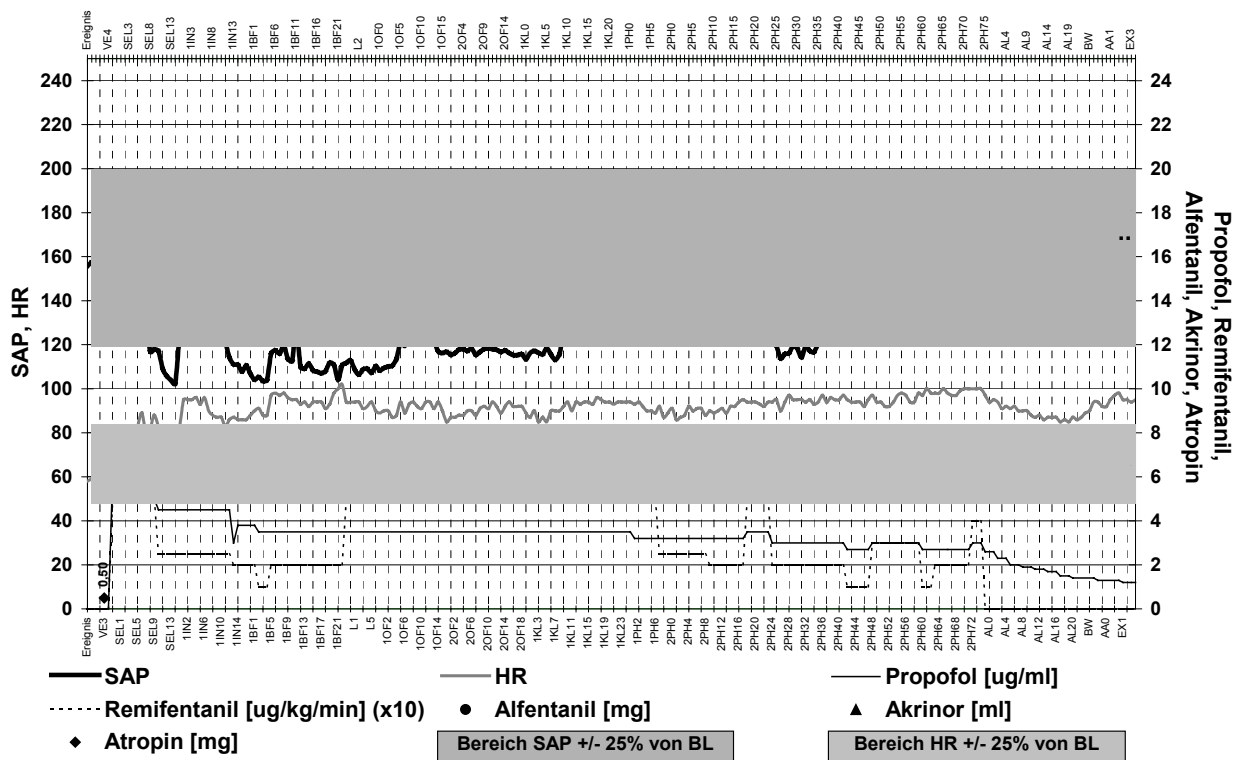
### Patient 41 CR



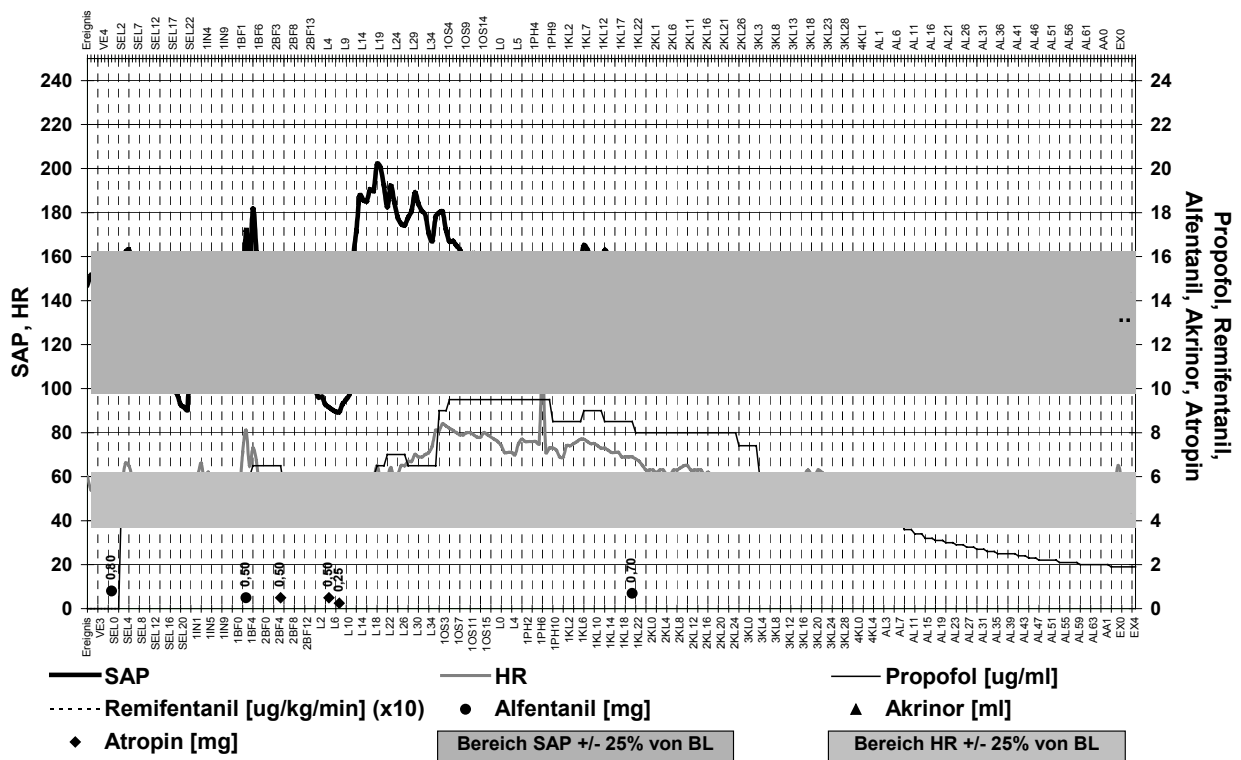
### Patient 42 CA



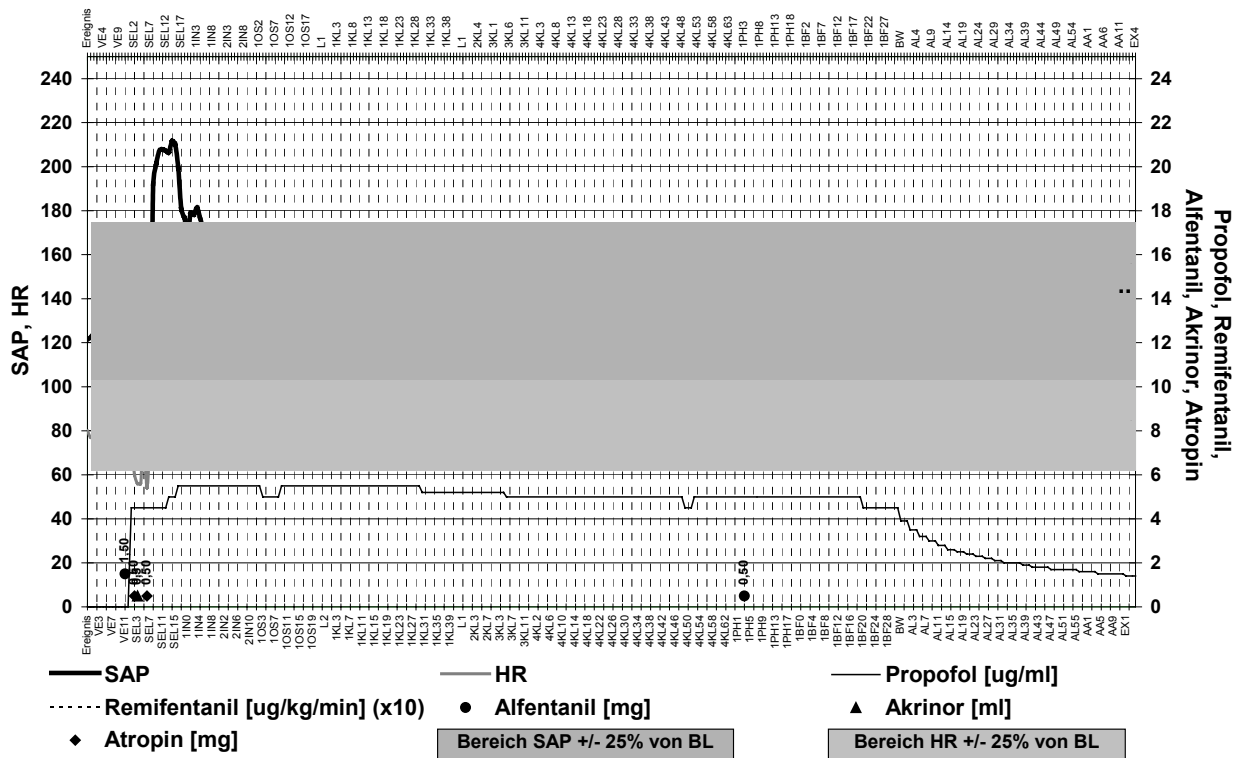
### Patient 43 PR



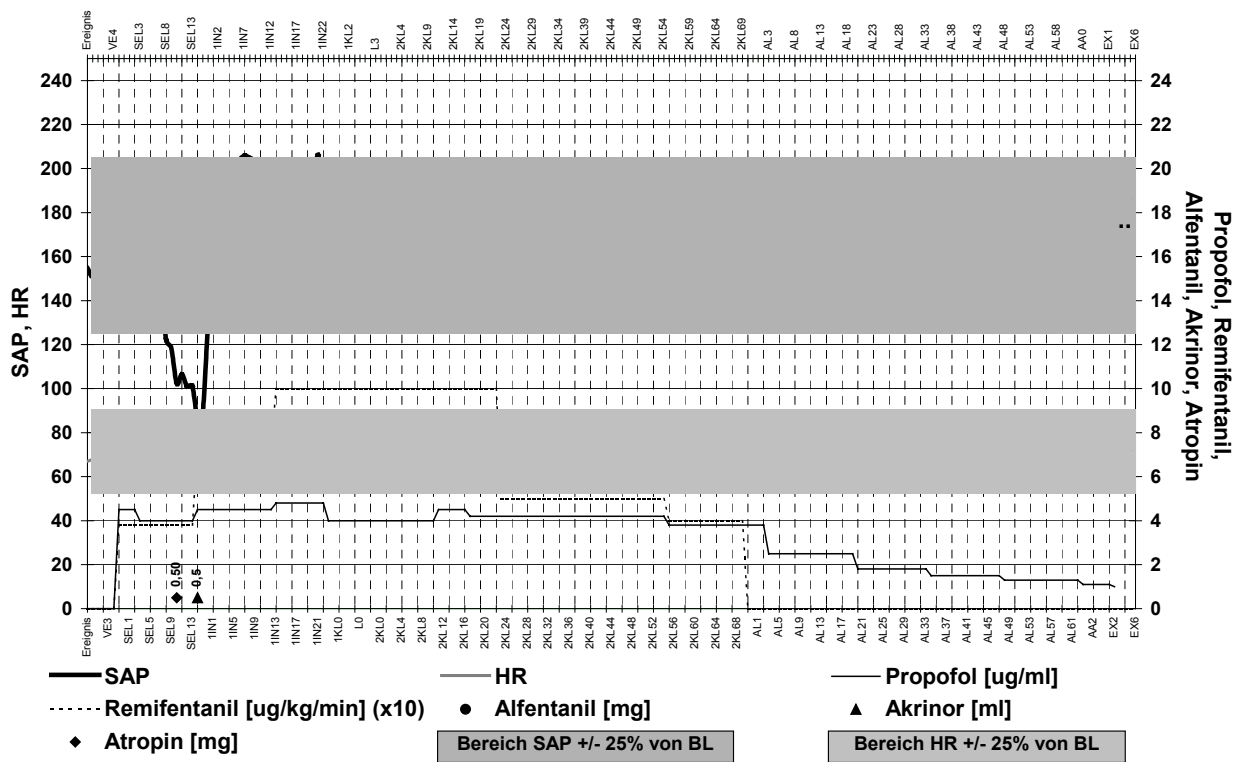
### Patient 44 PA



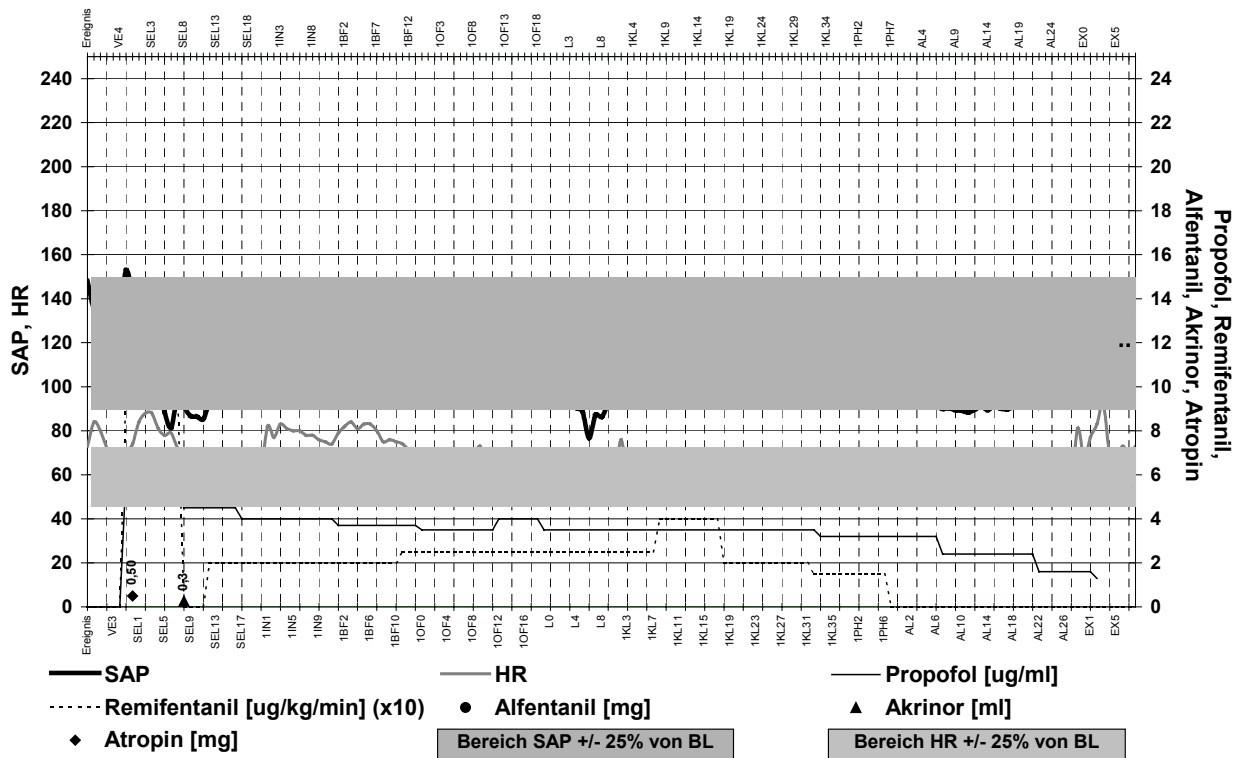
### Patient 45 CA



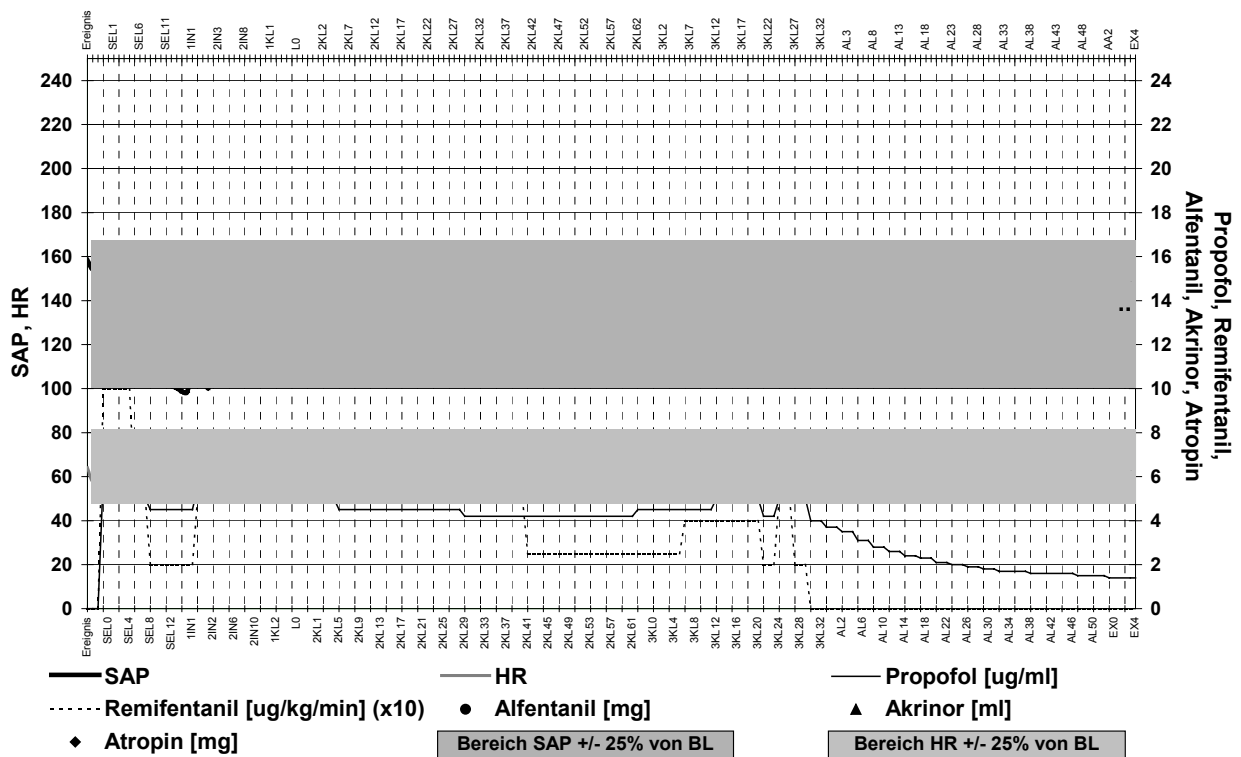
### Patient 46 CR



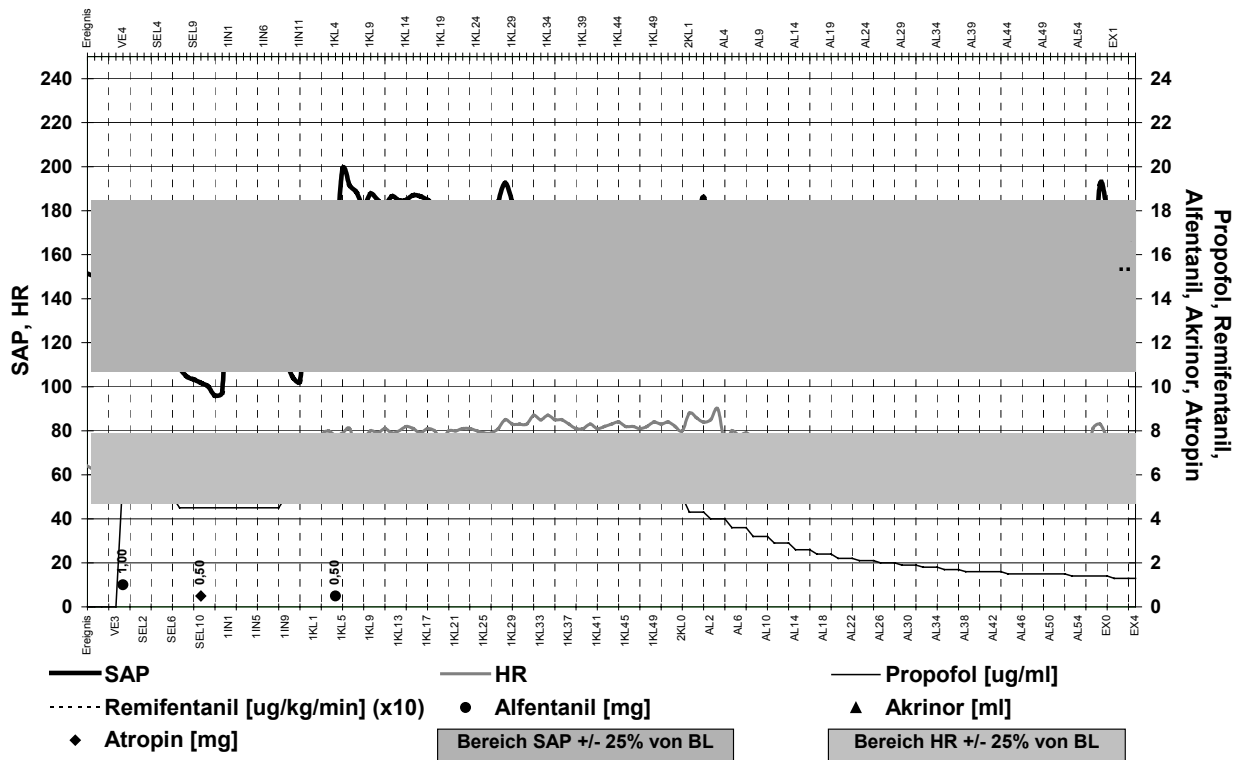
### Patient 47 PR



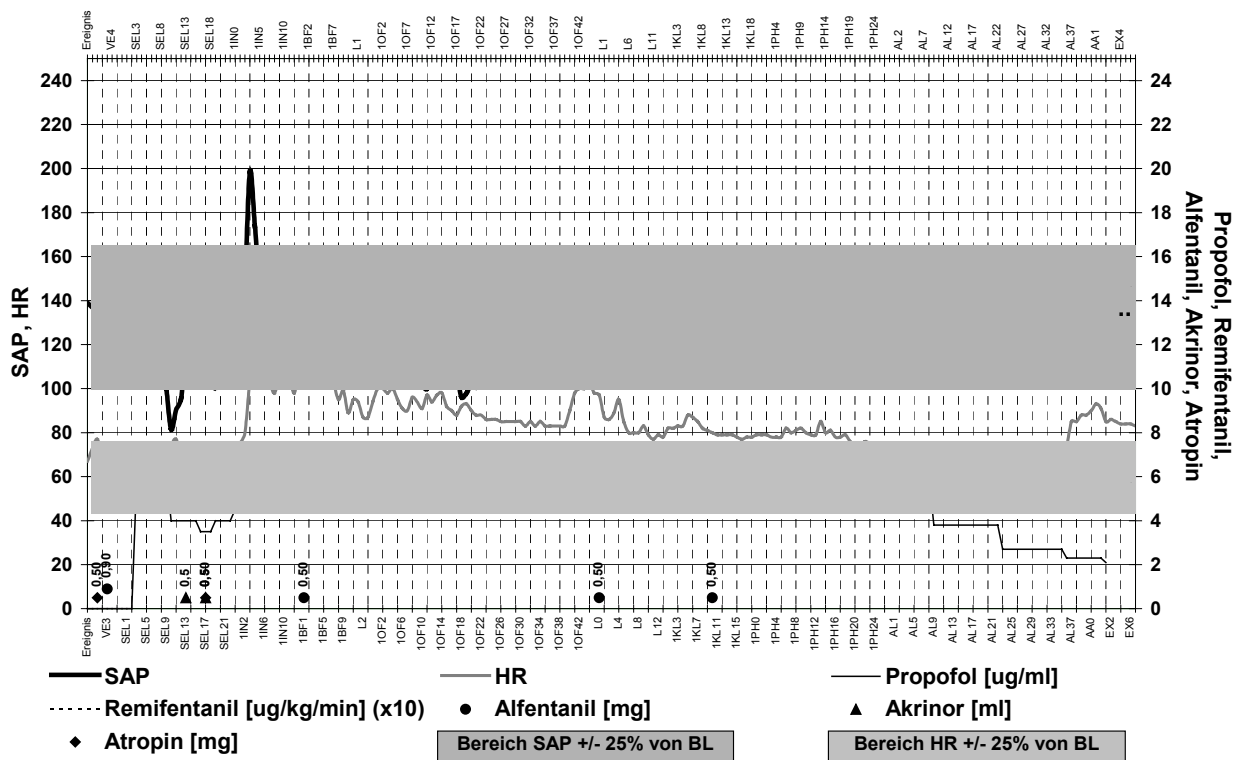
### Patient 48 PR



### Patient 49 PA

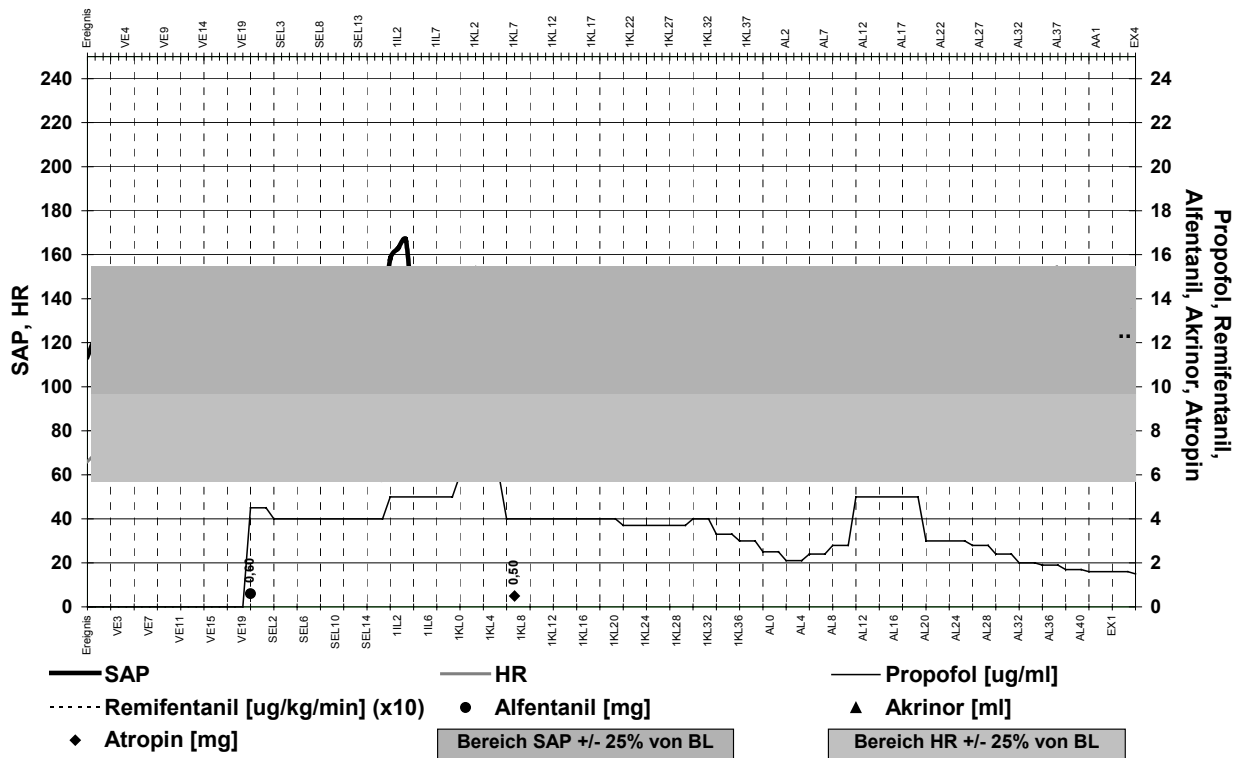


### Patient 50 PA

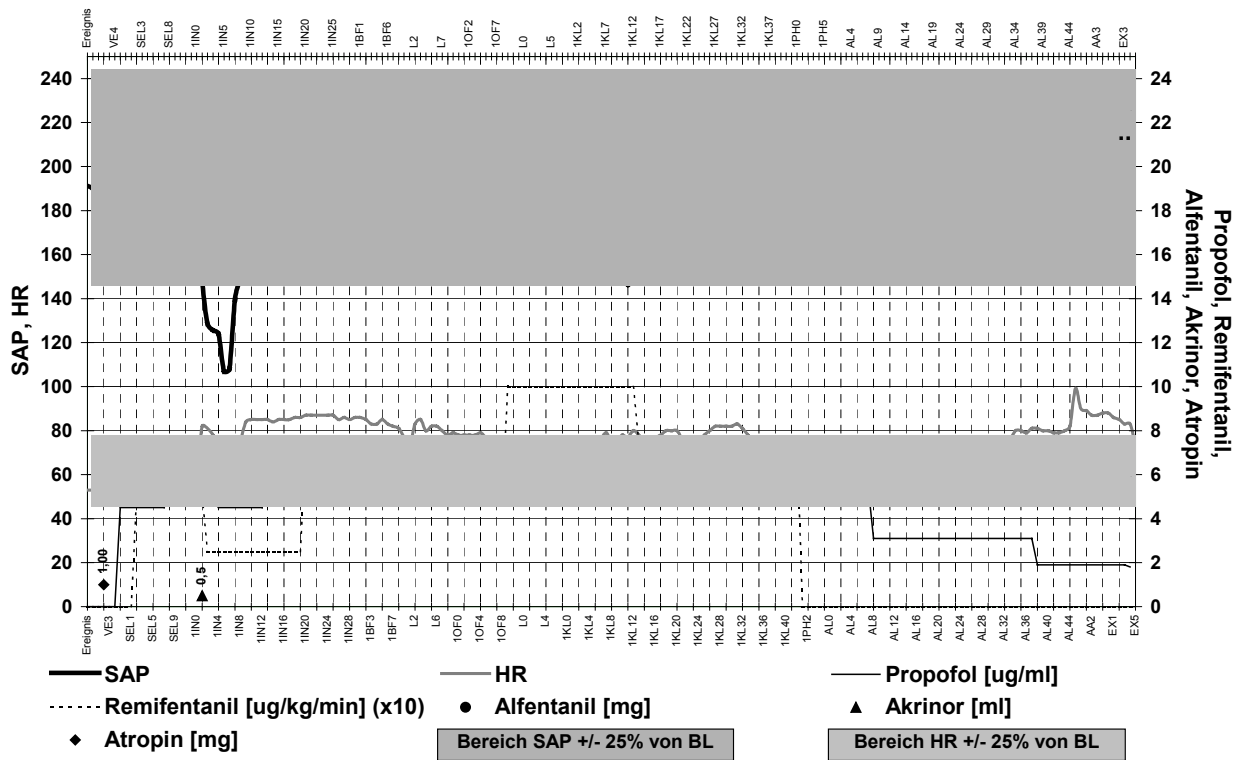




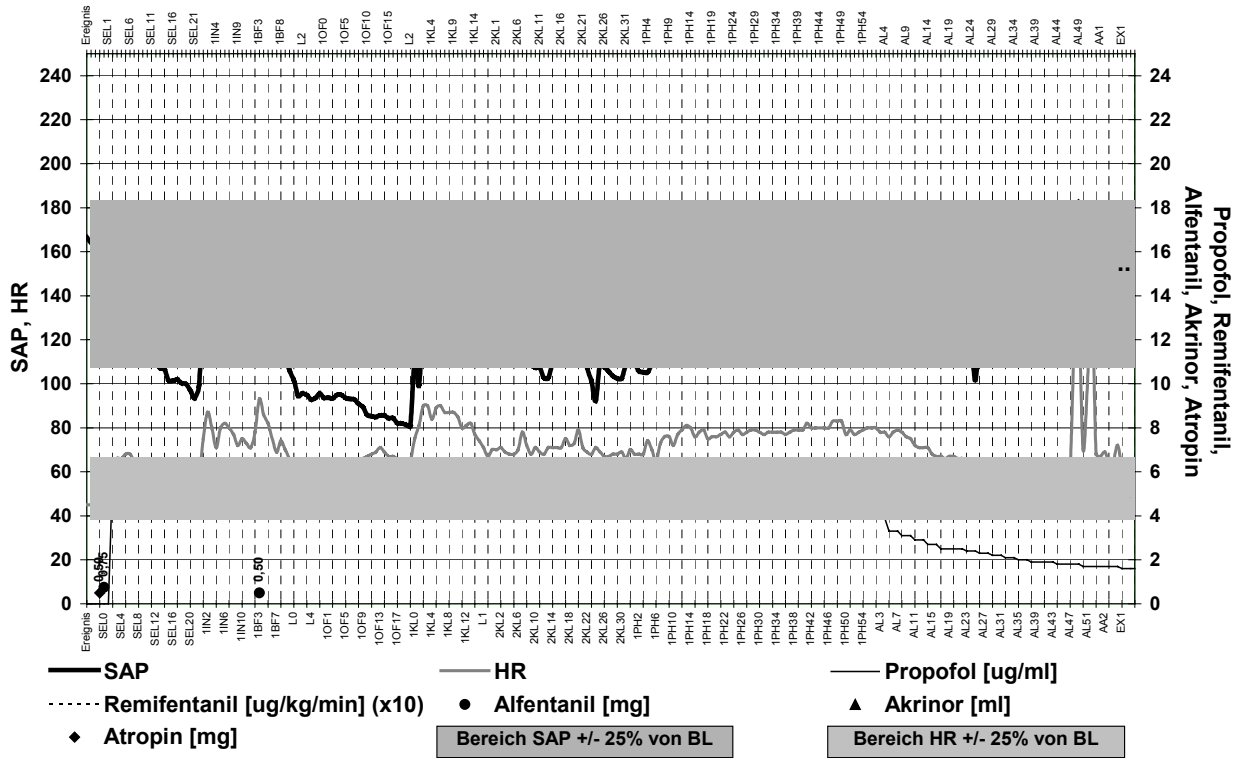
### Patient 51 CA



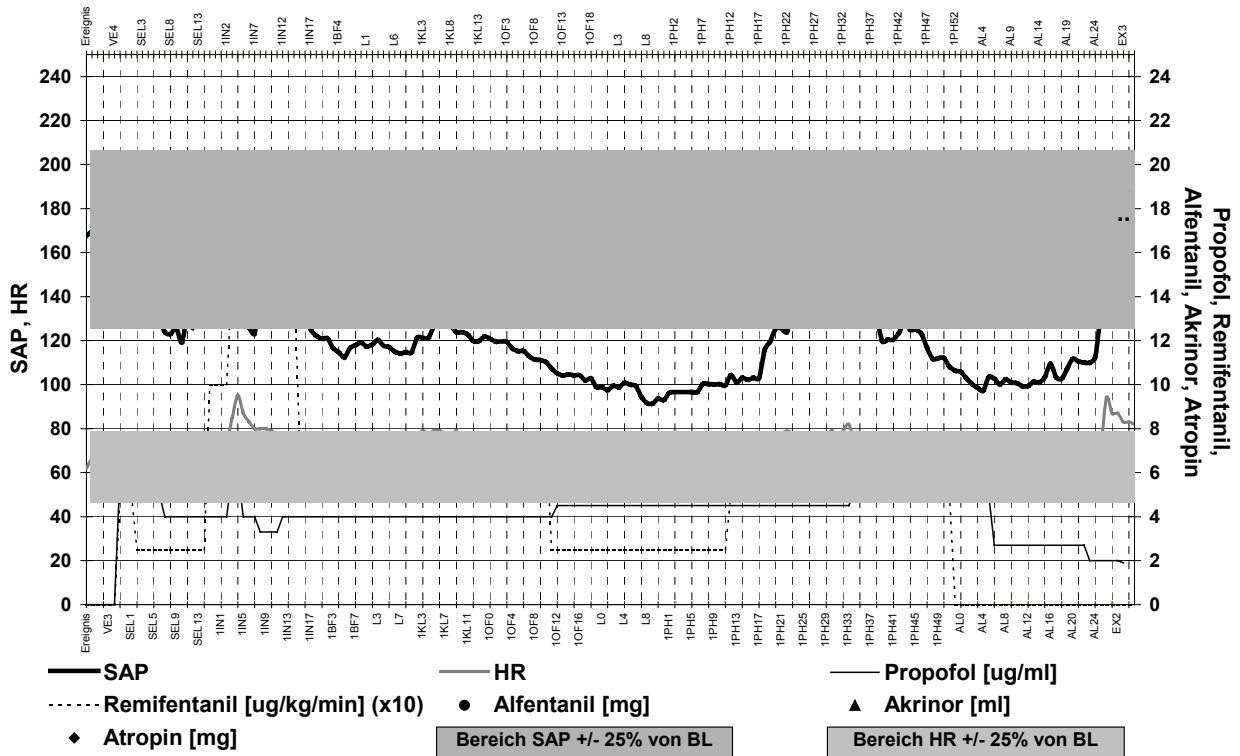
### Patient 52 CR



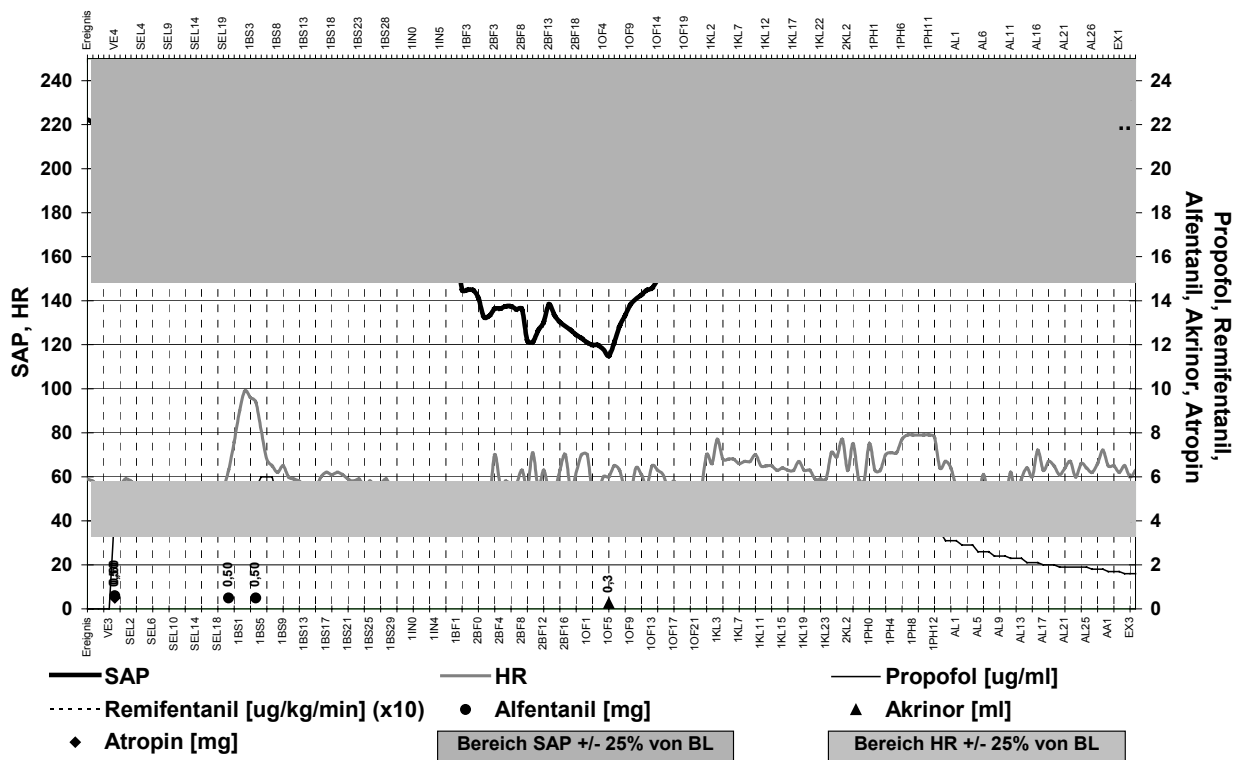
### Patient 53 PA



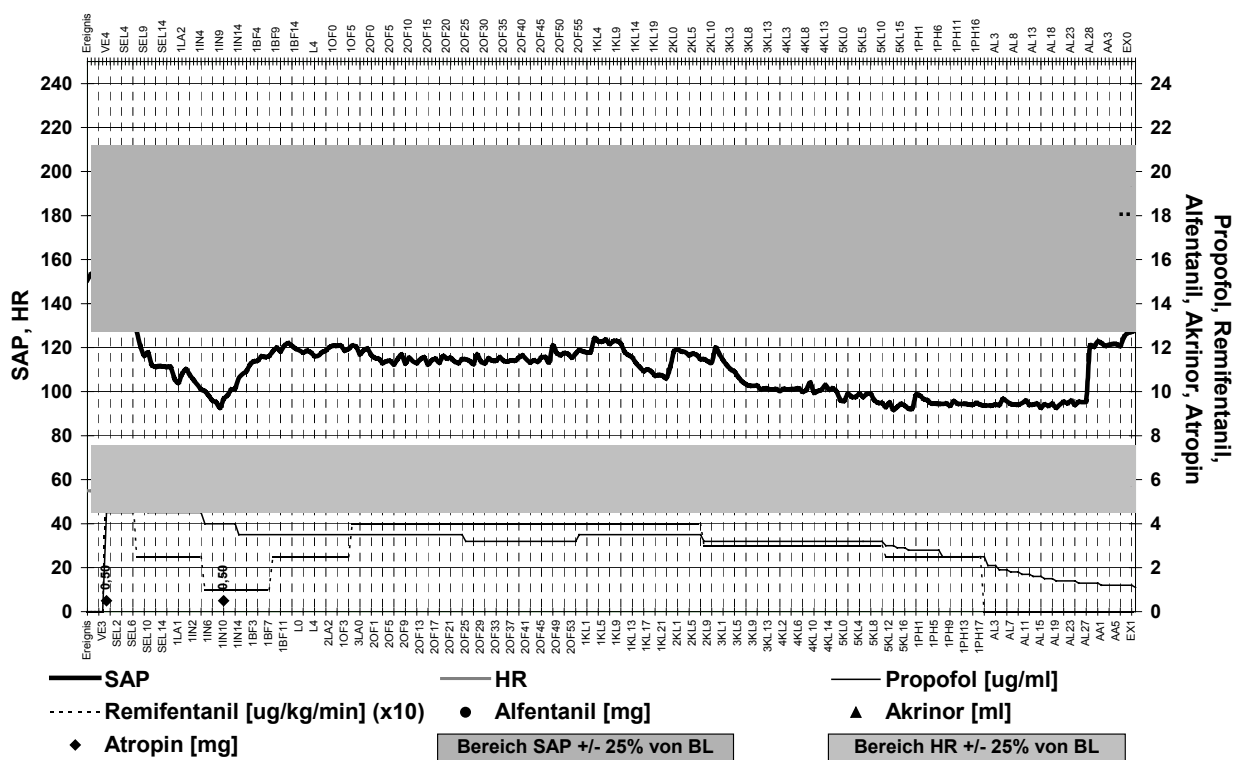
### Patient 54 PR



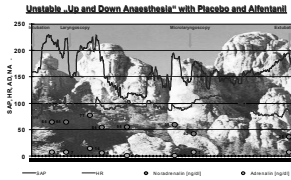
### Patient 55 CA



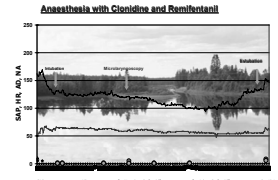
### Patient 56 CR



8.6 Poster auf dem ESA – Kongress 2001 in Göteborg



**CAR - Study**  
(Clonidine - Alfentanil - Remifentanyl)



**Comparison of different TIVA regimens concerning hemodynamic stability during laryngoscopic surgery**

Rall M<sup>1</sup>, Kieber T<sup>1</sup>, Schädle B<sup>1</sup>, Bissinger U<sup>1</sup>, Zimmermann R<sup>2</sup>, Lehmann R<sup>3</sup>, Unertl K<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Department of Anaesthesiology, University Hospital Tübingen, Germany  
<sup>2</sup> Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospital Tübingen, Germany  
<sup>3</sup> Department of Internal Medicine, University Hospital Tübingen, Germany

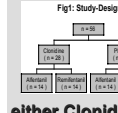
**Background and Goal of Study:**

Anesthesia for microlaryngoscopic procedures is known to be difficult concerning hemodynamic stability and involves many patients with preexisting cardiovascular disease. To define the most appropriate TIVA scheme regarding hemodynamic stability, Remifentanyl, Alfentanil and Clonidine were used in different combinations with Propofol administered as target controlled infusion (TCI).

Invasive arterial blood pressure and heart rate were continuously recorded online. Plasma catecholamines (adrenaline and noradrenaline) were taken before induction of anesthesia and at several predefined timepoints related to stress stimulations (Intubation, microlaryngoscopy). The blood was immediately placed into ice-water and determined by High Pressure Liquid Chromatography in our local laboratory. We used logistic regression and ANOVA as statistic methods. Informed consent was given and the study was approved by the ethical committee.

**Patients and Methods:**

In a prospective and placebo-controlled study design n = 56 patients (ASA I-III, age 18 - 75 years) undergoing elective microlaryngoscopic surgery were randomly assigned to one of four groups (Tab 1) receiving Alfentanil(A), Remifentanyl (R) with either Clonidine (C) (4µg·kg<sup>-1</sup> i.v.) or Placebo (P). (Tab 2)

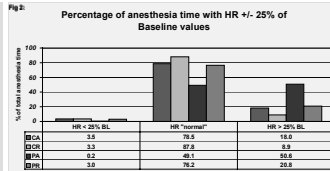


	n	age			sex		Broca-Index			ASA	
		Median	Min	Max	m	f	Median	Min	Max	Mean	StdDev
all study patients	n=56	58	19	75	46	10	1.06	0.67	1.39	2.32	0.61
CA-Group	n=14	57.5	49	72	11	3	1.16	0.77	1.39	2.57	0.51
CR-Group	n=14	58	19	75	11	3	1.03	0.77	1.39	2.21	0.58
PA-Group	n=14	57.5	24	72	11	3	1.03	0.75	1.20	2.14	0.65
PR-Group	n=14	59	41	74	13	1	1.14	0.67	1.39	2.35	0.63

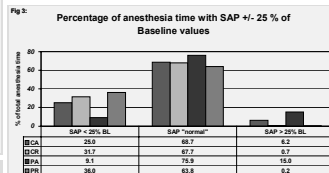
Induction dose scheme	Clonidine	Placebo
Propofol (TCI) [µg·ml <sup>-1</sup> ]	4,5	6,0
Alfentanil [µg·kg <sup>-1</sup> ]	10	14
Remifentanyl [µg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> ]	age < 65: 0.75 age > 65: 0.375	age < 65: 1.0 age > 65: 0.5
Mivacurium	0.15mg/kg	0.15mg/kg

**Results and Discussions:**

The figures show the percentage time of anesthesia where the thresholds for in- or decreased heart rate and systolic blood pressure (Fig 2,3) were passed.



The differences when SAP >25% BL for CR / PA (p<0.01) and for PA / PR (p<0.001) were significant.



The odds ratio for an increase in heart rate above 40% of baseline after laryngoscopy (Tab 3) was 13.9 for PA in comparison with CR (p<0.01).

The differences for CR and PA when HR > 25% BL were significant (p<0.01)

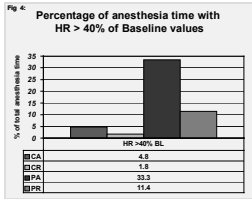
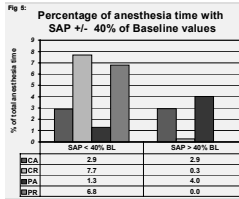


Fig 4 shows HR increases over 40% of Baseline values. The difference between CR and PA is significant (p < 0.01)

Fig 5 shows significant differences in groups PA / PR (p < 0.01) for elevated SAP > 40% of Baseline values. There's also a significant difference in SAP decreases under 40% of BL for CR / PA (p < 0.01)



HR increase after laryngoscopy > 40% from baseline

Study group	n	n cases
C	14	0/14
P	14	1/14
A	14	0/14
R	14	0/14
CA	14	0/14
CR	14	0/14
PA	14	7/14
PR	14	4/14

odds ratio:  
 for P is 4.4 times higher than for C (p=0.03)  
 for PA is 13.9 times higher than for CR (p=0.009)

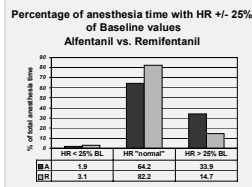


Fig 6: Significant differences concerning Heart rate stability depending on the use of Alfentanil vs Remifentanyl

There's no significant difference between the study groups concerning the mean consumption of Akrinor and Atropine. (Tab 4)

Study group	Akrinor (mg)	Atropine (mg)
C	0.31	0.39
P	0.31	0.39
A	0.29	0.47
R	0.33	0.46
CA	0.31	0.53
CR	0.39	0.61
PA	0.39	0.61
PR	0.36	0.32

n = 28	SAP BL1	Initial SAP-increase (first 5 min)	% Initial-SAP-increase BL1	SAP BL2	% SAP-decrease BL1
Median	101.8	174.9	9.50%	136	-18.50%
Min	105.6	122.92	1.10%	92	-34.80%
Max	218.8	237.3	25.80%	207	-10.30%
Mean	163.4	178.8	9.10%	158.1	-14.86%
StdDev	27.63	27.18	5.80%	26.84	12.89%

**Conclusion:**

Remifentanyl proved to be superior to Alfentanil regarding hemodynamic stability. Clonidine seems to be a useful co-medication for TIVA to further reduce stress response. Care has to be taken to prevent drops in heart rate and / or blood pressure during periods of low

Changes of systolic blood pressure 5 minutes and 30 min (BL2) after start of preoperative clonidine infusion are shown in Tab 5. Five patients needed akrinor and / or atropine; but none of them in the first 5 minutes. % SAP-decrease compared to BL1 only differed slightly (-18.25; -30.7; -8.1; -14.9; 11.27)

Poster Presentation at the 9<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiologists April 7 - 10, 2001 in

8.7 Poster auf dem ESA – Kongress 2002 in Nizza

Poster Presentation at the 10<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiologists April 6-9, 2002 in Nice, France

CAR - Study

(Clonidine - Alfentanil - Remifentanil)



Clonidine premedication in TIVA to reduce hemodynamic and endocrine stress responses in the post anesthetic care period

Kieber T<sup>1</sup>, Rall M<sup>1</sup>, Schädle B<sup>1</sup>, Bissinger U<sup>1</sup>, Zimmermann R<sup>2</sup>, Lehmann R<sup>3</sup>, Unertl K<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Anaesthesiology, University Hospital Tübingen, Germany

<sup>2</sup> Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospital Tübingen, Germany

<sup>3</sup> Department of Internal Medicine, University Hospital Tübingen, Germany

Background and Goal of Study:

Anesthesia for microlaryngoscopic procedures is known to be difficult concerning intraoperative hemodynamic stability and involves many patients with preexisting cardiovascular risk factors. After Remifentanil-based Anesthesia a pronounced sympatho-adrenergic stimulation occurs during extubation and early recovery period due to its short duration of action (1). Clonidine is known to blunt hemodynamic and endocrinologic responses and provides a long half-life. We investigated the combination of these two anesthetic agents and compared the findings with our standard practice regimen (PA-Group).

Tab1: Demographic Data	n	age			sex		Broca-Index			ASA	
		Median	Min	Max	m	f	Median	Min	Max	Mean	Std.Dev.
all study patients	n=56	58	19	75	46	10	1.06	0.67	1.38	2.32	0.61
CA-Group	n=14	57,5	49	72	11	3	1.15	0.77	1.38	2.57	0.51
CR-Group	n=14	58	19	75	11	3	1.03	0.77	1.38	2.21	0.58
PA-Group	n=14	57,5	24	72	11	3	1.03	0.75	1.20	2.14	0.66
PR-Group	n=14	59	41	74	13	1	1.14	0.67	1.38	2.36	0.63

Tab 2: Induction dose scheme for clonidine and placebo group	Clonidin		Placebo
	Propofol (TCI) [µg·m <sup>-1</sup> ·l <sup>-1</sup> ]	4,5	6,0
Alfentanil [µg·kg <sup>-1</sup> ]	10		
Remifentanil [µg·kg <sup>-1</sup> ·m <sup>-1</sup> ·l <sup>-1</sup> ]	age < 65: 0,75	age < 65: 1,0	
	age > 65: 0,375	age > 65: 0,5	
Mivacurium	0.15mg/kg	0.15mg/kg	

Patients and Methods:

In a prospective and placebo-controlled study design, n=56 patients (ASA I-III, age 18 - 75 years) undergoing elective microlaryngoscopic surgery were randomly assigned to one of four groups (Tab 1) receiving Alfentanil (A) or Remifentanil (R) with either Clonidine (C) (4µg · kg<sup>-1</sup> i.v. 30 min.pre-induction) or Placebo (P) (Tab 2). All patients received Propofol as Target Controlled Infusion (TCI) and Mivacurium for muscle relaxation. Invasive arterial blood pressure and heart rate were continuously recorded online until 30 min after extubation. Plasma catecholamines (adrenaline

and noradrenaline) were taken before induction of anesthesia and at several predefined timepoints related to stress stimulations (Intubation, microlaryngoscopy, extubation). The blood was immediately placed into ice-water and determined by High Pressure Liquid Chromatography in our local laboratory. The first postoperative urine was also collected for HPLC catecholamine determination. 10, 20 and 30 minutes after extubation the patients were asked about their pain-intensity, nausea and tiredness. We used logistic regression and MANOVA as statistic methods.

Fig1: Study-Design



Results and Discussions:

Fig. 2 shows, that increases in systolic blood pressure (SAP) after extubation were highest in the PR-group and stayed on that level through the early recovery period. Concerning SAP values 30 min. after extubation we found significant differences between the PA and PR-group (p=0,01). Compared to baseline values clonidine reduces SAP increases directly after and 30 minutes after extubation (p<0,001). Differences to baseline values are shown in the right table in Fig.2.

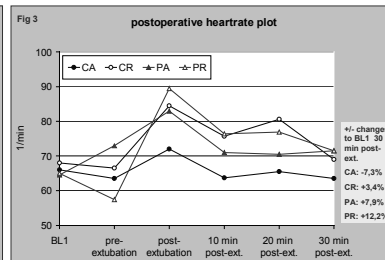
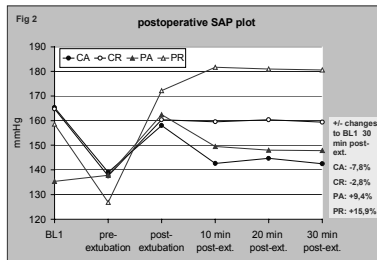


Fig 3 shows means of postoperative heartrate. HR increases after extubation were highest in the PR group. Clonidine is able to minimize these increases. Alfentanil is superior to remifentanil (p=0,03) concerning postoperative heartrate stability due to its longer half-life.

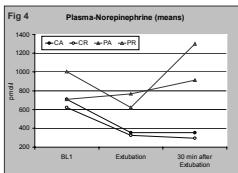
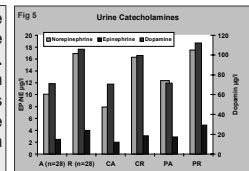


Fig. 4: Although all mean plasma epinephrine values were all within the reference borders we found significantly higher concentrations in patients receiving placebo than in the clonidine groups (p<0,0001). The PR-group showed the highest plasma catecholamine values.

Fig 5: Urine norepinephrine and Dopamine, collected in the perioperative period was sign. lower in Alfentanil than in Remifentanil treated patients (p=0,02 / 0,04). Highest urine catecholamines were found in the PR-group.



Tab 3	VAS 1	VAS 2	VAS 3	postoperative Analgesia
C (n=28)	1,84 ±1,59 (0-7)	1,81 ±1,57 (0-7)	1,88 ±2,25 (0-7)	3/28
P (n=28)	1,39 ±2,01 (0-6)	1,84 ±2,04 (0-6)	1,46 ±1,80 (0-7)	5/28
A (n=28)	1,21 ±1,77 (0-6)	1,26 ±1,76 (0-6)	1,25 ±1,80 (0-7)	3/28
R (n=28)	1,71 ±2,18 (0-7)	2,00 ±2,14 (0-7)	2,19 ±1,96 (0-7)	5/28
CA (n=14)	1,38 ±1,82 (0-6)	1,29 ±1,77 (0-6)	1,43 ±1,74 (0-6)	2/14
CR (n=14)	1,07 ±2,20 (0-7)	1,89 ±2,17 (0-7)	2,52 ±2,25 (0-7)	1/14
PA (n=14)	1,07 ±1,77 (0-6)	1,21 ±1,85 (0-6)	1,07 ±1,90 (0-7)	1/14
PR (n=14)	1,71 ±2,23 (0-6)	2,07 ±2,20 (0-6)	1,88 ±1,86 (0-6)	4/14

Tab 3: 10, 20 and 30 min. after extubation all patients were ask to classify their pain by using a Visual Analog Scale (VAS) from 0 (no pain) to 10 (maximum pain). Pain killers (paracetamol, metamizol or piri-tramid) were given depending on the clinical assessment or on patients demand (last column). No sign. differences in VAS were found between the study-groups.

Conclusion:

Patients receiving clonidine and alfentanil combination showed the best sympathoadrenergic stability during early postoperative recovery period. When using the short-acting Remifentanil in endoscopic ENT-surgery for getting a better haemodynamic stability during the intraoperative stimulation period there's not only a problem concerning post-operative pain but also a pronounced sympatho-adrenal stimulation in the recovery period. Clonidine can be a good adjuvant drug for blunting sympathoadrenergic reactions also in the postoperative period, especially when it comes to patients with pre-existing cardiovascular risk factors.

References: Anitash H et al Anaesthesiol 1999;49:304-309

### 8.8 Danksagung

Herrn **Professor Dr. K. Unertl** danke ich herzlichst für die Überlassung des Themas und die anregende und konstruktive Kritik bei der Fertigstellung der Arbeit.

Herrn **PD Dr. U. Bissinger** für die Idee zur Studie und die Unterstützung bei der Auswertung.

Im Besonderen bedanke ich mich bei **Dr. Marcus Rall** für die kontinuierliche und engagierte Betreuung der Arbeit in den vergangenen sechs Jahren. Ohne seine Unterstützung und seinen durch wirklich nichts zu erschütternden Optimismus wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Herrn **OA Dr. Zimmermann** für die großzügige Berücksichtigung unserer Studienpatienten bei der OP-Plan-Gestaltung, sowie den **Ärzten und dem Pflegepersonal der HNO-Klinik und der Anästhesie**, die Verzögerungen im OP-Programm durch unsere Studienpatienten doch immer wieder nachgesehen haben.

Herrn **Prof. Dr. Dietz** vom Institut für medizinische Biometrie danke ich für die Unterstützung und die Geduld bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Bei den **Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des HPLC-Labors** für die sehr zeitaufwendige Bestimmung der Katecholaminproben.

**Dr. Bertram Schädle** danke ich für die ausgezeichnete Zusammenarbeit über die gesamte Studiendauer - ganz besonders während der Auswertungszeit. Es gibt keinen besseren „Mitleider“ und ich bin froh, dass trotz diverser Schwierigkeiten, welche die CAR-Studie mit sich brachte niemals unsere Freundschaft gelitten hat.

Ganz besonderer Dank gilt auch meiner Lebenspartnerin **Dana Wenz** für ihre konstruktiven Vorschläge beim Korrekturlesen und für ihre Geduld und liebevolle Betreuung bei diversen Tiefs in den letzten zwei Jahren.

Nicht zuletzt möchte ich **allen meinen Freunden und meiner Familie**, die in den letzten Jahren zeitlich oft zu kurz kamen, für ihr Verständnis und für die aufbauenden Gespräche Dank sagen.

## 8.9 Curriculum Vitae

<b>Name</b>	<b>Thomas Kieber</b>
Geburtsdatum	15. September 1972 in Winnenden
Eltern	Ingeborg und Otto Rudolf Kieber
<b>Schulbildung</b>	
1983 - 1989	Geschwister-Scholl-Realschule in Winnenden
1989 - 1992	Wirtschaftsgymnasium in Backnang
Juni 1992	Allgemeine Hochschulreife
<b>Zivildienst</b>	
Januar 1993 bis März 1994	DRK Ludwigsburg, Abteilung Rettungsdienst
<b>Studium</b>	
April 1994 bis April 2000	Medizinstudium an der Universität Tübingen
März 1996	Physikum
September 1997	Erstes Staatsexamen
April 2000	Zweites Staatsexamen
April 2000 bis August 2001	PJ-Tertial (Chirurgie) in Johannesburg, SA
August 2001 bis Mai 2001	Praktisches Jahr am Klinikum Ludwigsburg
Mai 2001	Drittes Staatsexamen
Februar 2002 bis Juli 2003	Arzt im Praktikum, Abteilung für Anästhesiologie im Katharinenhospital Stuttgart (seit August 2003 Assistenzarzt)
<b>Nebentätigkeiten</b>	
seit März 1994	Rettungssanitäter beim DRK in Ludwigsburg
seit Oktober 1996	Fachreferent und Prüfer bei der Rettungsdienstausbildung an der DRK Landesschule in Pfalzgrafenweiler
Juli 1996	Gründung der Arbeitsgruppe Notfallmedizin an der Universität Tübingen