

Remifentanyl in der Kardiochirurgie

Hämodynamik, Aufwachverhalten und endogene Stressreaktion herzchirurgischer Patienten unter Remifentanyl-, Sufentanyl-, Alfentanyl- und Fentanylnarkose

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Anette Pack
aus Wilhelmshaven

Gießen 2007

Aus dem Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie
Klinik für Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann
der Universitätsklinikum Gießen-Marburg GmbH,
Standort Gießen

Gutachter:
Prof. Dr. Dr. h.h. G. Hempelmann
Frau PD Dr. J. Michel-Behnke

Tag der Disputation:
Donnerstag, 21. August 2008

Was wir wissen, ist ein Tropfen, was wir nicht wissen - ein Ozean

Isaac Newton, 1643-1727

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	8
1.1	ZUM STELLENWERT DER OPIOIDNARKOSE IN DER ANÄSTHESIE.....	8
1.2	OPERATIVER STRESS UND NARKOSE.....	13
1.3	FRAGESTELLUNG	15
2	METHODIK.....	16
2.1	ALLGEMEINES, PATIENTEN UND GRUPPENBILDUNG	16
2.2	PRÄMEDIKATION, NARKOSEEINLEITUNG UND -AUFRECHTERHALTUNG	16
2.3	PARAMETER UND MESSZEITPUNKTE.....	17
2.4	LABORMETHODIK	19
2.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	21
3	ERGEBNISSE	23
3.1	ALLGEMEINES.....	23
3.2	ENDOKRINE PARAMETER	23
3.2.1	Adrenalin	23
3.2.2	Noradrenalin	24
3.2.3	Kortisol	24
3.2.4	ADH	24
3.2.5	ACTH	25
3.2.6	Angiotensin II.....	25
3.3	HÄMODYNAMISCHE PARAMETER.....	25
3.3.1	Herzfrequenz	25
3.3.2	Mittlerer arterieller Blutdruck.....	26
3.3.3	Mittlerer Pulmonalarteriendruck.....	26
3.3.4	Pulmonalarterieller Verschlussdruck.....	26
3.3.5	Zentraler Venendruck	27
3.3.6	Herzzeitvolumen.....	27
3.3.7	Herzindex.....	28
3.3.8	Rechtsventrikuläre Auswurfraction	28
3.3.9	Schlagvolumenindex.....	28
3.3.10	Endsystolischer Volumenindex	29
3.3.11	Enddiastolischer Volumenindex	29
3.3.12	Systemischer Gefäßwiderstandsindex	29
3.3.13	Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex	30

3.3.14	Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex	30
3.3.15	Rechtsherzarbeitsindex	31
3.4	SONSTIGE PARAMETER	31
3.4.1	Aufwachzeiten	31
3.4.2	Extubation.....	31
3.4.3	Intraoperativer Propofolverbrauch und Bolusgaben.....	32
3.4.4	Postoperative Sedierung	32
3.4.5	Postoperativer Analgetikabedarf	32
3.4.6	Postoperative Intensivliegezeit	33
3.4.7	Postoperative Gesamtliegezeit.....	34
3.4.8	Intraoperative Wachheit („Awareness“)......	34
4	DISKUSSION	35
4.1	DISKUSSION DER METHODIK	35
4.1.1	Endogene Stressparameter.....	37
4.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	40
4.2.1	Endokrine und hämodynamische Parameter.....	40
4.2.2	Hämodynamische Parameter	44
4.2.3	Aufwachzeiten	46
4.2.4	Postoperative Analgesie.....	49
5	ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG	52
6	ANHANG	54
6.1	LITERATURVERZEICHNIS	54
6.2	VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN.....	62
6.2.1	Verlaufsdigramme der endokrinen Parameter	62
6.2.1.1	Abb. 1: Adrenalin.....	62
6.2.1.2	Abb. 2: Noradrenalin.....	63
6.2.1.3	Abb. 3: Kortisol	64
6.2.1.4	Abb. 4: Antidiuretisches Hormon (ADH)	65
6.2.1.5	Abb. 5: Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)	66
6.2.1.6	Abb. 6: Angiotensin II	67
6.2.2	Verlaufsdigramme der hämodynamischen Parameter.....	68
6.2.2.1	Abb. 7: Herzfrequenz.....	68
6.2.2.2	Abb. 8: Mittlerer arterieller Blutdruck	69
6.2.2.3	Abb. 9: Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck	70
6.2.2.4	Abb.10: Pulmonalarterieller Verschlussdruck.....	71

6.2.2.5	Abb. 11: Zentraler Venendruck.....	72
6.2.2.6	Abb. 12: Herzzeitvolumen	73
6.2.2.7	Abb. 13: Herzindex	74
6.2.2.8	Abb. 14: Rechtsherzauswurfraction.....	75
6.2.2.9	Abb. 15: Schlagvolumenindex	76
6.2.2.10	Abb. 16: Endsystolischer Volumenindex.....	77
6.2.2.11	Abb. 17: Enddiastolischer Volumenindex	78
6.2.2.12	Abb. 18: Systemischer Gefäßwiderstandsindex.....	79
6.2.2.13	Abb. 19: Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex.....	80
6.2.2.14	Abb. 20: Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex.....	81
6.2.2.15	Abb. 21: Rechtsherzarbeitsindex	82
6.3	TABELLENVERZEICHNIS.....	83
6.3.1	Tabellen der nicht zeitabhängigen Parameter	83
6.3.1.1	Tabelle der nicht zeitabhängigen Parameter I, Allgemeine deskriptive Daten.....	83
6.3.1.2	Tabelle der nicht zeitabhängigen Parameter II, Medikation.....	84
6.3.2	Tabellen der endokrinen Parameter	85
6.3.2.1	Tabelle 2.1 Adrenalin im zeitlichen Verlauf.....	85
6.3.2.2	Tabelle 2.2 Noradrenalin.....	85
6.3.2.3	Tabelle 2.3 Kortisol.....	86
6.3.2.4	Tabelle 2.4 Antidiuretisches Hormon	86
6.3.2.5	Tabelle 2.5 Adrenocorticotropes Hormon.....	87
6.3.2.6	Tabelle 2.6 Angiotensin II.....	87
6.3.3	Tabellen der hämodynamischen Parameter	88
6.3.3.1	Tabelle 3.1 Herzfrequenz	88
6.3.3.2	Tabelle 3.2 Mittlerer arterieller Blutdruck	88
6.3.3.3	Tabelle 3.3 Mittlerer pulmonalarterieller Druck	89
6.3.3.4	Tabelle 3.4 Pulmonalarterieller Verschlussdruck.....	89
6.3.3.5	Tabelle 3.5 Zentraler Venendruck.....	90
6.3.3.6	Tabelle 3.6 Herzzeitvolumen	90
6.3.3.7	Tabelle 3.7 Herzindex	91
6.3.3.8	Tabelle 3.8 Rechtsherzauswurfraction.....	91
6.3.3.9	Tabelle 3.9 Schlagvolumenindex	92
6.3.3.10	Tabelle 3.10 Endsystolischer Volumenindex.....	92
6.3.3.11	Tabelle 3.11 Enddiastolischer Volumenindex	93
6.3.3.12	Tabelle 3.12 Systemischer Gefäßwiderstandsindex.....	93
6.3.3.13	Tabelle 3.13 Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex.....	94
6.3.3.14	Tabelle 3.14 Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex.....	94
6.3.3.15	Tabelle 3.15 Rechtsherzarbeitsindex	95
6.4	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	96
6.5	SUMMARY	97

6.6	LEBENS LAUF.....	99
6.7	ERKLÄRUNG	101
6.8	DANKSAGUNG	102

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

1.1 Zum Stellenwert der Opioidnarkose in der Anästhesie

Schon im alten Ägypten war die schmerzstillende und sedierende Wirkung des Saftes der Mohnblume, *Papaver Somniferum*, bekannt. Im Papyrus Ebers, der ältesten bekannten Sammlung medizinischer Texte und Rezepte, die im Zeitraum von 1650 bis 1552 v. Chr. entstanden ist, wird Mohn als gängiges Therapeutikum gegen akute und chronische Schmerzen beschrieben.

Auch Hippokrates wandte den Mohnsaft systemisch zur Behandlung von Schmerzzuständen an, blieb aber zurückhaltend wegen dessen Nebenwirkungen und der schlechten Dosierbarkeit. In den Schriften des Plinius taucht dann zum ersten Mal der Name „Opium“ für den Mohnsaft auf. Der Name entstammt dem griechischen Wort „opos“, das „Saft“ bedeutet. Galenus schließlich hielt Opium für eine der wichtigsten narkotischen Drogen, wies jedoch ebenfalls darauf hin, es wegen seiner Unberechenbarkeit nur im äußersten Notfall einzusetzen.

Opium enthält über 50 Alkaloide, von denen das Morphinum das pharmakologisch Entscheidende darstellt. Es wurde nach dem griechischen Gott der Träume „Morpheus“ benannt und 1806 erstmalig von Friedrich Wilhelm Sertürner in Paderborn isoliert. Wegen seiner atemdepressiven Wirkung und daraus resultierenden Todesfällen wurde das Morphinum lange Zeit aus den operativen Bereichen der Medizin verbannt. Mit der Möglichkeit der künstlichen Beatmung und der Einführung der Muskelrelaxantien während operativer Eingriffe um 1940 gewannen das Morphinum und seine Derivate im Bereich der Chirurgie einen neuen Stellenwert (1, 8, 55).

Analgesie ist der pharmakologische Haupteffekt aller Opioiden. Die Nozizeptoren werden von zwei unterschiedlichen Arten primär afferenter Nervenfasern innerviert: Die schnell

leitenden, dünn myelinisierten A δ -Fasern übermitteln Schmerz- und Temperaturempfindungen, sie werden durch intensive mechanische Reize aktiviert, wie z. B. durch einen Nadelstich. Die A δ -Nozizeptoren sind auf der gesamten Körperoberfläche vorhanden. Sie projizieren in den sensomotorischen Kortex, wobei sie Informationen über genaue Lokalisation, Intensität und Qualität des Schmerzes vermitteln.

Der andere Typ von Nervenfasern sind die langsam leitenden, nicht myelinisierten C-Fasern. Ihre Erregung bewirkt einen dumpfen, schwer zu lokalisierenden Schmerz. Diese Art von Schmerz wird durch thermische, chemische oder mechanische Stimuli ausgelöst. C-Nozizeptoren sind im gesamten Gewebe des Körpers vorhanden, mit Ausnahme von ZNS und Rückenmark. Sie stimulieren Kerngebiete im Thalamus und Hirnstamm. Von den Thalamuskernen aus verlaufen Bahnen zum limbischen System, wodurch die affektiv-emotionale Komponente des Schmerzes verursacht wird. Ein Charakteristikum der Analgesie mit Opioiden ist es, diesen emotionalen Aspekt der Schmerzen zu durchbrechen.

Es sind 5 Arten von Opioidrezeptoren bekannt: μ , κ , δ , ϵ und Orphan-Rezeptoren (ORL), wobei von den μ - und κ - Rezeptoren noch Subtypen existieren. Der μ_1 -Rezeptor ist verantwortlich für die Analgesie, während durch den Subtyp μ_2 die Atemdepression sowie gastrointestinale Nebenwirkungen und physische Abhängigkeit erzeugt werden. Es existieren allerdings keine subtypenspezifischen Agonisten zu den einzelnen Rezeptoren. Alle Agonisten am μ -Rezeptor bewirken neben einer Analgesie auch eine dosisabhängige Atemdepression. Die Empfindlichkeit des Atemzentrums für CO₂ wird herabgesetzt, was zu einer Verminderung der Atemfrequenz mit zunehmender Hyperkapnie führt. Ältere Patienten sind empfindlicher gegenüber diesem atemdepressiven Effekt. Von Bedeutung ist weiterhin, dass die atemdepressive Wirkung der Opioide die analgetische Wirkung überdauert, und es aufgrund eines sekundären Anstiegs von atemdepressiv wirksamen Morphinmetaboliten zu einem respiratorischen Reboundphänomen kommen kann (14, 67, 71).

1959 führten die Belgier *de Castro* und *Mundeleer* die erste Neuroleptanalgesie durch, für die sie das Neuroleptikum Droperidol mit dem etwa hundertmal stärker analgetisch als Morphin wirkenden Opioid Fentanyl kombinierten (8). Inzwischen war das antagonistisch wirkende Opioid Naloxon bekannt, mit dem die postoperativ oft unerwünscht verlängerte atemdepressive Wirkung der Opioide antagonisiert werden konnte. Jedoch ist die Halbwertszeit des Naloxon bekanntermaßen kürzer als die des Fentanyls, so dass weiterhin nach einem Opioid mit kürzerer Wirkdauer und auch schnellerem Wirkungseintritt geforscht wurde (55).

Zu Beginn der achtziger Jahre wurde von der Firma Janssen (Beerse/Belgien) die Substanz Sufentanil mit einer tausendmal stärkeren analgetischen Potenz als das ursprüngliche Morphin entwickelt. Die Plasmahalbwertszeit ist im Vergleich zum Fentanyl etwas verkürzt, die Wirkdauer ist jedoch vergleichbar. Der maximale Wirkeffekt setzt innerhalb von 2-4 Minuten ein, dies ist erheblich schneller als beim Fentanyl, das 5-8 Minuten bis zum maximalen Wirkeffekt braucht. Die hämodynamischen Auswirkungen des Sufentanils sind mit denen des Fentanyls vergleichbar, allerdings verursacht es in einigen Fällen ausgeprägtere Bradykardien (43, 44).

Das Derivat Alfentanil mit dem Markennamen Rapifen[®] wurde Anfang der achtziger Jahre für den klinischen Gebrauch zugelassen. Alfentanil ist in seiner Struktur dem Fentanyl ähnlich, zeigt aber einen schnelleren Wirkungseintritt und mit 30-60 Minuten eine erheblich kürzere Wirkungsdauer als das Fentanyl. Die analgetische Potenz liegt etwa um den Faktor 3-4 unter der des Fentanyls. Zwar tritt auch nach Gabe dieses Opioids eine beatmungspflichtige Atemdepression ein, jedoch setzt etwa 30 Minuten nach Beendigung der Alfentanilinfusion eine ausreichende Spontanatmung ein (65). Auch ein Reboundphänomen nach Alfentanilgabe ist nicht beschrieben. Allerdings wurde nach Verabreichung von Alfentanil oft eine deutliche Thoraxrigidität beobachtet, die die Maskenbeatmung sehr erschweren bzw. unmöglich machen kann. Durch den

routinemäßigen Einsatz von Muskelrelaxantien zur Narkoseeinleitung zählt dies jedoch nicht mehr zu den Hauptproblemen der Opiode.

Seit Mitte der neunziger Jahre ist auch in Deutschland das ultrakurz wirksame Remifentanyl (Ultiva®) für den klinischen Gebrauch zugelassen. Es handelt sich dabei, wie bei Fentanyl, Sufentanyl und Alfentanyl auch, um ein 4-Anilido-Piperidin. Jedoch enthält es, im Gegensatz zu den anderen Opioiden, eine Esterbindung, die extrahepatisch durch unspezifische Esterasen in Blut und Geweben hydrolytisch gespalten wird. Bei der Spaltung entstehen zwei Metabolite. Der Hauptmetabolit GI90291, der zu neunzig Prozent anfällt und 800-2000 Mal weniger potent ist als seine Ausgangssubstanz, wird renal eliminiert. Diese zwei Eigenschaften, der schnelle Abbau durch Esterasen und die nahezu völlige Wirkungslosigkeit seiner Metaboliten, begründen die sehr kurze Halbwertszeit des Remifentanyls. Die Wirkung tritt mit 1,5 Minuten nach einer Bolusgabe genauso schnell ein wie beim Alfentanyl. Des Weiteren sind für Remifentanyl ein kleines Verteilungsvolumen, eine schnelle Rückverteilung und Clearance sowie eine sehr kurze Eliminationshalbwertszeit von 8-20 Minuten kennzeichnend. Unabhängig von der vorausgegangenen Infusionsdauer sinkt der Blut- oder Plasma-Medikamentenspiegel bei Remifentanyl innerhalb von drei Minuten auf 50% seines Ausgangswertes ab. Dieser sehr schnelle Abbau geht entsprechend mit einem sehr schnellen Nachlassen der therapeutischen Wirkung einher, so dass es laut *Glass* zu signifikant kürzeren Aufwachzeiten und erheblich schnellerem Einsetzen der Spontanatmung kommt, als bei den bisher bekannten Fentanylderivaten. Dementsprechend lässt jedoch auch die analgetische Wirkung beim Remifentanyl sehr rasch nach. Daher empfiehlt es sich, rechtzeitig eine auch postoperativ wirksame Analgesie einzuleiten, bevor die Infusion gestoppt wird (28, 29, 30, 58).

Da Remifentanyl ein überwiegender μ -Agonist ist, sind seine Wirkungen und Nebenwirkungen vergleichbar mit denen anderer Fentanylderivate. Seine analgetische Potenz ist, je nach Studie, 16 bis 22 mal stärker als die des Alfentanyls, jedoch nicht ganz so ausgeprägt wie beim Fentanyl (21, 30). Des Weiteren kommt es, wie bei den anderen Fentanylderivaten auch, zu einer dosisabhängigen Sedierung, Atemdepression,

Übelkeit und Erbrechen. Wie beim Alfentanil kann es unter Remifentanilgabe zu einer Rigidität der Muskulatur kommen, die die mechanische Beatmung erschweren kann. Durch rechtzeitige Gabe von Muskelrelaxantien ist dies im Alltag kein wesentliches Problem. Auch die hämodynamischen Auswirkungen unterscheiden sich nicht signifikant von den anderen Fentanylabkömmlingen. Sie sind vermutlich durch eine zentral vermittelte kurzfristige Erhöhung des vagalen Tonus bedingt, und nicht, wie beim Morphin, durch die Ausschüttung von Histamin (74).

Ein weiterer Vorteil des spezifischen Abbaus vom Remifentanil ist seine weitestgehende Unabhängigkeit von patientenspezifischen Einflüssen wie Leber- und Nierenfunktion, Gewicht und Alter. So kam es in einer Studie von *Dershwitz et al.*, in der die Remifentanilclearance von gesunden Patienten verglichen wurde mit der Clearance von Patienten, die aufgrund eines terminalen Leberversagens auf eine Transplantation warteten, zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen (17). Eine von *Hoke et al.* durchgeführte Untersuchung der Remifentanilclearance von einer Gruppe dialysepflichtiger Patienten verglichen mit der Clearance gesunder Patienten zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Die Eliminationshalbwertszeit des renal zu eliminierenden Metaboliten GI90291 war allerdings verlängert (38).

Remifentanil scheint demnach ein Opioid zu sein, das in seiner analgetischen Potenz, kurzen Wirksamkeit und entsprechend guter Steuerbarkeit den Ansprüchen der modernen Anästhesie sehr nahe kommt, zumal es anscheinend genauso gut für kurze wie auch für länger andauernde Narkosen und auch bei schwerer Erkrankten einsetzbar ist (31).

1.2 Operativer Stress und Narkose

Selye definierte den Terminus Stress als die „unspezifische Reaktion des Organismus auf Anforderungen jeder Art“. Damit wird deutlich, dass jede ungewöhnlich starke Belastung eine Vielzahl von typischen kardiovaskulären, metabolischen und hormonellen Veränderungen bewirkt. Dabei betonte *Selye*, dass diese „Alarmreaktion“ nicht zwangsläufig eine pathologische Reaktion ist, sondern dass sie primär dazu dient, die physiologischen Funktionen unter den belastenden Bedingungen zu erhalten, bzw. wiederherzustellen (68, 69). Sinn dieser Veränderungen ist die Erhaltung des Substratangebotes (Sauerstoff, Nährstoffe) für die lebensnotwendigen Organe Gehirn, Herz und Muskulatur sowie die Verringerung der Versorgung der weniger wichtigen Organe des Splanchnikusgebietes mit Ausnahme von Leber und Nieren. Des Weiteren zielen diese Umstellungen auf eine Verminderung des Flüssigkeitsverlustes durch Blutung, Schweiß und Diurese. Für das Überleben in Notsituationen sind diese Mechanismen absolut notwendig, jedoch kann der gleiche Ablauf bei postoperativen Patienten durchaus schädlich sein. Der erhöhte Sauerstoffverbrauch, die Zunahme der Herzarbeit und die gesteigerten Anforderungen an die Atmung können sowohl intra- wie auch postoperativ zur kardialen und respiratorischen Dekompensation des Patienten führen.

Die perioperative Stressreaktion wird durch ein multifaktorielles Geschehen ausgelöst. Präoperative Nüchternheit und intraoperative Blutverluste führen zu Veränderungen des zirkulierenden Blutvolumens und des Glucoseangebotes. Maschinelle Beatmung und metabolische Umstellung führen zu Veränderungen der Blutgase und des pH-Wertes, emotionale Stimuli wie Angst und Schmerzen sowie die Reizung der Nozizeptoren, auch wenn sie nicht bewusst wahrgenommen werden, sind starke Stressoren. Allein die präoperative Schlaflosigkeit führt beim Menschen zu einer Erhöhung der adrenocorticotropen Aktivität (75).

Die metabolischen Veränderungen lassen sich zusammenfassend beschreiben als ein Überwiegen der antiinsulinären Hormone Glukagon, Kortisol, Wachstumshormon, Antidiuretisches Hormon (ADH) und der Katecholamine mit dem Vorherrschen eines katabolen Stoffwechsels über die anabolen Vorgänge. Diese hypermetabole Phase erreicht nach unkomplizierten Operationen am dritten bis vierten postoperativen Tag ihren Höhepunkt; damit einher geht das maximale postoperative Myokardinfarkttrisiko. Ein über diese Zeitspanne anhaltender Katabolismus führt zu Wundheilungsstörungen und erhöhter Infektanfälligkeit (14, 42).

Bei Patienten, die sich einem Eingriff mit Einsatz der Herz-Lungenmaschine unterziehen müssen, kommen weitere traumatisierende Mechanismen hinzu. Herz und Lunge werden zeitweilig ersetzt durch mechanische Pumpen und einen Oxygenator. Der Blutfluss ist nicht pulsierend, dazu kommen Hypothermie und Hämodilution während der Dauer der extrakorporalen Zirkulation. Zusätzlich kommt das Blut über das Schlauchsystem der Herz-Lungenmaschine in Kontakt mit fremden Oberflächen, was zur Freisetzung diverser metabolischer, endokriner und immunologischer Mediatoren führt. Dies löst letztendlich eine akute Entzündungsreaktion aus (67). *Dittrich* beschreibt das Stadium der extrakorporalen Zirkulation als einen „spezifischen, kontrollierten, normovolämischen Schockzustand im Stadium der Zentralisation“ (18).

Auf diesen vielfältigen, sich für den Patienten möglicherweise verheerend auswirkenden Reaktionen, basiert das Streben, diese Abläufe durch bestimmte „richtige“ Anästhesieverfahren zu modifizieren, zumal viele Studien schon gezeigt haben, dass ein Vermindern der Intensität von stress- und schmerzauslösenden Stimuli durch anästhetische Maßnahmen mit einem verbesserten klinischen Erfolg einhergeht. Das Ziel sollte dabei nicht die völlige Unterdrückung, sondern die Erhaltung einer angemessenen, moderaten endokrinen Stressantwort sein (3, 14, 42).

1.3 Fragestellung

Seit seiner Entwicklung ist das Fentanyl in der Kardiochirurgie sehr verbreitet. Das Sufentanil, das dem Fentanyl in seinen hämodynamischen Auswirkungen sehr ähnlich ist, hat eine höhere analgetische Potenz, produziert allerdings des Öfteren ausgeprägte Bradykardien. Dies ist auch eine Nebenwirkung des Alfentanil, das deswegen und wegen seiner kurzen Wirkdauer im Bereich der Kardiochirurgie nie das Opioid der ersten Wahl gewesen ist. Remifentanil ist das jüngste Fentanylanalogon und das erste Opioid, das von unspezifischen Esterasen metabolisiert wird. Aufgrund seiner schnellen Anflutung, der schnellen Erholung der Patienten und dem Fehlen von Akkumulation hat es seinen Platz bisher vorwiegend im Bereich kurzer operativer Eingriffe gefunden. In dieser Arbeit soll geprüft werden, welchen Stellenwert das Remifentanil in der Kardiochirurgie einnehmen kann. Als Kriterien wurden dafür die hämodynamischen Auswirkungen und Einflüsse des Remifentanils auf die perioperative Stressreaktion untersucht und mit denen der bisher eingesetzten Fentanylanaloga verglichen. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob nicht gerade die kurze Wirkdauer und die Unabhängigkeit von Nieren- und Leberstoffwechsel bei dem auch in diesen Organbereichen oft schon vorgeschädigten Patienten als Vorteil genutzt werden kann. Ein weiterer Aspekt der Untersuchung war, ob die Verwendung eines ultrakurz wirksamen Opioids bei kardiochirurgischen Patienten zu einer Verkürzung der Beatmungszeiten führt, und ob durch frühzeitige Extubation auch die postoperative Liegezeit im Krankenhaus beeinflusst wird. Im Hinblick auf den zunehmenden Wunsch nach Kostenreduktion im Gesundheitswesen ist dies ein interessanter Aspekt.

2 METHODIK

2.1 Allgemeines, Patienten und Gruppenbildung

Mit Zustimmung der hiesigen Ethikkommission und nach schriftlich fixierter Aufklärung der Patienten zum prospektiv-randomisierten Vergleich der endokrinen Stressparameter sowie des Kreislauf- und Aufwachverhaltens während und nach aortokoronarer Bypassoperation mit extrakorporaler Zirkulation sowie Aufklärung über Art und Umfang der notwendigen Blutentnahmen, erfolgte die Bildung von vier Gruppen mit jeweils zwölf Patienten der ASA-Risikogruppen II und III im Alter zwischen 20 und 70 Jahren.

Als Ausschlusskriterien waren festgelegt:

- Ejektionsfraktion < 60%
- systolische Blutdruckwerte > 180 mmHg in Ruhe
- diastolische Blutdruckwerte > 100 mmHg in Ruhe
- bekannte Allergie gegen eines der während der Narkose verwendeten Medikamente

2.2 Prämedikation, Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung

Alle Patienten erhielten am Vorabend der Operation 2 mg Flunitrazepam (Rohypnol[®]) per os, 30 Minuten vor dem Transport in die Operationsabteilung wurden 2 mg Rohypnol[®] sowie 30 mg MST[®] oral verabreicht. Zur Einleitung der Narkose erhielten alle Patienten jeweils 1 mg/kg Propofol als Sedativum. Zur Analgesie wurde die „loading dose“ des jeweiligen Opioids infundiert. Für Fentanyl betrug die „loading dose“ 2-3 µg/kg, für Alfentanil 10-20 µg/kg, für Sufentanil 2-3 µg/kg und für Remifentanil 1 µg/kg. Die Muskelrelaxation erfolgte mit 8 mg Pancuronium.

Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde Propofol mit einer kontinuierlichen Infusionsrate von 1 mg/kg/h verabreicht. Die Patienten der Fentanylgruppe erhielten als Infusionsrate 0,5-0,6 mg/h des Opioids. In der Alfentanilgruppe wurden den Patienten 4-5 mg/h infundiert. Für Sufentanil betrug die Infusionsrate 37,5-75 µg/h, für Remifentanil lag sie bei 0,8-1 mg/h.

Klinische Parameter zur Beurteilung einer möglichen Stressreaktion waren der arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz. Stiegen Blutdruck oder Herzfrequenz um mehr als 30% über ihre Ausgangswerte an, wurde eine Bolusgabe der Narkosemittel entsprechend der jeweiligen Einleitungs-dosis verabreicht. Unmittelbar vor dem Ausschleusen des Patienten wurde die kontinuierliche Infusion von Propofol sowie die des jeweiligen Opioids beendet.

Allen Patienten wurde vor der Narkoseeinleitung ein Pulmonalarterienkatheter gelegt.

2.3 Parameter und Messzeitpunkte

Folgende endokrine Parameter wurden bestimmt:

- Adrenalin im Plasma [pg/ml]
- Noradrenalin im Plasma [pg/ml]
- Kortisol im Plasma [µg/dl]
- ADH (Antidiuretisches Hormon) im Plasma [pg/ml]
- ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) im Plasma [pg/ml]
- Angiotensin II im Plasma [pg/ml]

Als Kreislaufparameter wurden gemessen:

- HF (Herzfrequenz) mittels kontinuierlicher EKG-Ableitung [1/min]
- MAP (mittlerer arterieller Blutdruck) in [mmHg]
- CVP (zentraler Venendruck) in [mmHg]
- MPAP (mittlerer Pulmonalarteriendruck) in [mmHg]

- PCWP (pulmonalarterieller Verschlussdruck) in [mmHg]
- REF (rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion) mittels Thermodilution in [%]
- CO (Herzzeitvolumen) mittels Thermodilution in [l/min]

Abgeleitete hämodynamische Parameter: Alle Werte, die als Index bezeichnet wurden, sind in Relation zur Körperoberfläche KOF [m²] = (Größe [cm] + Gewicht [kg] - 60)/100 angegeben.

- CI (Herzzeitvolumenindex) = CO/KOF in [l/min x m²]
- SV (Schlagvolumen) = CO/HF x 1000 in [ml/Schlag]
- SVI (Schlagvolumenindex) = CI/ HF x 1000 in [ml/m²/Schlag]
- EDV (enddiastolisches Volumen) = SV/REF in [ml]
- EDVI (enddiastolischer Volumenindex) = EDV/KOF in [ml/m²]
- ESV (endsystolisches Volumen) = EDV - SV in [ml]
- ESVI (endsystolischer Volumenindex) = ESV/KOF in [ml/m²]
- SVRI (systemischer Gefäßwiderstandsindex) = 80 x MAP-CVP/CI in [dyn.sec/cm⁵/m²]
- PVRI (pulmonaler Gefäßwiderstandsindex) = 80 x (MPAP-PAWP)/CI in [dyn.sec/cm⁵/m²]
- RVSWI (rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex) = SVI x (MPAP-CVP) x 0,0136 in [gm-m/m²/Schlag]
- RCWI (Rechtsherzarbeitsindex) = CI x MPAP x 0,0136 in [(kg-m)/m²]

Die Rechtsherzparameter wurden mittels Thermodilution mit einem *Swan Ganz-*Katheter und einem Monitor der Firma BAXTER gemessen, die Index-Werte wurden aus den jeweils gemessenen Parametern (HF, MAP, CVP, MPAP, PCWP, REF und CO) in Korrelation zur Körperoberfläche errechnet.

Zur Bestimmung der Aufwachzeit diente die Latenzzeit vom Operationsende bis zum Befolgen einfacher Aufforderungen.

Weitere klinische Messparameter waren

- die Zeit vom Ende der Operation bis zur Extubation
- der postoperative Verbrauch an Sedativa
- der postoperative Analgetikaverbrauch
- die Notwendigkeit intraoperativer Narkosebolusgaben
- die Inzidenz von Wachheitserlebnissen
- die postoperative Liegezeit auf der Intensivstation
- die gesamte postoperative Liegezeit.

Die Messzeitpunkte (MZP) waren wie folgt festgelegt:

- MZP 0: Ausgangswert vor Narkoseeinleitung
- MZP 1: sofort nach Intubation
- MZP 2: nach Sternotomie
- MZP 3: 20 min nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation (EKZ)
- MZP 4: Ende der Aortenabklemmzeit
- MZP 5: Ende der EKZ
- MZP 6: Operationsende

2.4 Labormethodik

Zu den vorgegebenen Messzeitpunkten wurden den Patienten jeweils 20 ml EDTA-Blut zentralvenös entnommen und innerhalb von zwei Stunden zentrifugiert, aufgeteilt und bei

-25°C eingefroren. Alle Blutproben wurden fortlaufend auf Eis gekühlt.

Die Bestimmung der Plasmakatecholamine erfolgte aus K-EDTA-Plasma mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit elektronischer Detektion (high pressure liquid chromatography, HPLC). Die Aufbereitung der hierfür vorgesehenen Proben umfasste den Zusatz von Dihydroxybenzylamin (DHBA) als internen Standard, die Adsorption an Aluminiumoxyd, anschließend dreimaliges Waschen mit 2⁰/₀₀ Tris/EDTA (pH 8,1) und die Desorption und Elution in Essigsäure und Natriumdisulfid 10%.

Anschließend wurden die Proben mit einer HPLC-Anlage der Firma MILLIPORE-WATERS bestimmt. Diese Anlage bestand aus einer Doppelkolbenpumpe M510, dem mit einer Kühlung versehenen Probenaufgabengerät WISP 710 B, dem elektrochemischen Detektor M 460, dem Auswertegerät DATA MODULE 730 und dem programmierbaren Steuergerät PSC M 721. Die Trennung der Katecholamine erfolgte auf einer durch eine Vorsäule geschützten Säule „RESOLVE[®]-C 18 Radial Pak[®]“ für Umkehrphasenchromatographie der Firma RECIPE. Der verwendete Eluent hatte einen pH-Wert von 4,5.

Die Messungen erfolgten im 0,5 nA-Bereich des Detektors durch elektrochemische Oxydation eines geringen Teiles (ca. 5%) der Katecholamine. Der Hintergrundstrom lag, abhängig von Raumtemperatur und Alterung des zirkulierenden Eluenten, bei 0,3-1,25 nA. Je nach Beladung von Säule und Vorsäule betragen die jeweiligen Druckwerte in der Anlage zwischen 900 und 2000 psi bei einer Flussrate von 1 ml/min. Zur Bestimmung der Proben wurden jeweils 40 µl der zu bestimmenden Probe durch das Probenaufgabegerät in das Laufmittel injiziert. Nach Abschluss des Probenlaufs erfolgte die automatische Auswertung des vom Auswertungsgerät erstellten Chromatogramms mittels Peak-Höhen-Relation.

Für wache, unprämedizierte Patienten gilt ein Normalbereich für Adrenalin von 10-80 pg/ml, für Noradrenalin 100-600 pg/ml bei einer unteren Nachweisgrenze von 3-4 pg/ml für Adrenalin und Noradrenalin und einer Wiederfindungsrate von 65-75%. Der Intra-Assay-Variationskoeffizient bei Bestimmung aus gepooltem Plasma lag für Adrenalin bei 3,5-7,2%, und bei 3,0-5,0% für Noradrenalin.

Kortisol wurde nach dem oben beschriebenen Vorverarbeitungsverfahren aus EDTA-Blut mittels eines enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) bestimmt. Der Normalbereich (Enzymun-Test[®] Kortisol, Boehringer Mannheim Immundiagnostica) beträgt 2-25 µg/dl, die untere Nachweisgrenze lag bei 1,0 µg/dl. Die Wiederfindungsrate lag bei 97,5-105%, der Intra-Assay-Variationskoeffizient bei 2,2-4,3%.

Das antidiuretische Hormon (ADH) wurde ebenfalls aus EDTA-Plasma bestimmt. Zur Vorbereitung wurde durch die Zugabe von Ethanol das ADH aus seiner Proteinbindung gelöst, nach Abdekantieren des Überstandes und Eindampfen des ADH mit reinem Stickstoff wurde das ADH mit einer phosphatgepufferten Kochsalzlösung (pH 7,4) aufgenommen und mittels Radio-Immuno-Assay (RIA) bestimmt. Der Normalbereich (Vasopressin Directional Insert, Nichols Institute Diagnostics B.V.) reicht von 0-8 pg/ml, die untere Nachweisgrenze lag bei 1,3 pg/ml. Die Wiederfindungsrate lag laut Nichols Institute bei 55,1-61,7%, nach Berechnung aus den eigenen Proben lag sie bei 53,5-63,3%. Der Intra-Assay-Variationskoeffizient betrug 4,6-10,0%.

Für die Bestimmung des ACTH mit Hilfe eines chemilumineszenz-immunometrischen Assay wurde ebenfalls EDTA-Plasma verwendet. Zur Vorbereitung wurden die Proben mit einer mit Acridiniumester markierten Antikörperlösung vermischt und anschließend viermal mit einer phosphatgepufferten Waschlösung mit einem Surfactant gewaschen. Darauf folgend wurde im Luminometer die Lichtemission gemessen. Der Normalbereich (Chemiluminescence Assay, Nichols Institute Diagnostics) beträgt 7-51 pg/ml bei gesunden, nüchternen Probanden. Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,5 pg/ml, die Wiederfindungsrate betrug 86-112% und der Intra-Assay-Variationskoeffizient 3,4-3,8%.

Das Hormon Angiotensin II wurde aus EDTA-Plasmaproben bestimmt, die zunächst einer „Reversed-Phase“-Säulenextraktion unterworfen wurden. Anschließend wurde das Angiotensin II mittels eines Doppelantikörper-Radioimmunoassays (RIA) bestimmt. Der Normalbereich (Angiotensin II-RIA, Biermann GmbH) war von 0-12,7 pg/ml definiert, die untere Nachweisgrenze lag bei 0,7 pg/ml. Die Wiederfindungsrate betrug 84-92%, und der Intra-Assay-Variationskoeffizient lag bei 5,6-11,4%.

2.5 Statistische Auswertung

In Zusammenarbeit mit der Firma MoReData GmbH (Gießen) wurden zunächst von allen Parametern unter anderem das arithmetische Mittel, die Streubreite und die Standardabweichung bestimmt. Nach Prüfung auf Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk-Test wurden die linksgipflig verteilten endokrinen Parameter logarithmiert. Zur beschreibenden Auswertung dienten die rückgerechneten geometrischen Mittelwerte. Bei den übrigen Parametern wurden die arithmetischen Mittelwerte angegeben.

Die Fragestellung, ob Unterschiede zwischen einzelnen Parametern, bzw. zu spezifischen Zeitpunkten des Beobachtungszeitraumes, zwischen den vier Gruppen bestehen, wurde mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) und anschließendem Tukey-Test für multiple paarweise Vergleiche analysiert.

Das Signifikanzniveau war auf $p < 0,05$ festgelegt (62).

3 ERGEBNISSE

3.1 Allgemeines

Die Patienten aller vier Untersuchungsgruppen waren hinsichtlich der Einflussgrößen Alter, Körpergröße und Gewicht statistisch vergleichbar (siehe Tabelle 1.1).

Für die operativen Parameter (Bilanz der Herz-Lungenmaschine, Operationszeiten) konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Der intraoperative Bedarf an Propofol lag in der Remifentanilgruppe mit 663 ± 205 mg signifikant über dem Bedarf in der Fentanylgruppe (509 ± 92 mg). Im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 2). Der Bedarf an intraoperativ als Bolus verabreichtem Propofol war in allen vier Gruppen vergleichbar (siehe Tabelle 1.2).

3.2 Endokrine Parameter

3.2.1 Adrenalin

Insgesamt war in allen vier Gruppen ein Anstieg des Plasmaadrenalins während der Zeit der extrakorporalen Zirkulation (MZP 3 und 4) zu vermerken. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich zum MZP 2 (nach Sternotomie), und zwar lagen die in der Fentanylgruppe gemessenen Adrenalinpiegel mit 236 (0-863) pg/ml signifikant über denen der Remifentanilgruppe (34 (0-146) pg/ml). Zum MZP 4 war der Wert ebenfalls in der Fentanylgruppe signifikant erhöht im Vergleich zur Sufentanilgruppe (F: 329 (76-1369) pg/ml, S: 77 (26-139) pg/ml). Zu den anderen

Messzeitpunkten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe auch Abb. 1 und Tabelle 2.1).

3.2.2 Noradrenalin

Die Plasmaspiegel für Noradrenalin waren während der gesamten OP-Zeit zwischen den einzelnen Patientengruppen vergleichbar. Die höchsten Plasmaspiegel wurden in der Remifentanylgruppe zum MZP 3 (20 Minuten nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation) gemessen, in den übrigen drei Gruppen lagen sie beim MZP 4 (Ende der Aortenabklemmung). Signifikante Unterschiede zwischen den Kollektiven ergaben sich jedoch zu keinem Zeitpunkt (siehe auch Abb. 2 und Tabelle 2.2).

3.2.3 Kortisol

Die Plasmakortisolspiegel sanken in allen vier Gruppen zum MZP 2 (nach Sternotomie) leicht ab und stiegen im weiteren Operationsverlauf wieder auf Werte um das Ausgangsniveau an. Dabei ergaben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen (siehe auch Abb. 3 und Tabelle 2.3).

3.2.4 ADH

In allen vier Kollektiven war ein deutlicher Anstieg der Plasma-ADH-Werte zu den MZP 3 (20 Minuten nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation) und 4 (Ende der Aortenabklemmung) hin zu verzeichnen, wobei die Anstiege der Hormonspiegel in der Sufentanylgruppe durchgehend am geringsten blieben. Zum MZP 4 lagen die gemessenen Plasmaspiegel in der Sufentanylgruppe mit 8,7 (5,4-20,3) pg/ml signifikant unter denen der Fentanylgruppe (41,4 (5-118,6) pg/ml) und denen der Alfentanylgruppe (42,7 (3,3-136,4) pg/ml). Ein signifikanter Unterschied zwischen der Remifentanylgruppe und einer der anderen Gruppen ergab sich zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung (siehe auch Abb. 4 und Tabelle 2.4).

3.2.5 ACTH

In allen vier Kollektiven war ein Anstieg des ACTH-Plasmaspiegels nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation (MZP 3) zu verzeichnen, anschließend sanken die Werte in allen Gruppen wieder etwas ab. Dabei kam es zu keinem Zeitpunkt zu einem signifikanten Unterschied zwischen zwei Gruppen (siehe Abb. 5 und Tabelle 2.5).

3.2.6 Angiotensin II

Die Angiotensin-II-Spiegel im Plasma stiegen in allen vier Gruppen intraoperativ leicht an und erreichten ihre höchsten Werte zum MZP 5 (Ende der extrakorporalen Zirkulation). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ergaben sich dabei zu keinem Zeitpunkt des Messzeitraumes (siehe Abb. 6 und Tabelle 2.6).

3.3 Hämodynamische Parameter

3.3.1 Herzfrequenz

Für die Herzfrequenz ergaben sich zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Patientenkollektiven. Die Gruppenmittelwerte stiegen parallel zueinander intraoperativ zum MZP 5 (Ende der extrakorporalen Zirkulation) leicht an, bei den Remifentanilpatienten von präoperativ durchschnittlich 66 ± 9 Schläge/min auf 79 ± 14 /min zum MZP 5. In der Fentanylgruppe stieg die Herzfrequenz von 63 ± 11 /min auf 78 ± 12 /min, in der Alfentanilgruppe von 62 ± 6 /min auf 83 ± 16 /min und in der Sufentanilgruppe von 66 ± 9 /min auf 75 ± 10 /min. Zum MZP 6 (Operationsende) sank die mittlere Herzfrequenz in der Remifentanil-, der Fentanyl- und der Alfentanilgruppe wieder leicht ab, lediglich in der Sufentanilgruppe war ein weiterer minimaler Anstieg der Frequenz zu verzeichnen (siehe Abb. 7 und Tabelle 3.1).

3.3.2 Mittlerer arterieller Blutdruck

In der Remifentanyl-, der Fentanyl- und der Sufentanylgruppe sank der arterielle Mitteldruck nach der Intubation (MZP 1) stark ab (Remifentanyl: von 100 ± 15 mmHg (MZP 0) auf 70 ± 18 mmHg, Fentanyl: von 98 ± 20 mmHg auf 71 ± 13 mmHg, Sufentanyl: von 102 ± 21 mmHg auf 73 ± 16 mmHg), in der Alfentanylgruppe dagegen fiel der MAP zu diesem Zeitpunkt nur gering (von 106 ± 14 mmHg auf 93 ± 16 mmHg). Damit lag der MAP in der Alfentanylgruppe signifikant über dem der anderen drei Gruppen. Nach Sternotomie (MZP 2) stiegen in allen vier Gruppen die mittleren arteriellen Blutdruckwerte wieder an, allerdings lag zu diesem Zeitpunkt der Remifentanylwert weiter signifikant unter dem Alfentanylwert (Remifentanyl: 89 ± 15 mmHg, Alfentanyl: 118 ± 16 mmHg). Zum MZP 5 sanken die mittleren arteriellen Drücke in allen vier Gruppen wieder etwas ab. Auch zu diesem Zeitpunkt zeigte sich das Blutdruckverhalten in der Alfentanylgruppe konstant, die Unterschiede erwiesen sich als statistisch nicht signifikant. Zum Operationsende (MZP 6) stieg in allen Gruppen der MAP wieder an. Hier ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Fentanyl- und der Alfentanylgruppe (Fentanyl: 75 ± 10 mmHg, Alfentanyl: 92 ± 12 mmHg), (siehe Abb. 8 und Tabelle 3.2).

3.3.3 Mittlerer Pulmonalarteriendruck

Der mittlere Pulmonalarteriendruck sank in allen vier Gruppen nach der Intubation leicht ab. Im Verlauf der Operation stiegen die mittleren pulmonalarteriellen Drücke dann wieder an und lagen am Ende der Operation nur gering unter den Ausgangswerten. Es ergaben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede innerhalb und zwischen den Gruppen (siehe Abb. 9 und Tabelle 3.3).

3.3.4 Pulmonalarterieller Verschlussdruck

Auch für den pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PAWP) ergaben sich während des Operationverlaufes keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier

Vergleichskollektiven. In der Remifentanyl-, der Fentanyl- und der Sufentanylgruppe kam es nach der Intubation zu einem leichten Absinken des PAWP, nur in der Alfentanylgruppe stieg dieser Wert nach der Intubation leicht an. Zum Operationsende hin näherten sich in allen vier Gruppen die pulmonalarteriellen Verschlussdrücke wieder den Ausgangswerten an (siehe Abb. 10 und Tabelle 3.4).

3.3.5 Zentraler Venendruck

Der zentrale Venendruck blieb über den gesamten Messzeitraum in allen vier Gruppen vergleichbar. In der Remifentanylgruppe kam es nach der Intubation (MZP 1) zu einem Abfall des CVP von 8 ± 3 mmHg auf 6 ± 2 mmHg, auch nach der Sternotomie (MZP 2) war der CVP in dieser Gruppe mit 5 ± 3 mmHg am niedrigsten. Zum Operationsende hin erreichte der Wert mit 8 ± 3 mmHg wieder sein Ausgangsniveau. In den drei anderen Gruppen blieben die zentralen Venendrucke zu den einzelnen Messzeitpunkten konstant. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ergaben sich zu keinem Zeitpunkt der Operation (siehe Abb. 11 und Tabelle 3.5).

3.3.6 Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen (CO) nahm in allen vier Gruppen nach Narkosebeginn bis hin zum MZP 2 (nach Sternotomie) ab. Am stärksten sank es in der Remifentanylgruppe (von $6,0 \pm 1,2$ l/min zum MZP 0 auf $4,2 \pm 1,3$ l/min zum MZP 2) und in der Sufentanylgruppe (von $5,6 \pm 1,3$ l/min auf $4,0 \pm 0,7$ l/min). In der Alfentanylgruppe dagegen nahm das Schlagvolumen am geringsten ab (von $6,5 \pm 1,9$ l/min auf $5,6 \pm 1,7$ l/min). Zu diesem Zeitpunkt erwies sich der Unterschied zwischen der Alfentanyl- und der Sufentanylgruppe als statistisch signifikant. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation stiegen die Schlagvolumina in allen vier Gruppen auf etwa gleich hohe Werte an (Remifentanyl: $6,9 \pm 2,3$ l/min, Fentanyl: $7,1 \pm 2,1$ l/min, Alfentanyl: $7,5 \pm 2,7$ l/min, Sufentanyl: $6,5 \pm 1,9$ l/min), zum Operationsende (MZP 6) war dann wieder eine Abnahme der Werte zu verzeichnen, die in etwa den Werten zum MZP 1 entsprachen.

Statistische Signifikanzen ergaben sich dabei nicht (siehe auch Abb. 12 und Tabelle 3.6).

3.3.7 Herzindex

Für den Herzindex (CI) ergaben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. In allen Gruppen kam es nach der Intubation (MZP 1) zu einem Absinken des CI, die niedrigsten Werte waren in allen vier Gruppen nach Sternotomie (MZP 2) zu verzeichnen. Zum Ende der Operation stiegen in allen vier Gruppen die CI-Werte wieder etwas an (siehe auch Abb. 13 und Tabelle 3.7).

3.3.8 Rechtsventrikuläre Auswurffrac tion

Die rechtsventrikuläre Auswurffrac tion (REF) nahm in allen vier Gruppen zum Operationsende hin leicht ab. Von MZP 2 (nach Sternotomie) zum MZP 5 (Ende der extrakorporalen Zirkulation) hin war in 3 Gruppen ein leichter Anstieg der Auswurffrac tion zu verzeichnen (Remifentanyl: von $32,9 \pm 11,2\%$ auf $38,3 \pm 9,7\%$; Fentanyl: von $34,5 \pm 8,7\%$ auf $37,4 \pm 6,0\%$; Sufentanyl: von $34,9 \pm 8,9\%$ auf $41,7 \pm 7,7\%$), lediglich in der Alfentanylgruppe blieb die mittlere Auswurffrac tion fast konstant (von $38,5 \pm 9,7\%$ auf $37,1 \pm 8,4\%$). Zum Operationsende (MZP 6) hin sanken die Werte dann jedoch in allen 4 Gruppen wieder etwas ab (Remifentanyl: $34,9 \pm 9,1\%$; Fentanyl: $32,3 \pm 7,5\%$; Alfentanyl: $34,8 \pm 8,2\%$; Sufentanyl: $34,2 \pm 6,7\%$). Dabei ergaben sich jedoch zu keiner Zeit signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Kollektiven (siehe Abb. 14 und Tabelle 3.8).

3.3.9 Schlagvolumenindex

Für den Schlagvolumen-Index (SVI) zeigten sich im Verlauf der gesamten Operationszeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Der SVI blieb während der Messzeit in allen vier Gruppen nahezu konstant, lediglich zum MZP 5

(Ende der extrakorporalen Zirkulation) war in allen vier Gruppen ein leichter Anstieg des SVI zu vermerken, der bis zum Operationsende (MZP 6) anhielt (siehe Abb. 15 und Tabelle 3.9).

3.3.10 Endsystolischer Volumenindex

Auch der endsystolische Volumenindex (ESVI) zeigte während des gesamten Messzeitraumes keine signifikanten Abweichungen zwischen den Vergleichsgruppen, die Werte blieben in allen vier Gruppen nahezu konstant (siehe Abb. 16 und Tabelle 3.10).

3.3.11 Enddiastolischer Volumenindex

Der enddiastolische Volumenindex blieb in allen vier Gruppen über die gesamte Operationszeit konstant, lediglich zum MZP 5 (nach extrakorporaler Zirkulation) stieg der EDVI in allen vier Gruppen leicht an. Zum MZP 6 (Operationsende) sank der EDVI in allen Gruppen wieder. Signifikante Unterschiede ergaben sich zu keinem Zeitpunkt des Messzeitraumes (siehe Abb. 17 und Tabelle 3.11).

3.3.12 Systemischer Gefäßwiderstandsindex

Der systemische Gefäßwiderstandsindex (SVRI) blieb zwischen den Gruppen während des gesamten Messzeitraumes vergleichbar. Zum MZP 5 (Ende der EKZ) kam es in allen vier Gruppen zu einem vergleichbaren Abfall des SVRI (Remifentanyl: von 3445 ± 973 dyn.sec/cm⁵/m² nach Sternotomie auf 1558 ± 376 dyn.sec/cm⁵/m²; Fentanyl: von 3535 ± 1425 dyn.sec/cm⁵/m² auf 1353 ± 505 dyn.sec/cm⁵/m²; Alfentanyl: von 3572 ± 1660 dyn.sec/cm⁵/m² auf 1580 ± 737 dyn.sec/cm⁵/m²; Sufentanyl: von 3962 ± 819 dyn.sec/cm⁵/m² auf 1560 ± 554 dyn.sec/cm⁵/m²). Zum MZP 6 (Operationsende) hatten die Werte der Remifentanyl-, der Alfentanyl- und der Sufentanylgruppe die Ausgangswerte wieder erreicht, lediglich in der Fentanylgruppe blieb der SVRI mit

2091±617 dyn.sec/cm⁵/m² etwas weiter unterhalb des Ausgangsniveaus (2629±737 dyn.sec/cm⁵/m² zum MZP 0). Eine statistische Signifikanz ergab sich daraus jedoch nicht (siehe Abb. 18 und Tabelle 3.12).

3.3.13 Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex

Beim pulmonalen Gefäßwiderstandsindex (PVRI) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Zu den ersten drei Messzeitpunkten (MZP 0-2) blieben die Ergebnisse in allen vier Gruppen sehr konstant. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation (MZP 5) sank der PVRI in den Remifentanyl-, Fentanyl- und Alfentanylgruppen etwas ab, bei den Sufentanylpatienten verhielt sich der PVRI fast konstant. Zum Operationsende (MZP 6) stiegen in allen Gruppen die Werte wieder etwas an, wobei die Anstiege in der Remi- und in der Sufentanylgruppe etwas höher waren, als in den anderen Gruppen. Eine statistische Signifikanz ergab sich dabei nicht (siehe Abb. 19 und Tabelle 3.13).

3.3.14 Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex

In allen vier Gruppen sank der rechtsventrikuläre Schlagarbeitsindex (RVSWI) zum Zeitpunkt nach Sternotomie (MZP 2) ab, wobei der Wert in der Alfentanylgruppe zu diesem Zeitpunkt mit 6,7±2,8 g x m/m²/Schlag signifikant über dem der Remifentanyl- und der Sufentanylgruppe lag (Remifentanyl: 4,0±1,4 g x m/m²/Schlag; Sufentanyl: 4,2±1,5 g x m/m²/Schlag). Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation (MZP 5) lagen die gemessenen Werte in allen Gruppen nahezu wieder auf Ausgangsniveau, sie fielen dann zum Operationsende in allen vier Gruppen wieder etwas ab. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich dabei weiter nicht (siehe Abb. 20 und Tabelle 3.14).

3.3.15 Rechtsherzarbeitsindex

Die Werte für den Rechtsherzarbeitsindex (RCWI) fielen am MZP 2 (nach Sternotomie) in allen vier Gruppen ab, wobei zu diesem Zeitpunkt der RCWI in der Alfentanilgruppe mit $0,7 \pm 0,3 \text{ kg} \times \text{m/m}^2$ signifikant über dem gemessenen RCWI der Remifentanilgruppe ($0,4 \pm 0,2 \text{ kg} \times \text{m/m}^2$) lag. Zu dem nachfolgenden Messzeitpunkt 5 (Ende der extrakorporalen Zirkulation) wurde in allen vier Gruppen wieder das Ausgangsniveau erreicht, zum Operationsende sanken die Werte in allen vier Gruppen vergleichbar ab. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich dabei nicht (siehe Abb. 21 und Tabelle 3.15).

3.4 Sonstige Parameter

3.4.1 Aufwachzeiten

Bezüglich der Aufwachzeiten ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der Remifentanilgruppe und der Fentanyl- bzw. der Alfentanilgruppe. Die Patienten, die Remifentanil als Anästhetikum erhalten hatten, waren nach $19,3 \pm 26,3 \text{ min}$ in der Lage, auf einfache Aufforderungen adäquat zu reagieren. Die Patienten der Fentanylgruppe benötigten $107,3 \pm 82,3 \text{ min}$, die der Alfentanilgruppe $110,0 \pm 78,1 \text{ min}$. Die Patienten der Sufentanilgruppe benötigten zum Aufwachen $75,8 \pm 83,0 \text{ min}$. Dies war zwar deutlich länger, als in der Remifentanilgruppe, als statistisch signifikant erwies sich dieser Unterschied jedoch nicht (siehe Tabelle 1.1).

3.4.2 Extubation

Für die Extubationszeiten ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. So waren die Patienten des Remifentanilkollektivs nach $362 \pm 143 \text{ min}$ extubiert. In der Fentanylgruppe dauerte es dagegen bis zur Extubation $782 \pm 224 \text{ min}$, in der Alfentanilgruppe $548 \pm 171 \text{ min}$ und in der Sufentanilgruppe $593 \pm 201 \text{ min}$. Damit lag

die Extubationszeit für die Remifentanilgruppe statistisch signifikant ($p < 0,01$) unter den Extubationszeiten der Fentanyl- und der Sufentanilgruppe. Auch der Unterschied zwischen der Fentanyl- und der Alfentanilgruppe erwies sich als statistisch signifikant (siehe Tabelle 1.1).

3.4.3 Intraoperativer Propofolverbrauch und Bolusgaben

Der intraoperative Bedarf an Propofol lag in der Remifentanilgruppe mit $663,9 \pm 205,2$ mg signifikant über dem Bedarf in der Fentanylgruppe ($509,6 \pm 92,1$ mg). Zu den anderen beiden Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Der Bedarf an intraoperativ als Bolus verabreichtem Propofol war in allen vier Gruppen vergleichbar (siehe Tabelle 1.2).

3.4.4 Postoperative Sedierung

Bezüglich der postoperativen Nachsedierung in den ersten 24 Stunden zeigten sich folgende Unterschiede zwischen den Gruppen: Der postoperative Bedarf an Propofol lag pro Patient in der Remifentanilgruppe bei durchschnittlich $15,8 \pm 16,9$ mg, damit vergleichbar in der Alfentanilgruppe bei $16,7 \pm 29,3$ mg. Hingegen wurden in der Fentanylgruppe $2,5 \pm 8,7$ mg und in der Sufentanilgruppe pro Patient $4,6 \pm 9,4$ mg Propofol zur Nachsedierung benötigt. Eine statistische Signifikanz ergab sich aus diesen Unterschieden nicht ($p = 0,13$). Midazolam zur postoperativen Sedierung wurde nur in der Remifentanilgruppe ($0,4 \pm 1,4$ mg) und in der Alfentanilgruppe ($8,5 \pm 28,8$ mg) verwendet. Insgesamt betrachtet ergab sich also sowohl in der Remifentanil- als auch in der Alfentanilgruppe ein höherer Bedarf an postoperativer Sedierung (siehe Tabelle 1.2).

3.4.5 Postoperativer Analgetikabedarf

Beim postoperativen Analgetikabedarf der ersten 24 Stunden ergaben sich einige Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Alle vier Gruppen erhielten

vergleichbare Mengen an nichtsteroidalen Antiphlogistika (Diclofenac). An Opioiden wurden Pethidin, Piritramid, Fentanyl, Buprenorphin und Tramadol in unterschiedlichen Dosierungen verabreicht (näheres siehe Tabelle 1.2). Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich nur im Vergleich der verabreichten Menge an Piritramid zwischen der Remifentanylgruppe (13 ± 8 mg) und der Sufentanylgruppe (3 ± 4 mg).

Zusätzlich lässt sich aus der Tabelle 1.2 ersehen, dass insgesamt der Bedarf an Opioidanalgetika in der Fentanylgruppe am geringsten war (Pethidin 25 ± 33 mg, Piritramid 7 ± 10 mg). In der Alfentanylgruppe waren der Pethidinbedarf (22 ± 22 mg) und der Piritramidbedarf (5 ± 6 mg) zwar ähnlich niedrig wie in der Fentanylgruppe, jedoch waren zusätzlich noch Fentanyl ($0,04 \pm 0,08$ mg), Buprenorphin ($0,03 \pm 0,06$ mg) und Tramadol ($8,3 \pm 28,9$ mg) zur Analgesie verabreicht worden. Der höchste Bedarf an Opioidanalgetika war in der Remifentanylgruppe zu verzeichnen. Der Pethidinbedarf war in dieser Gruppe mit 51 ± 66 mg vergleichbar dem Bedarf in der Sufentanylgruppe (55 ± 41 mg); die zusätzlich verabreichte Piritramidmenge unterschied sich mit 13 ± 8 mg in der Remifentanylgruppe jedoch statistisch signifikant von der der Sufentanylgruppe (3 ± 4 mg). Zusätzlich wurden in der Remifentanylgruppe noch Fentanyl ($0,02 \pm 0,06$ mg) und Buprenorphin ($0,02 \pm 0,06$ mg) verabreicht, in der Sufentanylgruppe hingegen nur noch Buprenorphin ($0,02 \pm 0,06$ mg) (siehe Tabelle 1.2).

3.4.6 Postoperative Intensivliegezeit

Bei der postoperativen Verweildauer zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Patienten der Remifentanylgruppe wurden nach $4,7 \pm 6,1$ Tagen von der Intensivstation verlegt, die der Fentanylgruppe nach $3,5 \pm 1,6$ Tagen, die der Alfentanylgruppe nach $3,3 \pm 0,8$ Tagen und die der Sufentanylgruppe nach $3,3 \pm 0,5$ Tagen (siehe Tabelle 1.1).

3.4.7 Postoperative Gesamtliegezeit

Die postoperativen Gesamtliegezeiten der einzelnen Patientenkollektive unterschieden sich nicht signifikant voneinander. In der Remifentanilgruppe betrug die postoperative Liegezeit $13,3 \pm 1,1$ Tage, in der Fentanylgruppe $12,3 \pm 3,9$ Tage, in der Alfentanilgruppe $10,5 \pm 1,9$ Tage und in der Sufentanilgruppe $10,5 \pm 1,5$ Tage (siehe Tabelle 1.1).

3.4.8 Intraoperative Wachheit („Awareness“)

Ein Patient der Remifentanilgruppe berichtete postoperativ über eine Episode intraoperativer Wachheit zum Zeitpunkt der Sternotomie. Dies ließ sich anhand korrespondierender Katecholaminspiegel verifizieren.

4 DISKUSSION

Die Bedeutung der intraoperativen Stressabschirmung als Prävention von postoperativen Komplikationen wie kardiale und pulmonale Insuffizienz oder akutem Myokardinfarkt ist schon früh erkannt worden (40). Insbesondere von Bedeutung ist dieser Aspekt für Patienten, die aufgrund einer koronaren Herzerkrankung schon eine höhere Prädisposition für intra- und postoperative kardiale Komplikationen aufweisen. Das ideale Anästhetikum für Patienten mit signifikanter koronarer Herzerkrankung sollte nach *Miller* eine adäquate Anästhesietiefe sicher stellen, um die sympathische Antwort auf Operationsstress zu unterdrücken (51).

Es ist bekannt, dass sowohl Morphin als auch Fentanyl in höheren Dosen direkt auf Rezeptoren im Hypothalamus einwirken und darüber verschiedene Aspekte der endokrinen Stressantwort blockieren (40, 57). *Brandt et al.* zeigten, dass Morphin auch den traumatisch bedingten ACTH- und Kortisolanstieg bei Operationen mit extrakorporaler Zirkulation erfolgreich blockiert, allerdings mit zeitlich begrenzter Wirkung. Als Ursache der relativ kurzen Blockadewirkung vermutete *Brandt* die zügige Abnahme der Morphinkonzentration im Plasma, bedingt durch die Halbwertszeit von 2 h. Diese Erkenntnisse führten dazu, dass eine Zeitlang die Anästhesie mit „high dose morphine“ und „high dose fentanyl“ stark propagiert wurde (9).

4.1 Diskussion der Methodik

Bei den eingeschlossenen Patienten dieser prospektiv randomisierten Studie handelte es sich um ein sehr homogenes Kollektiv. Die demographischen Daten in den einzelnen Gruppen sind statistisch vergleichbar; durch die vorherige genaue Definition und Einhaltung der Ausschlusskriterien war auch die Vergleichbarkeit an Vorerkrankungen gewährleistet. Auch bezüglich Operationsdauer und Bilanz der Herz-Lungenmaschine ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Propofol besitzt keine analgetische Potenz und eignet sich deswegen gut als Hypnotikum zur Supplementierung der Opioide. Auch *Rosow und Mitarbeiter* bezeichneten das Propofol als optimalen Partner besonders für Remifentanyl (60).

Die Messzeitpunkte 0-6 definierten wir situationsbezogen, um den Einfluss unterschiedlicher Operationszeiten möglichst gering zu halten. Ereignisse wie z. B. die Intubation oder Sternotomie sind besonders schmerzhaft und ermöglichen so eine genaue Aussage bezüglich der Suppression von Stress (39, 52, 56).

Die Bestimmung der Plasmakatecholamine Adrenalin und Noradrenalin erfolgte mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) und anschließender elektrochemischer Detektion (ECD). Diese Analysemethode liefert eine der radioenzymatischen Bestimmung vergleichbare Ergebnisqualität; der methodische Aufwand ist allerdings geringer (2, 11, 33, 35, 36). Die Bestimmung des Plasmakortisols fand mit Hilfe eines Enzym-Linked-Immuno-Assays (ELISA) statt, die ACTH-Werte wurden mit einem chemilumineszenz-immunometrischen Assay bestimmt. Die Analyse der übrigen Hormone ADH und Angiotensin erfolgte mittels Radioimmunoassay (RIA). Hierbei handelt es sich um übliche Messmethoden, die auch in anderen Studien ihren Einsatz gefunden haben und so eine gute Vergleichbarkeit ermöglichen (16, 24, 76).

Das kontinuierliche Monitoring von EKG, arterieller Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie sowie die arterielle Blutdruckmessung gehören, nicht nur in der Kardiochirurgie, zu den anästhesiologischen Standards. Zur Beurteilung der hämodynamischen Stabilität, und insbesondere auch der Stressantwort, sind diese Parameter unumstritten. Die intraoperative Messung der rechtskardialen Parameter wurde mittels Thermodilutionsverfahren über einen Pulmonalarterienkatheter durchgeführt. Der erste „klassische“ Rechtsherzkatheter wurde Anfang der vierziger Jahre von *Cournand* entwickelt. Am Ende der vierziger Jahre dann beschrieb *Dexter*

erstmalig die Pulmonalkapillarposition. *Swan* und *Ganz* schliesslich führten die Pulmonalarterienkatheterisierung mittels Einschwemmverfahren als klinische Routineuntersuchung ein. Den beiden Untersuchern gelang es auch, die Thermodilutionsmethode als einfachere Alternative zur Herzzeitvolumenbestimmung im Vergleich zur bis dato üblichen Fickschen Methode oder Farbstoffverdünnungstechnik zu etablieren. Insbesondere herzchirurgische Eingriffe sind seit der Einführung dieses Verfahrens eine Domäne des Pulmonalarterien-Katheter-Monitorings (6, 26, 73).

4.1.1 Endogene Stressparameter

Adrenalin, Noradrenalin, ADH, ACTH und Kortisol gelten als valide Parameter zur Abschätzung des Stresszustandes, da sie bei Belastung regelmäßig reproduzierbare Veränderungen zeigen. Dabei besteht eine gewisse Korrelation zu der Intensität der Belastung. Ihre Wertigkeit wird jedoch von den einzelnen Autoren unterschiedlich beurteilt:

Die Stressreaktion lässt sich nach dem Physiologen *James Henry* in zwei Hauptkomponenten im Sinne einer „dualen“ Stressantwort untergliedern. Im Zentrum der akuten Reaktion stehen die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Adrenalin hat eine vorwiegend β -mimetische Wirkung und dient daher vor allem als Herz- und Stoffwechselformon, da die wesentlichen Stoffwechselfunktionen des sympathoadrenergen Systems sowie die kardialen Effekte über β_1 -Rezeptoren vermittelt werden. Über Aktivierung der β_2 -Rezeptoren bewirkt Adrenalin außerdem eine Dilatation der glatten Muskulatur sowie wiederum die Aktivierung einiger β_2 -abhängiger Stoffwechselabläufe. Diese Stoffwechselforgänge sind überwiegend katabol und antiinsulinär (34, 70).

Noradrenalin besitzt eine vorwiegend α -mimetische Wirkung und wird daher auch als Kreislaufhormon bezeichnet. Hohe Plasmakonzentrationen von Noradrenalin entstehen durch ein Überfließen aus dem synaptischen Spalt. Sie sind damit ein Hinweis für eine

diffuse sympathische Aktivierung. Dagegen wird Adrenalin bei Bedarf aus der Nebennierenrinde ausgeschüttet; von daher können hohe Plasmaspiegel als gezielte Reaktion zur Beherrschung der belastenden Situation angesehen werden. *Adams* und *Hempelmann* bezeichneten das Nebennierenmark sogar als „Notfallspritze“ des Organismus (3). Adrenalin wurde von *Von Euler* auch als Hormon für „auswärtige Angelegenheiten“ und Noradrenalin als Hormon für „innere Angelegenheiten“ bezeichnet (78). Die Plasmahalbwertszeit der Katecholamine beträgt nur 2 bis 3 Minuten; ihre Bestimmung erfolgt üblicherweise mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie und elektrochemischer Detektion. Die Normalwerte liegen dabei für Adrenalin bei 40-120 pg/ml, und für Noradrenalin bei 185-275 pg/ml, wobei die Plasmanoradrenalinwerte mit steigendem Lebensalter ansteigen (3). Aus diesem Grund ist die Auswahl des Lebensalters des untersuchten Kollektivs entscheidend für die Vergleichbarkeit der dazu gemachten Studien untereinander.

Von Bormann et al. zeigten, dass auch die Freisetzung von ADH, einem Oligopeptid der Neurohypophyse, der unmittelbaren Stressantwort zuzuordnen ist. Sie halten den Plasma-ADH-Spiegel sogar für einen der geeignetsten Parameter zur Beurteilung der Intensität einer Belastung, da er in ihrer Untersuchung am empfindlichsten auf die akuten Einflüsse reagierte. Seine Wirkung zielt vor allem auf die schnelle Konservierung der Wasserbestände des Organismus ab. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei 5-10 min. Die Bestimmung erfolgt üblicherweise mittels Radio-Immuno-Assay (RIA), die Normwerte reichen je nach verwendetem Test bis ca. 8 pg/ml (77).

Nach *J. Henry* stellt die Aktivierung der Adenohypophysen-Nebennierenrinden-Achse eine primär langsamere Antwort auf stressauslösende Ereignisse dar. Ziel dieser Reaktion sind das Ertragen und die Anpassung an die Belastung. Dabei wird das ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen in die Blutbahn abgegeben und darüber die Nebennierenrinde zur Bildung von Glukokortikoiden stimuliert. Die Freisetzung von ACTH unterliegt einem zirkadianen Rhythmus, in Stresssituationen wird es jedoch vermehrt freigesetzt, der Rhythmus ist dann aufgehoben. ACTH wird

radioimmunologisch oder mittels Chemilumineszenz bestimmt, die normalen Plasmawerte liegen bei 20-80 pg/ml (22, 34, 76).

Das wichtigste Glukokortikoid der Nebennierenrinde ist das Kortisol. Seine Synthese und Freisetzung wird in erster Linie über ACTH gesteuert. Die erhöhte Freisetzung in Stresssituationen hat eine Umstellung des Stoffwechsels auf katabole, antiinsulinäre Vorgänge zur Folge. Damit werden dem Organismus vermehrt Energieträger zur Verfügung gestellt. Außerdem werden Entzündungs- und Immunmechanismen unterdrückt und der Körper so im Stresszustand vor Gewebsnoxen und Mediatorsubstanzen geschützt. Indem die Kortikosteroide die Sensitivität der Adrenozeptoren für Katecholamine erhöhen, erhöhen sie indirekt die myokardiale Kontraktilität und den Tonus der Gefäßmuskulatur. Die Bestimmung erfolgt üblicherweise mittels enzymimmunologischen oder radioimmunologischen Testverfahren, die Plasmanormalwerte liegen bei 50-250 ng/ml (24, 49).

Mit den Katecholaminen ist das Renin-Angiotensin-System eng verflochten. Angiotensin II entsteht aus Angiotensinogen unter Mitwirken von Renin, das aus dem juxtaglomerulären Apparat der Nieren freigesetzt wird. Ein Absinken des Blutvolumens, des Blutdruckes oder des Serumnatriumwertes führt zu vermehrter Reninfreisetzung. Außerdem wird die Reninsekretion direkt durch β_2 -adrenerge Stimulation und vermehrten Anfall von Prostaglandinen ausgelöst. Angiotensin II ist ein potenter Vasokonstriktor. Es stimuliert u.a. direkt die Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark. Unter normalen physiologischen Bedingungen finden sich Werte bis zu 12,7 pg/ml im Plasma. Das physiologische Zusammenspiel von Renin-Angiotensin-System und Katecholaminen ist entscheidend für die Stabilität der Hämodynamik während der verschiedensten pathologischen und physiologischen Stadien (14).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Endokrine und hämodynamische Parameter

In dieser Studie konnten wir bezüglich der Plasmakatecholamine nur für Adrenalin, nicht jedoch für Noradrenalin, signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen nachweisen. Auffällig war ein Anstieg der Plasmakatecholamine während der Bypasszeiten in allen vier Gruppen, insbesondere die Noradrenalinwerte lagen zu den MZP 3 und 4 deutlich über den Ausgangsdaten. Dies mag als Zeichen der diffusen erhöhten sympathischen Aktivierung angesehen werden; eine völlige Stressabschirmung konnte demnach in keinem der vier Kollektive erreicht werden. *Adams* und *Hempelmann* kamen in einer Arbeit über die Bedeutung der endokrinen Stressantwort zu dem Ergebnis, dass ein völliges Unterdrücken der Stressreaktion zu ernststen Problemen führen kann (3), und auch in dieser Untersuchung muss davon ausgegangen werden, dass die endogenen Katecholamine zum Teil die negativ inotropen Effekte der Anästhetika, insbesondere auch die des Propofols, kompensieren. Die höchsten Adrenalin Spiegel zeigten sich über den gesamten operativen Zeitraum hinweg in der Fentanylgruppe, zum MZP 2 (nach Sternotomie) und zum MZP 4 (Ende der Aortenabklemmung) waren diese Ergebnisse statistisch signifikant. Auch der Verlauf des intraoperativen ADHs, das ebenfalls ein auf Stress schnell reagierendes Hormon darstellt, zeigte während des operativen Zeitraumes in der Fentanylgruppe die höchsten Werte. Zwar war der Unterschied besonders im Vergleich zur Sufentanilgruppe nur zum MZP 4 (Ende der Aortenabklemmung) statistisch signifikant, ein deutlicher Trend ist jedoch erkennbar. Infolge der Adrenalinwirkung auf die α - und β -Rezeptoren wären in der Fentanylgruppe und auch in der Alfentanilgruppe eine gegenüber der Remi- und der Sufentanilgruppe erhöhte Herzfrequenz, höhere Schlagvolumina und höhere mittlere arterielle Blutdruckwerte zu erwarten gewesen. Für die Herzfrequenz und die Schlagvolumina trifft dies jedoch in keiner der beiden Gruppen zu, nur die mittleren arteriellen Blutdrücke lagen in der Alfentanilgruppe zu allen Messzeitpunkten außerhalb der extrakorporalen Zirkulation über denen der anderen drei Gruppen. Für den fehlenden

Unterschied bezüglich Herzfrequenz und Schlagvolumen ist eine mögliche Erklärung die, dass die in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten aufgrund ihrer koronaren Herzkrankheit Beta-Blocker als Dauertherapie einnahmen, und dadurch die physiologische Frequenz- und Auswurfsteigerung als Reaktion auf die vermehrt zirkulierenden Stresshormone unterdrückt wurde. Auch der ausbleibende signifikante Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes in der Fentanylgruppe, trotz zum Teil signifikant erhöhter Adrenalinpiegel, lässt sich über den gleichen Mechanismus erklären. Für die zum Teil signifikant über denen der anderen drei Gruppen liegenden hämodynamischen Parameter der Alfentanilgruppe, insbesondere zum MZP 2, muss es demnach eine andere Erklärung geben als endogenen Stress allein. In anderen Untersuchungen war die hämodynamische Stabilität des Alfentanil vergleichbar mit Sufentanil, oder aber es kam zu ausgeprägteren Blutdruckabfällen, als bei den Fentanyl- und Sufentanilvergleichsgruppen, allerdings wurden in diesen Studien auch höhere Alfentanildosierungen als in der vorliegenden gewählt (16, 51). *Ozkose* und seine Mitarbeiter verglichen in einer Studie u. a. die hämodynamischen Auswirkungen zwischen Remifentanil und Alfentanil in Dosierungen, die denen dieser Arbeit entsprachen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der mittlere arterielle Blutdruck in der Alfentanilgruppe an vier von fünf Messzeitpunkten signifikant über denen der Remifentanilgruppe lag (54). Möglicherweise ist also die Substanz an sich etwas weniger kardiodepressiv als die übrigen drei Opioide. *Suzer* und Mitarbeiter untersuchten hierzu die direkten Einflüsse von unter anderem Alfentanil und Fentanyl auf isolierte Rattenherzen in ansteigenden Dosierungen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Alfentanil von allen untersuchten Substanzen die einzige war, die in keiner der getesteten Dosierungen signifikante Auswirkungen auf das isolierte Herz zeigte (72). In einer anderen Arbeit von einer Arbeitsgruppe um *Zhang* wurde der Einfluss von Alfentanil auf isoliertes Kaninchenherzgewebe untersucht. Diese Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass Alfentanil direkt positiv inotrope und negativ chronotrope Effekte am Herzen bewirkt (80). Dies könnte die geringeren Blutdruckabfälle in der Alfentanilgruppe in der vorliegenden Arbeit erklären. Allerdings waren die stärkeren Blutdruckabfälle in der Remifentanil-, der Fentanyl- und der Sufentanilgruppe klinisch

nur von geringer Relevanz; es war in keiner der Gruppen ein erhöhter Bedarf an exogenen Katecholaminen zur Kreislaufunterstützung notwendig (s. Tabelle 1.2). *Boldt et al.* untersuchten die Auswirkungen des Anstiegs der Plasmakatecholamine während der Bypasszeit auf die Mikrozirkulation (7). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass hohe Plasmakatecholaminspiegel (in der zitierten Arbeit Adrenalinwerte 278 ± 29 pg/ml und Noradrenalinwerte 1119 ± 147 pg/ml) während der Bypasszeit zu einer signifikanten Abnahme der Mikrozirkulation führen. Adrenalin Spiegel bis zu $85 \pm 3,9$ pg/ml und Noradrenalin Spiegel bis 402 ± 37 pg/ml, wie sie in der genannten Studie vor der Bypassperiode gemessen worden waren, hatten keine Störung der Mikrozirkulation zur Folge. Daher scheint es sinnvoll, eine Dämpfung des Katecholaminanstiegs, insbesondere während der extrakorporalen Zirkulation, anzustreben. In diesem Sinne konnten wir für das Remifentanyl und das Sufentanyl vergleichbar gute Ergebnisse erzielen; die Adrenalin Spiegel lagen in beiden Gruppen während der Zeit des extrakorporalen Kreislaufes (MZP 3 und 4) unter denen der Fentanyl- und der Alfentanylgruppe, aber auch in den letztgenannten zwei Gruppen wurden zu keinem Zeitpunkt so hohe Katecholaminspiegel gemessen, wie das in der Untersuchung von *Boldt et al.* der Fall war. An mehreren intraoperativen Messzeitpunkten lagen die gemessenen Katecholaminspiegel unter den Ausgangswerten. Auch kam es in dieser Untersuchung nicht, wie in einer Studie von *Howie et al.*, in der Remifentanylgruppe zum Ende der extrakorporalen Zirkulation zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakatecholamine (39). *Howie* und Mitarbeiter setzten in ihrer Studie primär kein weiteres Hypnotikum zum Remifentanyl ein; nur bei Hinweisen auf eine nicht ausreichende Anästhesietiefe wurde Isofluran substituiert. In der Gruppe, die wie in der vorliegenden Untersuchung eine Remifentanyldosis von $1 \mu\text{g/kg/min}$ erhalten hatte, wurde in 92% der Fälle die zusätzliche Gabe von Isofluran notwendig. Es waren also klinische Zeichen von vermehrtem Stress vorhanden, die dann vermutlich in den korrespondierenden Katecholaminspiegeln zum Ausdruck kamen.

Die Plasmakortisol Spiegel zeigten in allen Gruppen nur einen leichten Anstieg während der Zeit der extrakorporalen Zirkulation. Dabei ließen sich keine signifikanten

Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nachweisen. Der nur schwache Anstieg der Kortisolwerte bei deutlichem Anstieg der Plasmakatecholamine ist damit erklärbar, dass sich die Plasmakortisolspiegel keineswegs immer Stress-adäquat verändern. Auch *Eversman et al.* fanden in einer Studie, in der Probanden starker Rotation mit konsekutiver „Bewegungskrankheit“ ausgesetzt wurden, nur einen schwachen und verzögerten Anstieg der Kortisolspiegel bei deutlichem Anstieg der anderen „Stressindikatoren“ Wachstumshormon, Prolaktin und ADH (23).

Während der Bypasszeit (MZP 3 und 4) kam es in allen vier Gruppen auch zu einem Anstieg der ACTH- und ADH-Werte. Dabei waren die niedrigsten ACTH- und ADH-Spiegel während des gesamten operativen Zeitraumes in der Sufentanilgruppe zu messen. Zum MZP 4 (Ende der Aortenabklemmung) lag der in der Sufentanilgruppe gemessene ADH-Plasmaspiegel signifikant unter dem Spiegel der Fentanyl- und der Alfentanilgruppe. Signifikante Unterschiede zwischen Remifentanyl und den anderen Gruppen ergaben sich nicht. Diese Ergebnisse korrelieren nur zum Teil mit denen von *de Lange et al.*, die unter Narkose mit Sufentanil und Alfentanil eine signifikante Dämpfung des Anstiegs des Plasma-ADH während der Zeit der EKZ beobachteten (16). In der vorliegenden Arbeit ließ sich nur für Sufentanil sicher eine deutliche Dämpfung des EKZ-bedingten ADH-Anstiegs erkennen. Die von *de Lange* und seiner Arbeitsgruppe gewählte Alfentanildosierung lag jedoch weit über der in dieser Studie verwendeten Menge. In der Dosierung, wie sie *de Lange et al.* verwandt haben, kam es in anderen Untersuchungen wiederum zu signifikanten Blutdruckabfällen in der Alfentanilgruppe (16, 51). In Untersuchungen von *Schüttler* und *Stöckel* kam es in entsprechend hohen Alfentanildosierungen zum Auftreten einer Thoraxrigidität, die die Maskenbeatmung der untersuchten Patientinnen deutlich erschwerte (53, 65). In der vorliegenden Untersuchung wird die ADH-Antwort am wenigsten durch Fentanyl unterdrückt. Dies Ergebnis stimmt mit den Daten von *de Lange et al.* überein, auch sie konnten in der oben erwähnten Studie die höchsten ADH-Plasmaspiegel in der Fentanylgruppe verzeichnen (16).

In allen vier Gruppen stiegen die Angiotensin II-Spiegel nach der Intubation langsam über den gesamten operativen Zeitraum hin an. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht nachzuweisen, obwohl sich bei den mittleren arteriellen Blutdrücken an drei Messzeitpunkten signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen zeigten. In einer Arbeit von *Fukusaki et al.* wurde u. a. der Einfluss der Hypotension allein und in Kombination mit Hämodilution auf das Renin-Angiotensin-System untersucht. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass Hypotension sowie Hämodilution allein jeweils nicht zu einer Änderung der Plasmakonzentrationen von Angiotensin II führen, wohl aber die Kombination von Hypotonie und Hämodilution (25). In der vorliegenden Studie war das Ausmaß der Hämodilution, die zwangsläufig durch intraoperative Flüssigkeitssubstitution und Blutverlust auftritt, in allen vier Gruppen vergleichbar, und die Unterschiede bezüglich der jeweiligen Blutdruckabfälle reichten nicht aus, um signifikant unterschiedliche Angiotensin II-Plasmakonzentrationen zu bewirken.

Scott betont das erhöhte Risiko einer verstärkten Immunsuppression durch die extrakorporale Zirkulation bei einer koronaren Bypassoperation. Insbesondere ACTH und Kortisol sind an dieser Immunmodulation beteiligt (67). In unserer Untersuchung konnten nur bei Patienten der Sufentanilgruppe zum OP-Ende wieder die Ausgangswerte der ACTH- und Kortisolspiegel gemessen werden. Auch bei einer Gesamtbetrachtung der Plasmaspiegel der Stresshormone scheint Sufentanil die geringsten Anstiege über den OP-Verlauf zu bewirken. Bisher gibt es jedoch noch keinen Anhalt, ob diese Schwankungen der Hormone tatsächlich klinisch relevant werden, und in welchem postoperativen Zeitraum sie sich wieder normalisieren.

4.2.2 Hämodynamische Parameter

In dieser Untersuchung konnten wir bezüglich der hämodynamischen Auswirkungen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von Remifentanil zu Fentanyl und Sufentanil nachweisen. In allen drei Gruppen kam es nach der Narkoseeinleitung zu einem stärkerem Absinken des MAP; in allen drei Gruppen lagen die Werte nach der

Intubation signifikant unter denen der Alfentanilgruppe. *Miller et al.* haben bei koronaren Bypassoperationen für die Opioide Fentanyl, Sufentanil und Alfentanil eine nach Narkoseeinleitung regelmäßig auftretende signifikante Abnahme des MAP beschrieben. Sie fanden diesen Abfall beim Fentanyl jedoch am geringsten ausgeprägt (51). Dies konnten wir in unserer Untersuchung nicht bestätigen; hier zeigte der MAP in der Alfentanilgruppe den zu allen anderen Gruppen signifikant geringsten Abfall. Diese Unterschiede lassen sich möglicherweise durch die deutlich höheren Opioiddosierungen erklären, die *Miller et al.* verwandt haben. Die Fentanyldosis betrug etwa das 20-fache, die Sufentanildosis das 5-fache und die Alfentanildosis das 6-fache der von uns verwandten Dosierungen.

Auch das Schlagvolumen wurde durch Alfentanil am wenigsten negativ beeinträchtigt, statistische Signifikanzen ergaben sich jedoch nur zum MZP 2 (nach der Sternotomie) zwischen der Alfentanil- und der Sufentanilgruppe. Bei den errechneten Messgrößen RVSWI und RCWI ergaben sich jeweils zum MZP 2 signifikante Unterschiede zwischen der Alfentanil- und der Remifentanilgruppe, sowie für den RVSWI auch zwischen der Alfentanil- und Sufentanilgruppe. Man kann daraus schließen, dass es durch Remifentanil zu einem etwas stärkeren Abfall der untersuchten hämodynamischen Parameter kommt; dies wurde jedoch zu keinem Zeitpunkt klinisch relevant. Dieses Ergebnis entspricht auch der Erfahrung, die in anderen Untersuchungen gemacht wurde. Wenn die Remifentanildosis 0,2 µg/kg/min nicht überschreitet, kommt es zu keinen wesentlichen hämodynamischen Veränderungen (10, 29). Gleichzeitig ist die Veränderung der Hämodynamik ein klinischer Parameter für intraoperativen Stress. Wir konnten zeigen, dass es auch im Remifentanilkollektiv zu keiner vermehrten sympathischen Reaktion in Form von Hypertonie oder Tachykardie kam, die Stressantwort auf chirurgische Reize also genauso erfolgreich gedämpft wurde wie in den Vergleichsgruppen.

4.2.3 Aufwachzeiten

Die Patienten der Remifentanilgruppe wachten im Vergleich zur Alfentanil- und Fentanylgruppe signifikant schneller auf. Auch im Vergleich zur Sufentanilgruppe waren die Remifentanilpatienten früher wach und ansprechbar, ohne jedoch statistische Signifikanz zu zeigen. Der bekannte schnelle Metabolismus lässt zunächst nichts anderes erwarten. Unsere Frage war jedoch, ob sich diese kurze postoperative Wirkdauer auch bei einem so speziellen Patientenkollektiv, wie den kardiochirurgischen Patienten, tatsächlich als positiv erweisen würde. Schließlich wurde der postoperativen Sedierung und Atemdepression durch den Überhang intraoperativ verabreichter Opiode in der Kardiochirurgie lange Zeit aufgrund der routinemäßigen Nachbeatmung wenig Bedeutung beigemessen. Erst seit einigen Jahren führte in diesem Fachgebiet die Forderung nach Kostenreduktion zu dem Wunsch eines frühen Wiedereinsatzes der Spontanatmung sowie der Extubation in den ersten postoperativen Stunden (61). Tatsächlich war der postoperative Bedarf an Propofol zur Nachsedierung in beiden Patientenkollektiven, die kurz wirksame Opiode erhalten hatten, etwas erhöht; dies erwies sich jedoch statistisch nicht als signifikant. Die postoperative Nachsedierung lässt sich dadurch erklären, dass die Narkoseperfusoren direkt zum Operationsende, also vor dem Ausschleusen der Patienten aus dem Operationssaal, abgeschaltet wurden. Besonders die Patienten der Remifentanilgruppe wurden oft (9 von 12) schon auf der Operationsschleuse, und dabei auch sehr unkontrolliert, wach. Daher mussten gerade diese Patienten postoperativ nachsediert werden. Für einen routinemäßigen Einsatz von Remifentanil wäre es also sicher sinnvoller, die Remifentanilinfusion erst dann zu stoppen, wenn die schmerzhaften postoperativen Reize wie Umlagern und postoperative pflegerische Massnahmen abgeschlossen sind. Auch ist es wichtig, darauf zu achten, dass die Patienten ausreichend wiedererwärmt sind, da es in der Hypothermie zu einer signifikant verlängerten Halbwertszeit des Remifentanils kommt, die sich erst nach einer Erwärmung auf über 36° C wieder normalisiert (61).

Trotz der Nachsedierung ergab sich für Remifentanil eine signifikant kürzere postoperative Beatmungszeit im Vergleich zu der Fentanyl- und der Sufentanilgruppe.

Auch *Lison* und ihre Mitarbeiter konnten im Vergleich von Remifentanil gegen Sufentanil eine frühere Extubation bei gleich guten intraoperativen Bedingungen an kardiochirurgischen Patienten nachweisen. Auch in dieser Studie führte das nicht zu einer Verkürzung der postoperativen Liegezeiten auf der Intensivstation (48).

Im Gegensatz zu *D. Royston*, in dessen Zentrum die frühe Extubation der Patienten auch mit einer verkürzten Liegezeit im Krankenhaus verbunden war, ergab sich für unsere Patienten weder eine kürzere Verweilzeit auf der Intensivstation, noch wurden die Patienten früher aus dem Krankenhaus entlassen. Hierfür gibt es verschiedene Gründe. Zum einen wurden in der Untersuchung von *Royston* insgesamt 18 Patienten pro Gruppe in die Studie eingeschlossen, aus der Remifentanilgruppe wurden jedoch die Daten von fünf Patienten, und aus der Fentanylgruppe die Daten von vier Patienten ausgeschlossen, weil sie postoperativ Komplikationen entwickelten, die unabhängig waren von der Narkose, die sie erhalten hatten. Es kamen also nur die Daten der Patienten zum Tragen, deren postoperativer Verlauf sich unkompliziert gestaltete. In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten aller eingeschlossenen Patienten verwertet, um eine Aussage für das durchschnittliche kardiochirurgische Patientenkollektiv treffen zu können. Postoperative Komplikationen, wie beispielsweise Wundheilungsstörungen, die den postoperativen Heilungsverlauf verzögern und zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt führen, sind bei kardiochirurgischen Patienten nicht selten. So entwickelte ein Patient der Remifentanilgruppe in dieser Untersuchung eine von der Narkose unbeeinflusste Komplikation, die aber zu einem Gesamtaufenthalt in der Klinik von 48 Tagen führte, was den Gesamtdurchschnitt in diesem Kollektiv beeinflusste. In dieser Arbeit wurden alle eingeschlossenen kardiochirurgischen Patienten statistisch untersucht, nicht nur Patienten mit einem komplikationslosen postoperativen Verlauf (5, 61). Des Weiteren sind sicher auch einige logistische Probleme mit verantwortlich dafür, dass sich die frühe Extubation nicht auch auf eine schnelle Entlassung aus dem Krankenhaus ausgewirkt hat. *Rosenberg und Kehlet* stellten fest, dass in vielen medizinischen Institutionen unnötige Traditionen z. B. die frühzeitige Enteralisierung verzögern, Beobachtungszeiten eingehalten werden müssen, unabhängig vom tatsächlichen Zustand

des Patienten, und so eine frühere Entlassung der Patienten verhindert wird (59). Gerade die Betreuung postoperativer Intensivpatienten unterliegt gewissen Standards, die sich im Laufe vieler Jahre zur Qualitätssicherung entwickelt haben. Dazu gehören auch gewisse Überwachungszeiträume, die eingehalten werden müssen. Die Überwachung, wie sie eine Intensivstation gewährleisten kann, ist auf einer Normalstation - besonders nachts - nicht gegeben. Dieser Unterschied in der Qualität der Überwachung der Patienten könnte durch die Einrichtung von Intermediate-Care-Einheiten überbrückt werden. Patienten, die nicht mehr einer Intensivtherapie, aber noch einer intensiven Überwachung bedürfen, könnten auf solche Stationen verlegt werden. Solange es diese Stationen aber nicht in ausreichender Zahl gibt, lassen sich die Liegezeiten auf der Intensivstation nicht effektiv verkürzen, ohne dabei eine Einbuße der Qualität der Patientensicherheit in Kauf zu nehmen. Auch eine frühzeitige Verlegung der Patienten in ein Rehabilitationszentrum zur Anschlussheilbehandlung setzt entsprechende Schulung des Personals voraus. *Cheng et al.* konnten in einer Studie nachweisen, dass durch die frühe Extubation nach koronararterieller Bypassoperation die Kosten um 25% reduziert werden können, ohne dass die postoperative Komplikationsrate ansteigt. *Lazar und seine Mitarbeiter* dagegen zogen in einer Untersuchung, in der sie die Kosten für Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterziehen mussten, analysierten, außer der Verweildauer in der jeweils primär operierenden Klinik auch die Inanspruchnahme sekundärer Einrichtungen wie häusliche Krankenpflege usw. mit ein. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass die frühere Entlassung aus der Klinik nach koronarer Bypassoperation zu einem signifikant erhöhten Bedarf an außerklinischen Hilfseinrichtungen und stationären Wiederaufnahmen geführt hat (45). Damit muss das Ausmaß der Kostenreduktion durch frühzeitige Entlassung aus dem Krankenhaus relativiert bewertet werden. Auch bedarf es noch vieler logistischer Änderungen, will man die Patienten nicht mehr nach vorgegebenen Standards, sondern nach tatsächlichem individuellen Zustand verlegen, ohne dabei das Risiko eines Qualitäts- und Sicherheitsverlustes einzugehen. Um also tatsächlich von einer frühen Extubation zu profitieren, muss hier eine Umstrukturierung der Organisation erfolgen. Dann könnte hier sicher ein Schritt zur Kostendämpfung getan werden (12, 13).

4.2.4 Postoperative Analgesie

Zur postoperativen Analgesie erhielten alle Patienten bedarfsadaptiert Opiode wie Piritramid, Pethidin, zum Teil auch Fentanyl, Buprenorphin und Tramadol, an nichtsteroidalen Antiphlogistika wurde Diclofenac verabreicht. Entsprechend unserer Erwartungen konnten wir für die Patienten der Remifentanilgruppe einen erhöhten Analgetikabedarf, insbesondere der Opioidanalgetika, nachweisen. Wenn ein so kurz wirksames Opioid wie Remifentanil bei Eingriffen, nach denen starke postoperative Schmerzen zu erwarten sind, sinnvoll eingesetzt werden soll, ist es notwendig, rechtzeitig vor dem Erwachen des Patienten mit einer adäquaten postoperativen Schmerztherapie zu beginnen, da die analgetische Wirkung des Remifentanil sehr viel schneller nachlässt, als die meisten postoperativ eingesetzten Substanzen ihre Wirkung entfalten können. *Guignard et al.* konnten in einer Untersuchung eine durch Remifentanil induzierte Aktivierung von NMDA-Rezeptoren mit konsekutiver zentraler Sensibilisierung nachweisen, die praktisch eine Hyperalgesie zur Folge hat (32). In dieser Untersuchung wurde die postoperative Analgesie sehr spät begonnen, nämlich erst nach Einsetzen der Schmerzen und nicht prophylaktisch. Dies könnte eine Erklärung für die unkontrollierten Aufwachphasen der Patienten der Remifentanilgruppe sein, was wiederum zu vermehrter postoperativer Nachsedierung führte. Ein frühzeitiger Beginn einer adäquaten postoperativen Analgesie würde sich wahrscheinlich auf diese Faktoren positiv auswirken. Dies findet seine Bestätigung auch bei anderen Untersuchern. *Rosow* wie auch die Arbeitsgruppe von *Albrecht* zeigen verschiedene Möglichkeiten der postoperativen Analgesie nach Remifentanilnarkosen auf. Auch sie betonen die Notwendigkeit, diese schon vor Beendigung des eigentlichen Eingriffes zu beginnen (4, 60). In Erwägung zu ziehen wären in diesem speziellen Fall Regionalblockaden wie Interkostalblockaden oder auch thorakale Periduralkatheter. Bei Verwendung eines Periduralkatheters empfiehlt es sich, diesen präoperativ anzulegen und eine Testdosis zu spritzen. Das eigentliche Anspritzen des Katheters sollte erst gegen Ende der Operation erfolgen, um Komplikationen aufgrund der Sympathikolyse intraoperativ zu vermeiden. *Lena, et al.* haben in diesem Zusammenhang gute

Erfahrungen mit präoperativ spinal verabreichten Morphin- und Clonidin-Boli zur Einleitung der postoperativen Analgesie gemacht (46). Auch die Weiterführung der kontinuierlichen Remifentanilinfusion in der frühen postoperativen Phase ist denkbar. An nichtsteroidalen Antiphlogistika eröffnet das inzwischen auch intravenös applizierbare und schnell wirkende Paracetamol (Perfalgan[®]) gute Perspektiven.

Diese Studie zeigt, dass intraoperatives Fentanyl und auch die anderen Derivate allein keine ausreichende postoperative Analgesie nach koronarer Bypassoperation garantieren. Es ist also durchaus sinnvoll, ein so kurz wirksames Opioid wie Remifentanil in der Kardiochirurgie einzusetzen, allerdings muss, so *Rosow*, ein Umdenken stattfinden, wenn intraoperatives Remifentanil verwandt wird (60). Es ist notwendig, den postoperativen Schmerz als ein eigenes Ereignis zu bewerten und dementsprechend vorausschauend zu therapieren.

Ein Patient der Remifentanilgruppe berichtete über eine Episode intraoperativer Wachheit zum Zeitpunkt der Sternotomie, was sich anhand der korrespondierenden Katecholaminspiegel verifizieren ließ. Er schildert postoperativ, dass er zwar keine Schmerzen empfunden habe, jedoch habe er gespürt, dass etwas „an seinem Thorax gemacht“ werde. Der Blutdruck stieg zu diesem Zeitpunkt moderat an auf systolische Werte von 140 mmHg (Ausgangswert 110 mmHg), die Herzfrequenz blieb konstant bei 75 Schlägen/min. Die Remifentanilinfusion betrug zum Zeitpunkt der Sternotomie 0,25ug/kg/min, sie wurde nach Anstieg des systolischen Blutdruckes auf 0,3 ug/kg/min gesteigert, Propofol wurde initial mit 100 mg/h infundiert, nach einer Steigerung der Infusionsrate auf 150 mg/h sank der systolische Blutdruck wieder auf Werte um die 110 mmHg ab. Auch andere Autoren berichten von solchen intraoperativen Wachheitszuständen während „total intravenöser Analgesie“ (TIVA). Sie bringen diese eher mit einer unzureichenden Schlaftiefe durch unzureichende Propofolinfusion als mit einer ungenügenden Analgesie durch das begleitende Opioid in Verbindung. Dies entspricht dem fehlenden Schmerzempfinden des in dieser Untersuchung betroffenen Patienten. Des Weiteren wurde auch nach so genannten „high-dose-fentanyl-Narkosen“

mit 150 µg/kg Fentanylbolusgaben intraoperative Wachheitszustände von Patienten geschildert (41). *Hogue et al.* legen daher nahe, die kontinuierliche Propofolinfusionsrate nicht unter 75 µg/kg/min sinken zu lassen, weil sonst die Gefahr des intraoperativen Erwachens steigt (10, 19, 37, 47, 63, 64). Möglich wäre auch die Kombination mit einem kurz wirksamen Inhalationsanästhetikum. In der Literatur gibt es einige Hinweise, dass unter Inhalationsanästhesie intraoperative Wachheit deutlich seltener auftritt, als unter Narkose mit Rezeptor-vermittelten Substanzen (15, 66).

5 ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG

Zum prospektiv-randomisierten Vergleich der endokrinen Stressparameter sowie des Kreislauf- und Aufwachverhaltens nach aortokoronarer Bypassoperation wurden vier Gruppen mit je 12 Patienten während und nach totaler intravenöser Anästhesie mit Remifentanil bzw. Fentanyl, Alfentanil oder Sufentanil untersucht. Alle Patienten erhielten zusätzlich Propofol als Hypnotikum.

Es fanden sich signifikant höhere Plasma-Adrenalinpiegel in der Fentanylgruppe zu zwei Messzeitpunkten, besonders zum Ende der Aortenabklemmzeit korrelierte dies mit einem signifikant erhöhten ADH-Plasma-Spiegel. Auch zu den übrigen intraoperativen Messzeitpunkten waren die Adrenalinpiegel in der Fentanylgruppe tendenziell am höchsten. Für die Patienten des Remifentanilkollektives ließen sich zu keinem Messzeitpunkt signifikant erhöhte „Stresshormonspiegel“ nachweisen.

Bezüglich der Hämodynamik ergaben sich für den arteriellen Mitteldruck die konstantesten Werte in der Alfentanilgruppe, an drei Messzeitpunkten fanden sich signifikante Unterschiede zu anderen Gruppen. Nach Sternotomie lagen die Werte für RVSWI, den RCWI und das HZV in der Alfentanilgruppe jeweils signifikant über den in der Remifentanil- und Sufentanilgruppe gemessenen Werten.

Die Patienten der Remifentanilgruppe wachten signifikant schneller auf im Vergleich zu Fentanyl- und Alfentanilpatienten. Die Remifentanilgruppe unterschied sich bezüglich der Aufwachzeit jedoch nicht signifikant von den mit Sufentanil behandelten Patienten, allerdings waren die Patienten der Remifentanilgruppe signifikant früher extubiert als die Patienten aller anderen Gruppen. Ein Einfluss auf die postoperative Intensiv- und die Gesamtliegezeit im Krankenhaus ergab sich daraus allerdings nicht.

Die frühzeitige Extubation kardiochirurgischer Patienten ist somit am besten unter der Verwendung von Remifentanil gewährleistet. Hinsichtlich der Unterdrückung der endogenen Stressreaktion während der Narkose ließen sich mit Remifentanil oder Sufentanil vergleichbar bessere Ergebnisse erzielen als mit Fentanyl oder Alfentanil. Die Patienten der Remifentanilgruppe zeigten häufig unkontrollierte Aufwachphasen, was

auf zum Teil mangelnde postoperative Analgesie zurückzuführen sein könnte. Damit auf Dauer durch die frühe Extubation der Patienten auch tatsächlich die postoperativen stationären Verweilzeiten der Patienten reduziert werden können, bedarf es allerdings noch organisatorischer und struktureller Veränderungen, insbesondere auch auf den der Intensivstation nachgeordneten Überwachungseinrichtungen für frisch operierte Patienten.

6 ANHANG

6.1 Literaturverzeichnis

1. Ackerknecht, E. H. und Murken, A. H.: Geschichte der Medizin. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 7. Auflage (1992)
2. Adams, H. A.; Börner, U.; Müller, H.; Hempelmann, G.: Einführung in die Methodik der Katecholaminbestimmung am Beispiel einer Stabilitätsprüfung von Notfallspritzen. Fortschritte der Anaesthesiologie, Notfall- und Intensivmedizin (1987); 2: 81-83
3. Adams, H. A. und Hempelmann, G.: Die endokrine Stressreaktion in Anästhesie und Chirurgie – Ursprung und Bedeutung. Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie (1991); 26: 294-305
4. Albrecht, S.; Schüttler, J.; Yarmush, J: Postoperative pain management after intraoperative remifentanyl. Anesthesia & Analgesia (1998); 89 : S 40-45
5. Bacon, R.; Chandrasekan, V.; Haigh, A.; Royston, B. D.; Royston, D.; Sundt, T.: Early extubation after open-heart surgery with total intravenous anaesthetic technique. Lancet (1994); 345: 133-134
6. Boldt, J. und Hammermann, H.: Der Pulmonalarterienkatheter. Anaesthesist (1993); 42: 733-752
7. Boldt, J.; Zickmann, B; Ballesteros, M. Herold, C. H.: Do plasma catecholamines influence microcirculatory blood flow in cardiac surgery patients? Perfusion (1992); 7: 283-290
8. Brandt, L.: Illustrierte Geschichte der Anästhesie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1997
9. Brandt, M. R.; Korshin, J.; Hansen, A. P.; Hummer, L.; Madsen, S. N.; Rygg, I.; Kehlet, H.: Influence of morphine anaesthesia on the endocrine-metabolic response to open-heart surgery. Acta Anaesthesiologica Scandinavica (1978); 22: 400-412

10. Camu, F. und Royston, D.: Inpatient experience with remifentanyl. *Anesthesia & Analgesia* (1999); 89: S 15-21
11. Causon, R. C.; Carruthers, M. E.; Rodnight, R.: Assay of plasma catecholamines by liquid chromatography with electrochemical detection. *Analytical Biochemistry* (1981); 116: 223-226
12. Cheng, D. C.: Impact of early tracheal extubation on hospital discharge. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* (1998); 12(2): 35-44
13. Cheng, D. C.; Karski, J.; Peniston, C.; Raveendran, G.; Asokumar, B.; Carroll, J.; Nierenberg, H.; Sandler, A.: Early tracheal extubation after coronary artery bypass graft surgery reduces costs and improves resource use. A prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesiology* (1996); 85(6): 1300-1310
14. Crozier, T. A.: Endokrines System und perioperative Stressreaktionen. In: *Lehrbuch der Anästhesiologie und Intensivmedizin: Anästhesiologie*. Doenicke, A. et al. (Hrsg.), Springer-Verlag 1995
15. Dauderer, M. und Schwender, D.: Unwanted wakefulness during general anesthesia. *Anaesthesist* (2004); 53: 581-592
16. De Lange, S., Boscoe, M. J.; Stanley, T. H.; de Bruijin, N.; Philbin, D. M.; Coggins, C. H.: Antidiuretic and growth hormone response during coronary artery surgery with sufentanyl-oxygen and alfentanil-oxygen anesthesia in man. *Anesthesia & Analgesia* (1982); 61: 434-438
17. Dershwitz, M.; Randel, G. I.; Rosow, C. E.; Fragen, R. J.; Connors, P. M.; Librojos, E. S.; Shaw, D. L.; Peng, A. W.; Jamerson, B. D.: Initial clinical experience with remifentanyl, a new opioid metabolized by esterases. *Anesthesia & Analgesia* (1995); 81: 619-623
18. Dittrich, H.: Pathophysiologische Veränderungen der extrakorporalen Zirkulation: Anästhesie bei kardiochirurgischen Eingriffen. *Schriftenreihe Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anästhesiologie*, (1978); 11: 11-23
19. Domino, K. B.; Posner, K. L.; Caplan, R. A.: Awareness during anesthesia. *Anesthesiology* (1999); 90: 1053-1061

20. Duthie, D. J. R.; Stevens, J. J. W.; Doyle, A. R.; Baddoo, H. H.: Remifentanil and coronary artery surgery. *Lancet* (1995); 345: 649-650
21. Egan, T. D.; Minto, C. F.; Herrmann, D. J.; Barr, J.; Muir, K. T.; Shafer, S. L.: Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacodynamics. *Anesthesiology* (1994); 81: 375
22. Epstein, J. und Breslow, M. J.: The stress response of critical illness. *Critical Care Clinics* (1999); 15(1): 17-33
23. Eversman, T.; Gottsmann, M.; Uhlich, E.; Ulbrecht, G.; von Werder, K.; Scriba, P. C.: Increased secretion of growth hormone, prolactin, antidiuretic hormone, and cortisol induced by the stress of motion sickness. *Aviation and Space Environment Medicine* (1978); 49: 53
24. Fantidis, P.; Pérez de Prada, T.; Fernández-Ortiz, A.; Sammartin, M.; Alfonso, F.; Hernández, R.; Escaned, J.; Macaya, C.: Endogenous anti-inflammatory response after coronary injury in a porcine model. *European Journal of Clinical Investigation* (2001); 31(12): 1019
25. Fukusaki, M.; Maekawa, T.; Kobayashi, I.; Hara, T.; Sumikawa, K.: Catecholamine and renin-angiotensin response during controlled hypotension induced by prostaglandin E₁ combined with hemodilution during isoflurane anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia* (1997); 9: 321-327
26. Ganz, W.; Donoso, R.; Marcus, H.; Forrester, J. S.; Swan, H.: A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *American Journal of Cardiology* (1991); 27: 392-396
27. Geiger, H.: Funktion der Niere. In: *Innere Medizin*. Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K. (Hrsg.), Urban & Schwarzenberg München-Wien-Baltimore, 3. Auflage (1994)
28. Glass, P. S. A.: Pharmacology of remifentanil. *European Journal of Anaesthesiology* (1995) 12,(10): 73-74
29. Glass, P. S. A.; Gan, T. J.; Howell, S.: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesthesia & Analgesia* (1999); 89: 7-14

30. Glass, P. S. A.; Hardman, D.; Kamiyama, Y.; Quill, T. J.; Marton, G.; Donn, K. H.; Grosse, C. M.; Hermann, D.: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesthesia & Analgesia* (1993); 77: 1031-1040
31. Gravel, N. R.; Searle, N. R.; Sahab, P. G.; Carrier, M.: Sedation in critically ill patients. *CNS Drugs* (1999); 11(1): 9-22
32. Guignard, B., Bossard, A. E.; Coste, C.; Sessler, D. L.; Lebrault, C.; Alfonsi, P.; Fletcher, D.; Chauvin, M.: Acute opioid tolerance-Intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* (2000); 93: 409-417
33. Hallman, H.; Farnebo, L.-O.; Hamberger, B.; Jonsson, G.: A sensitive method for the determination of plasma catecholamines using liquid chromatography with electrochemical detection. *Life Sciences* (1978); 23: 1049-1052
34. Henry, J. P.: Present concept of stress theory. In: Usdin, E., Kvetnansky, R.: *Catecholamines and stress: Recent advances*. Elsevier, North-Holland New York Amsterdam Oxford (1980): 557-571
35. Hjemdahl, P.: Inter-laboratory comparison of plasma catecholamine determinations using several different assays. *Acta Physiologica Scandinavica* (1984); 527: S 43-S 54
36. Hjemdahl, P.; Daleskog, M.; Kahan, T.: Determination of plasma catecholamines by high performance liquid chromatography with electrochemical detection: Comparison with a radioenzymatic method. *Life Sciences* (1979); 25: 131-138
37. Hogue, C. W., Bowdle, T. A.; O'Leary, C.; Duncalf, D.; Miguel, R.; Pitts, M.; Streisand, J.; Kirvassilis, G.; Jamerson, B.; Mc Neal, S.; Batenhorst, R.: Multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. *Anesthesia & Analgesia* (1996); 83: 279-285
38. Hoke, J. und Muir, K.: Pharmacokinetics of remifentanil and its metabolite (GI90291) in subjects with renal disease. *Clinical Pharmacological Therapy* (1995); 57: 155

39. Howie, M.; Kelly, W.; Porembka, D. T.; Warren, S. A.; Cain, S. R.; Hillel, Z.; Bowdle, T. A.; Bukenya, D.: Catecholamine response during CABG with remifentanyl anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* (1996); 82: 189
40. Kehlet, H.: Stress free anaesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* (1979); 23: 503-504
41. Klingstedt, C.; Giesecke, K.; Hamberger, B.; Järnberg, O.: High- and low-dose fentanyl anaesthesia: Circulatory and plasma catecholamine responses during cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia* (1987); 59: 184-188
42. Kraus, G.-B.: Auswirkungen unterschiedlicher Narkoseverfahren auf cardiopulmonale, hormonelle und metabolische Parameter bei Kleinkindern. Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abbott GmbH, Wiesbaden (1992)
43. Larsen, R.: Anästhesie. Urban & Schwarzenberg, 5. Auflage, 1995
44. Larsen, R. und Sonntag, H.: Die Wirkungen von Sufentanil und Fentanyl auf Hämodynamik, Coronardurchblutung und myocardialen Metabolismus des Menschen. *Anaesthesist* (1980); 29: 277-279
45. Lazar, H. L.; Fitzgerald, C. A.; Ahmad, T.; Bao, Y.; Colton, T.; Shapira, O. M.; Shemin, R. J.: Early discharge after coronary artery bypass graft surgery: are patients really going home earlier? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (2001); 5: 943-950
46. Lena, P.; Balarac, N.; Arnulf, J. J.; Bigeon, J. Y.; Tapia, M.; Bonet, F.: Fast-track coronary artery bypass grafting surgery under general anesthesia with remifentanyl and spinal analgesia with morphine and clonidine. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* (2005); 19: 49-53
47. Lehmann, K. A. und Krauskopf, K.-H.: Intraoperative Wachzustände bei balancierter Anästhesie. *Anaesthesist* (1992); 41: 373-385
48. Lison, S.; Schill, M.; Conzen, P.: Fast track cardiac anesthesia: efficacy and safety of remifentanyl versus sufentanyl. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* (2007); 21: 35-40
49. Masterson, G. R. und Mostafa, S. M.: Adrenocortical function in critical illness. *British Journal of Anaesthesia* (1998); 81: 308-310

50. Mc Atamney, D.; O'Hare, R.; Hughes, D.; Carabine, U.; Mirakhur, R.: Evaluation of remifentanyl for control of haemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesthesia* (1998); 53: 1209-1227
51. Miller, D. R.; Wellwood, M.; Teasdale, S. J.; Laidley, D.; Ivanov, J.: Effects of anaesthetic induction on myocardial function and metabolism: a comparison of fentanyl, sufentanyl and alfentanyl. *Canadian Journal of Anaesthesia* (1988); 35(3): 219-233
52. Mustola, S. T.; Baer, G. A.; Metsä-Ketelä, T.; Laippala, P.: Haemodynamic and plasma catecholamine responses during total intravenous anaesthesia for laryngomicroscopy. *Anaesthesia* (1995); 50: 108-113
53. Nauta, J.; de Lange, S.; Koopman, D.; Spierdijk, J.; van Kleef, J.; Stanley, T. H.: Anesthetic induction with alfentanyl: a new short-acting narcotic analgesic. *Anesthesia & Analgesia* (1982); 61(3): 267-272
54. Ozkose, Z.; Yalcin C. O.; Tuncer B.; Tufekcioglu, S., Yardim, S.: Comparison of hemodynamics, recovery profile, and early postoperative pain control and costs of remifentanyl versus alfentanyl-based total intravenous anesthesia (TIVA). *Journal of Clinical Anesthesia* (2002); 14(3): 161-168
55. Pasch, T. und Mörgeli, C.: 150 Jahre Anästhesie. Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abott GmbH, Wiesbaden, 1997
56. Ramsay, J. G.; De Lima, L. G.; Wynands, J. E.; O'Connor, P., Ralley, F. E.; Robbins, G. R.: Pure opioid-volatile anesthesia for coronary artery bypass graft surgery: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesthesia & Analgesia* (1994); 78: 867-875
57. Reier, C. E.; George, J. M. Kolman, J. W.: Cortisol and growth hormone response to surgical stress during morphine anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* (1973); 52: 1003-1010
58. Reves, J. G.: Educational considerations for the clinical introduction and use of remifentanyl. *Anesthesia & Analgesia* (1999); 89: 4-6
59. Rosenberg, J. und Kehlet, H.: Does effective postoperative pain management influence surgical morbidity? *European Surgical Research* (1999); 31(2): 133-137

60. Rosow, C. E.: An overview of remifentanyl. *Anesthesia & Analgesia* (1999); 89: S 1-3
61. Royston, D.: Remifentanyl in cardiac surgery. *European Journal of Anaesthesiology* (1995); 12 (10): 77-79
62. Sachs, L.: *Angewandte Statistik*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (1992)
63. Schäfer, H.-G. und Marsch, S. C. U.: Wach in totaler intravenöser Anästhesie. *Anaesthesist* (1990); 39 : 617-618
64. Schüttler, J.; Albrecht, S.; Breivik, H.; Osnes, S.; Prys-Roberts, C.; Holder, K.; Chauvin, M.; Viby-Mogensen, M.; Gustafson, I.; Lof, L.; Noronha, D.; Kirkham, A. J.: A comparison of remifentanyl and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* (1997); 52: 307-317
65. Schüttler, J., Stoeckel, H.: Alfentanil (R 39209) ein neues, kurzwirksames Opioid. *Anaesthesist* (1982); 31: 10-14
66. Schwender, D.; Kaiser, A.; Klasing, S.; Faber-Züllig, E.; Golling, W.; Pöppel, E.; Peter, K.: Anesthesia with flunitrazepam/fentanyl and isoflurane/fentanyl. Unconscious perception and midlatency auditory evoked potentials. *Anaesthesist* (1994); 43: 289-297
67. Scott, B. H.: Opioids in cardiac surgery: Cardiopulmonary bypass and inflammatory response. *International Journal of Cardiology* (1998); 64 (1): 35-41
68. Selye, H.: The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *Journal of Clinical Endocrinology* (1946); 6: 117-130
69. Selye, H.: Geschichte und Grundzüge des Stresskonzepts. In: Nitsch, J. (Hrsg.): *Theorien, Untersuchungen, Massnahmen*. Huber Bern; 1981: 163-168
70. Spiss, C. K. und Maze, M.: Adrenozeptoren. *Anaesthesist* (1985); 34: 1-10
71. Striebel, H. W.; *Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes*. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. Kretz, Schäffer, Eyrich (Hrsg.), 2. Auflage, Springer-Verlag Berlin; Heidelberg; New York (1995)
72. Suzer, O.; Suzer, A.; Aykac, Z.; Ozuner, Z.: Direct cardiac effects in isolated perfused rat hearts measured at increasing concentrations of morphine, alfentanil,

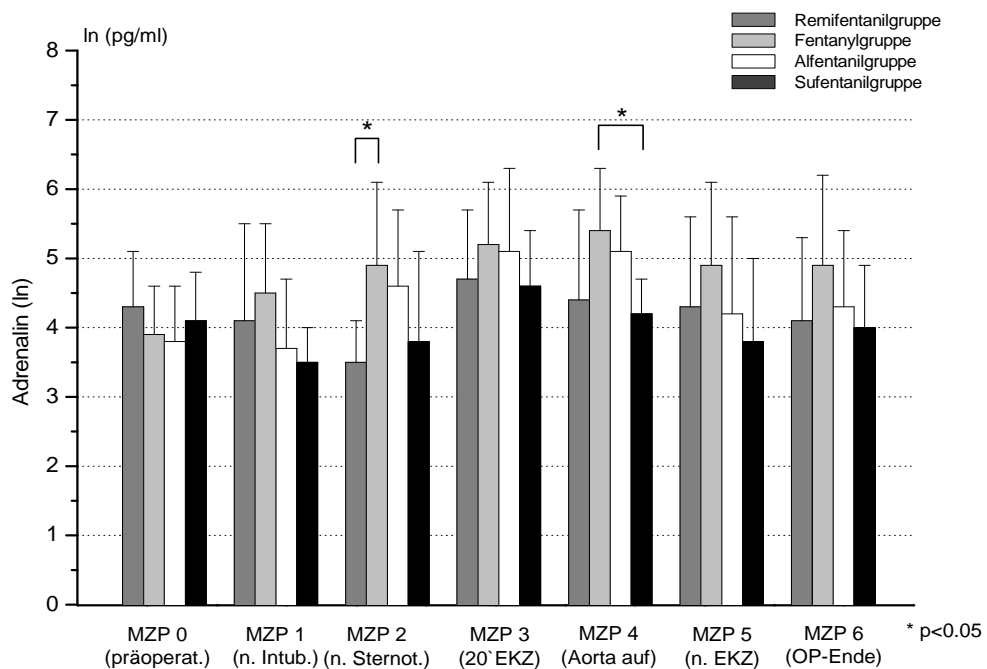
- fentanyl, ketamine, etomidate, thiopentone, midazolam and propofol. *European Journal of Anaesthesiology* (1998); 15(4): 480-485
73. Swan, H. J.; Ganz, W.; Forrester, J., Marcus, H.; Diamond, G.; Chonette, D.: Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *New England Journal of Medicine* (1970); 283: 447-451
74. Talmage D. E.: Remifentanil Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clinical Pharmacokinetics* (1995); 29(2): 80-94
75. Utting, J. E. und Whitford, J. H. W.: Assessment of premedical drugs using measurements of plasma cortisol. *British Journal of Anaesthesia* (1972); 44: 43
76. Vogeser, M.; Engelhardt, D.; Jacob, K.: Comparison of two automated adrenocorticotrophic hormone assays. *Clinical Chemistry* (1998); 46: 1998-2000
77. Von Bormann, B.; Sturm, G.; Kling, D.; Scheld, H. H.; Boldt, J.; Hempelmann, G.: Wertigkeit endokriner Stress-Parameter. *Anaesthesist* (1985); 34: 280-286
78. Von Euler, U. S.: Pathophysiological aspects of catecholamine production. *Clinical Chemistry* (1972); 18: 1445-1448
79. Westmoreland, C. L.; Hoke, J. F.; Sebel, P. S.; Hug, C. C.; Muir, K. T.: Pharmacokinetics of Remifentanil (GI 87084B) and its major metabolite (GI 90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* (1993); 7: 893-903
80. Zhang, C.; Su, J.; Calkins, D.: Effects of alfentanil on isolated cardiac tissues of the rabbit. *Anesthesia & Analgesia* (1990); 71(3): 268-274

6.2 Verzeichnis der Abbildungen

6.2.1 Verlaufsdiagramme der endokrinen Parameter

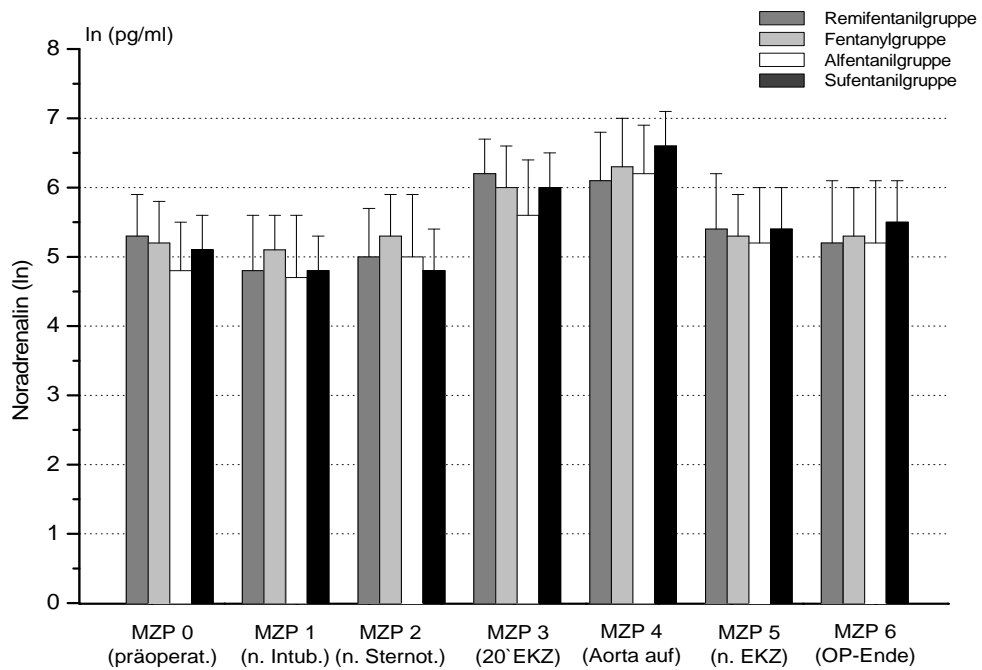
6.2.1.1 Abb. 1: Adrenalin

Verlaufsdiagramm für Adrenalin im Plasma der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0-6. Dargestellt ist der natürliche Logarithmus (ln) vom geometrischen Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



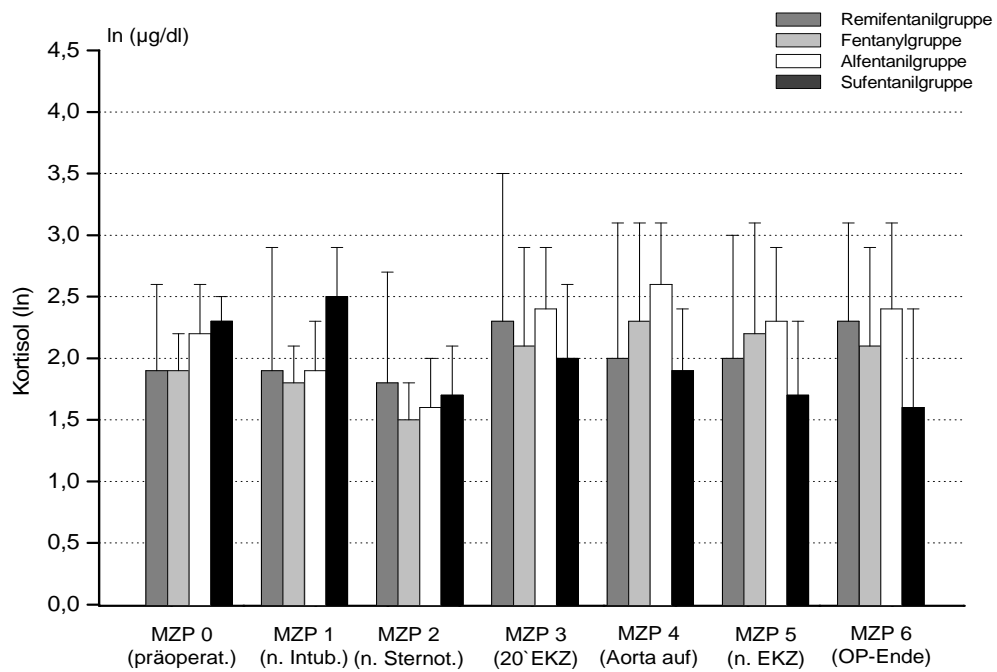
6.2.1.2 Abb. 2: Noradrenalin

Verlaufdiagramm für Noradrenalin im Plasma der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0-6. Dargestellt ist der natürliche Logarithmus (ln) vom geometrischen Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



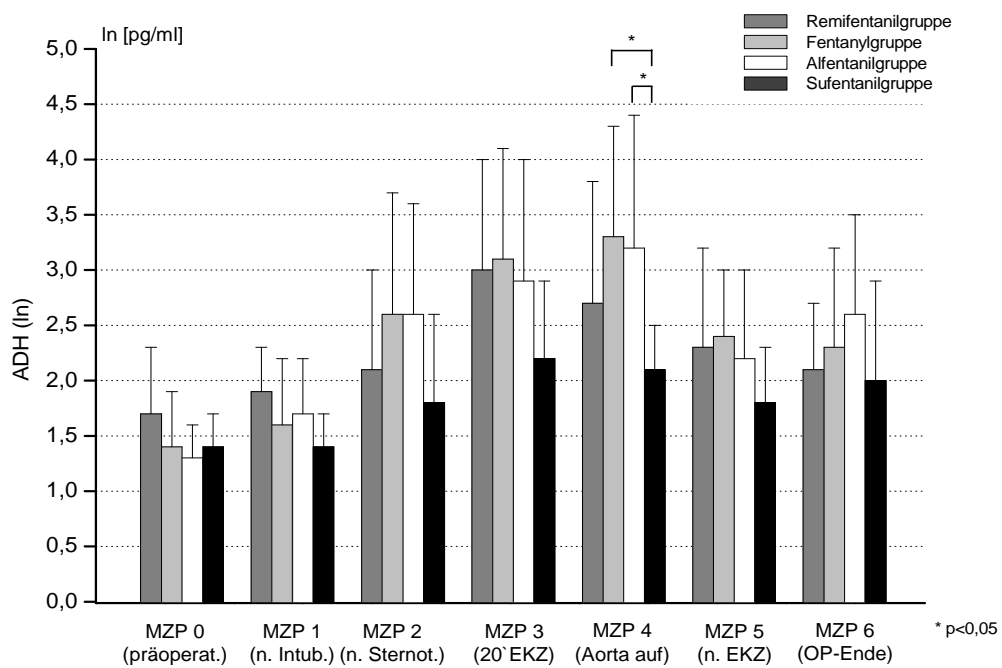
6.2.1.3 Abb. 3: Kortisol

Verlaufdiagramm für Kortisol im Plasma der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0-6. Dargestellt ist der natürliche Logarithmus (ln) vom geometrischen Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



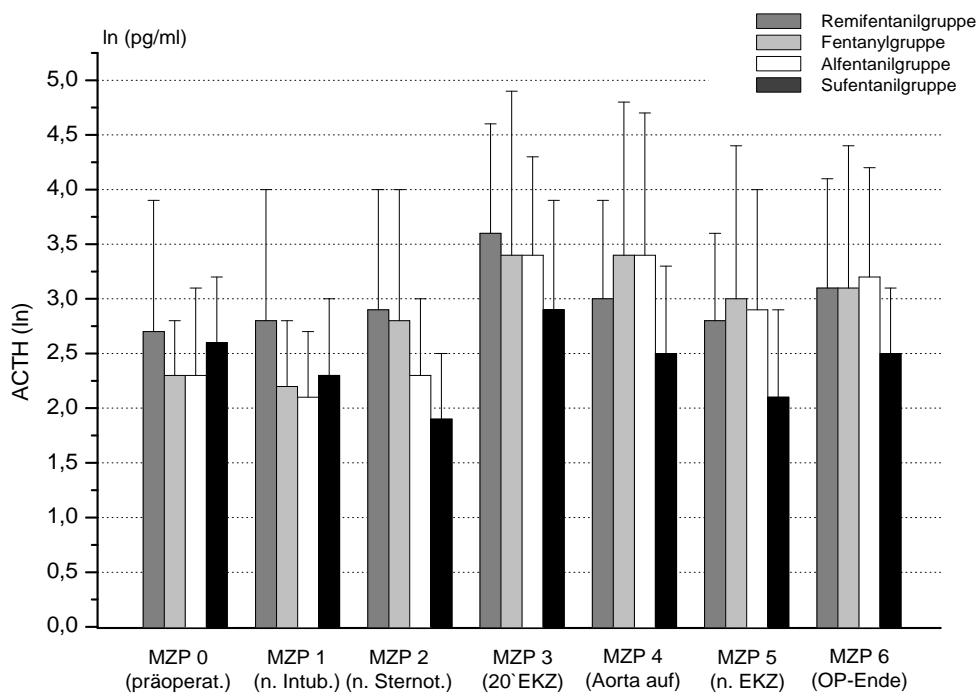
6.2.1.4 Abb. 4: Antidiuretisches Hormon (ADH)

Verlaufdiagramm für ADH im Plasma der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0-6. Dargestellt ist der natürliche Logarithmus (ln) vom geometrischen Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



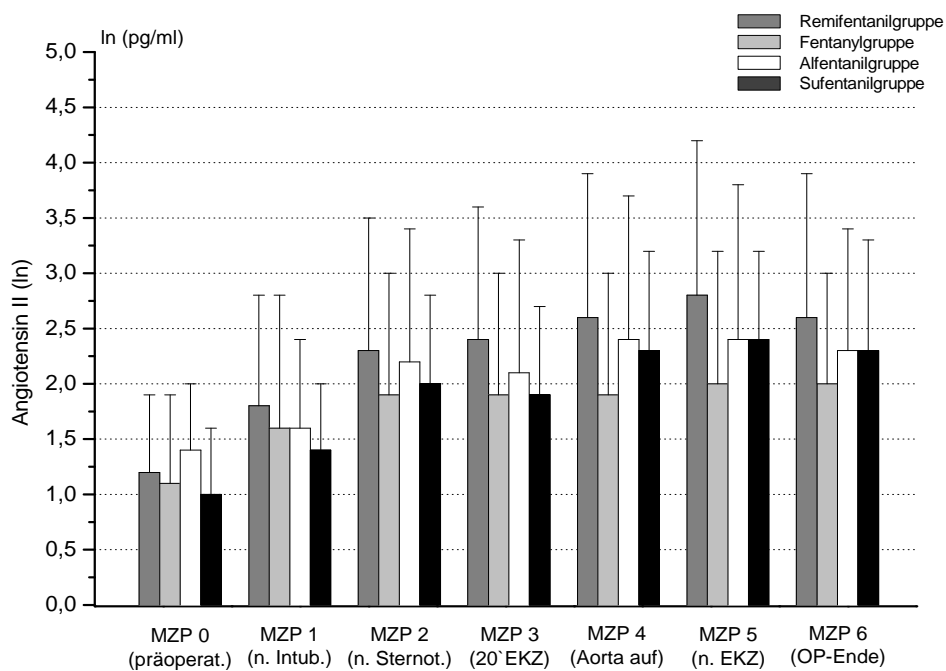
6.2.1.5 Abb. 5: Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)

Verlaufsdigramm für ACTH im Plasma der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0-6. Dargestellt ist der natürliche Logarithmus (ln) vom geometrischen Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



6.2.1.6 Abb. 6: Angiotensin II

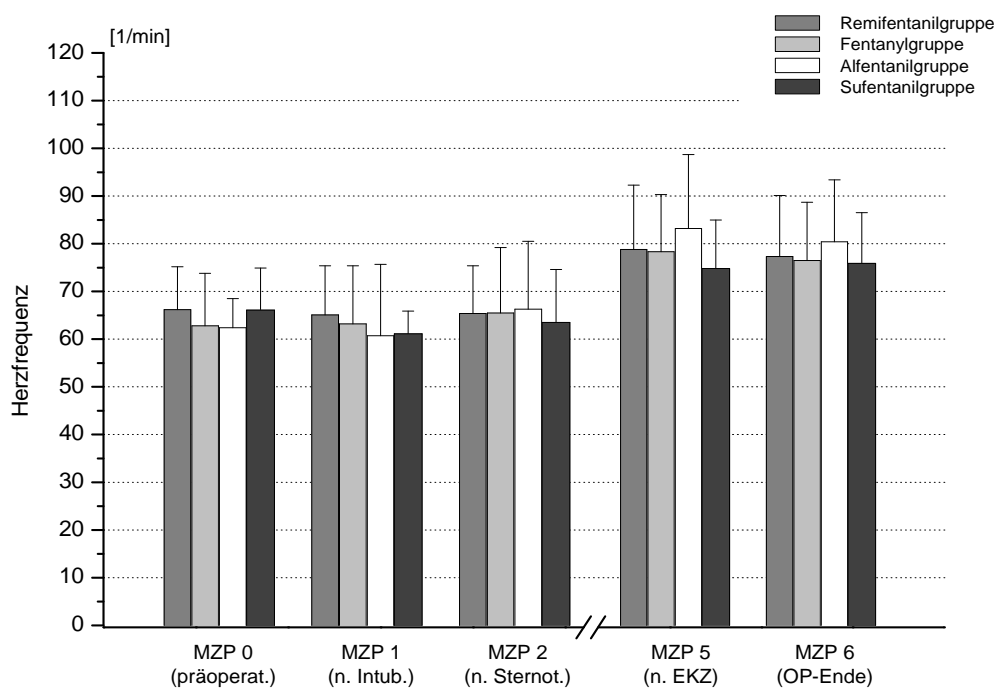
Verlaufdiagramm für Angiotensin II im Plasma der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0-6. Dargestellt ist der natürliche Logarithmus (ln) vom geometrischen Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



6.2.2 Verlaufsdiagramme der hämodynamischen Parameter

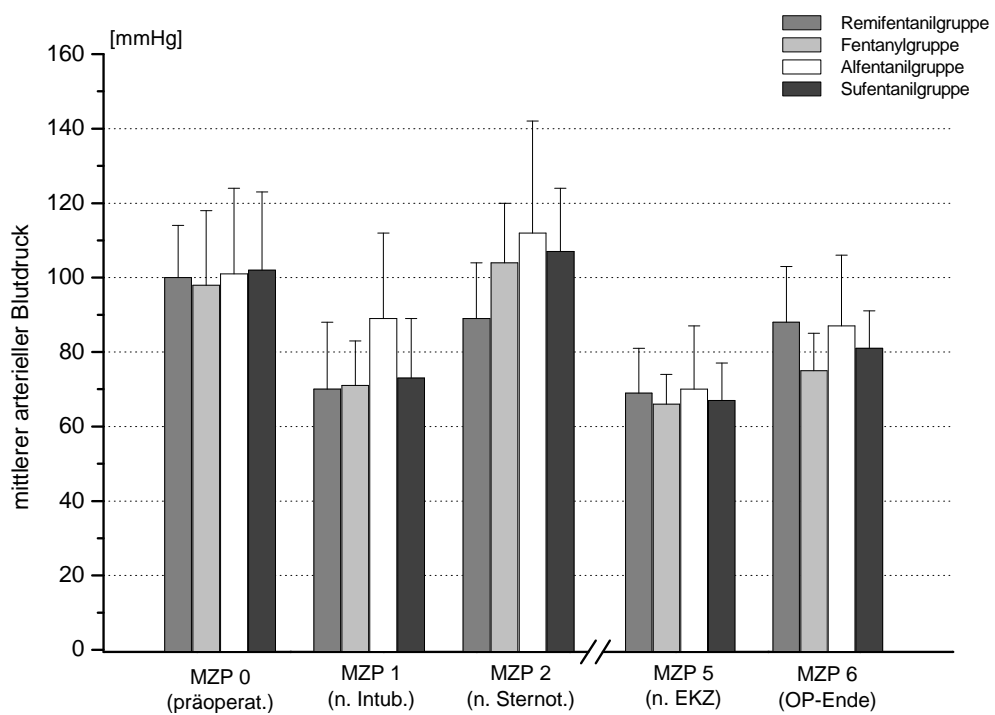
6.2.2.1 Abb. 7: Herzfrequenz

Verlaufsdiagramm für die Herzfrequenz der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



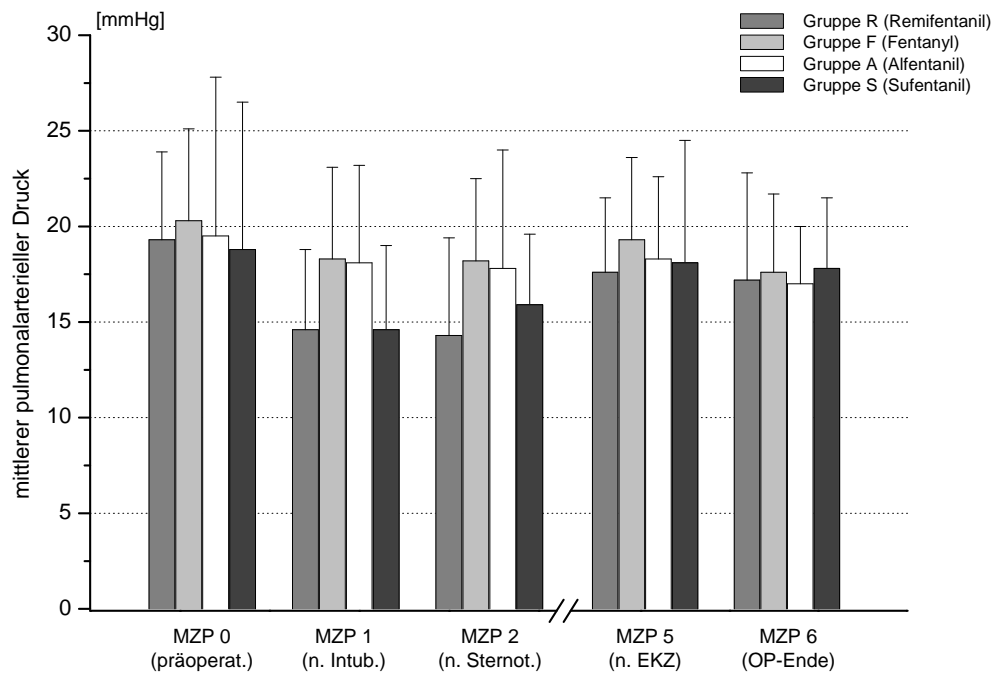
6.2.2.2 Abb. 8: Mittlerer arterieller Blutdruck

Verlaufdiagramm für den mittleren arteriellen Druck (MAP) der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanil- und Sufentanilgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



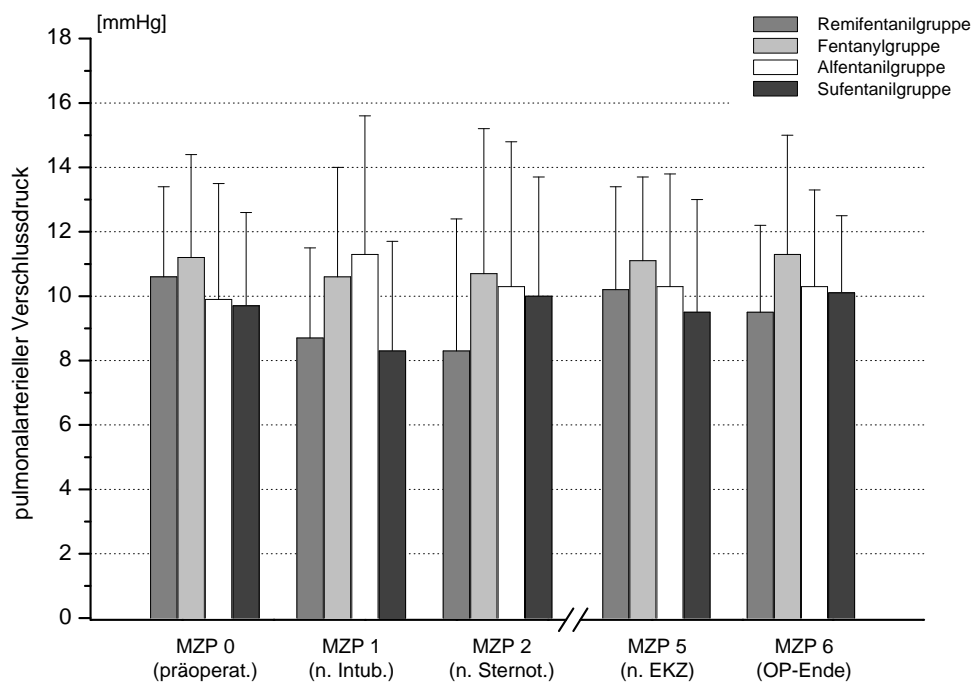
6.2.2.3 Abb. 9: Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck

Verlaufdiagramm für den mittleren pulmonalarteriellen Druck (MPAP) der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanil- und Sufentanilgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6. Während der extrakorporalen Zirkulation (MZP 3 und 4) wurde kein MPAP gemessen. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



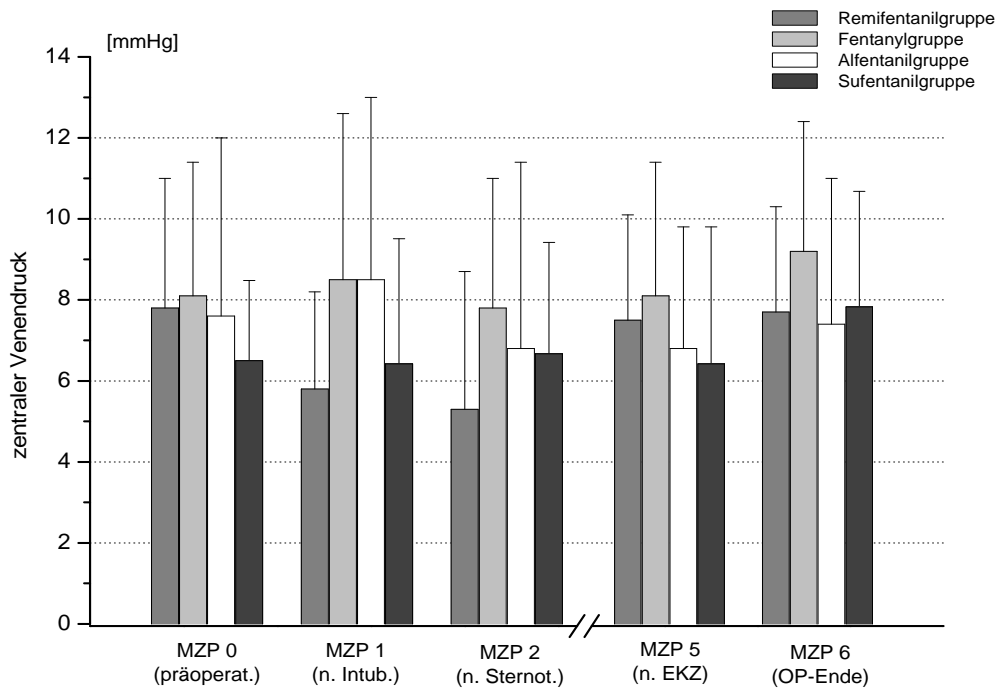
6.2.2.4 Abb.10: Pulmonalarterieller Verschlussdruck

Verlaufdiagramm für den pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PAWP) der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



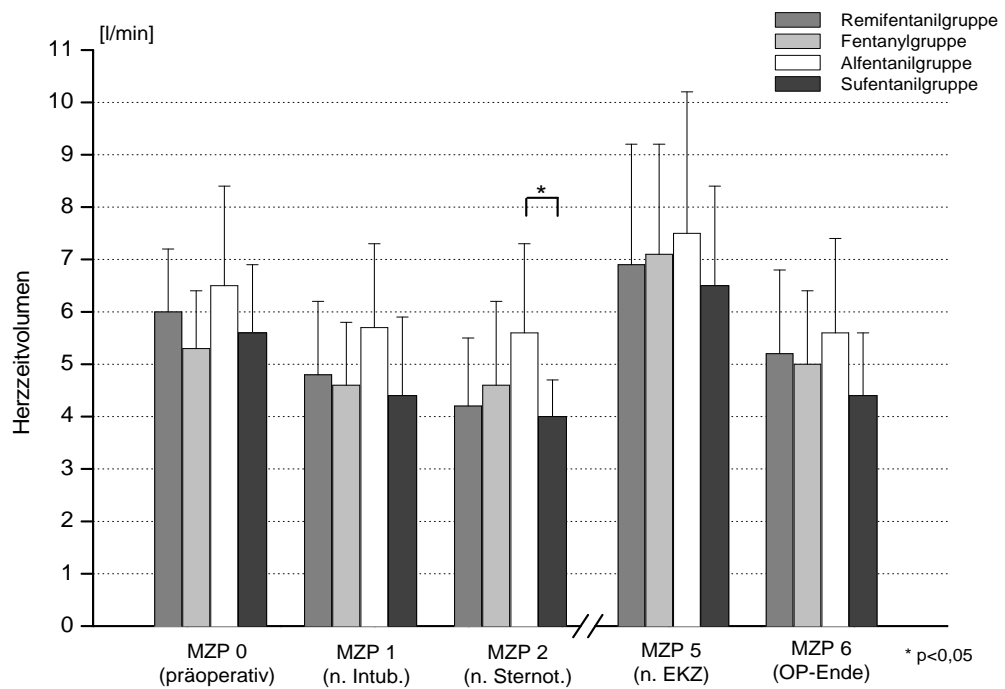
6.2.2.5 Abb. 11: Zentraler Venendruck

Verlaufdiagramm für den zentralen Venendruck (CVP) der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



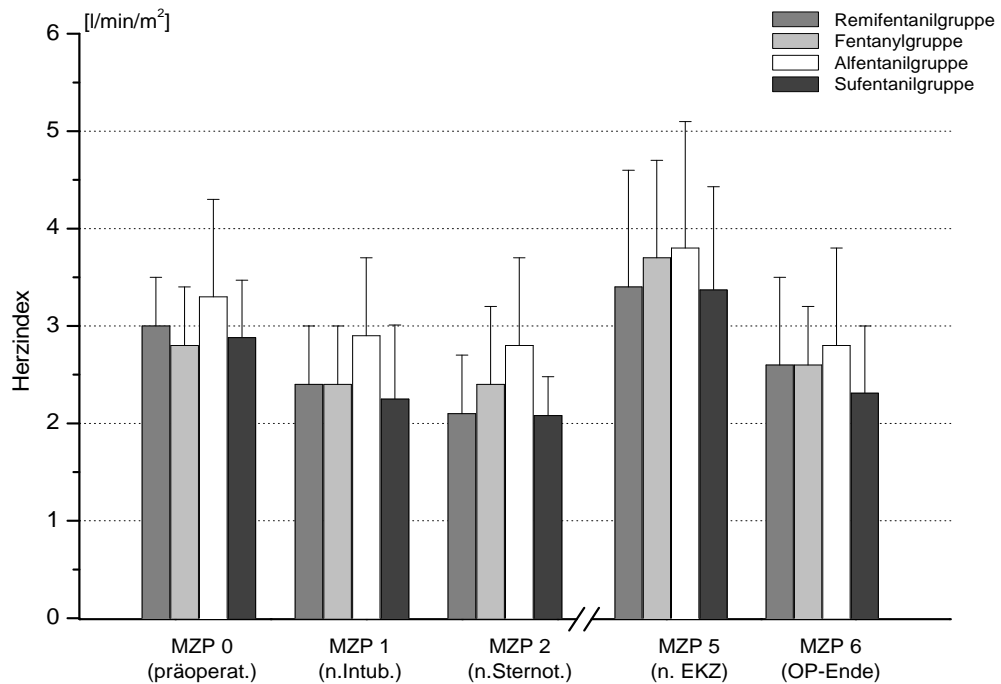
6.2.2.6 Abb. 12: Herzzeitvolumen

Verlaufdiagramm für das Herzzeitvolumen (CO) der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



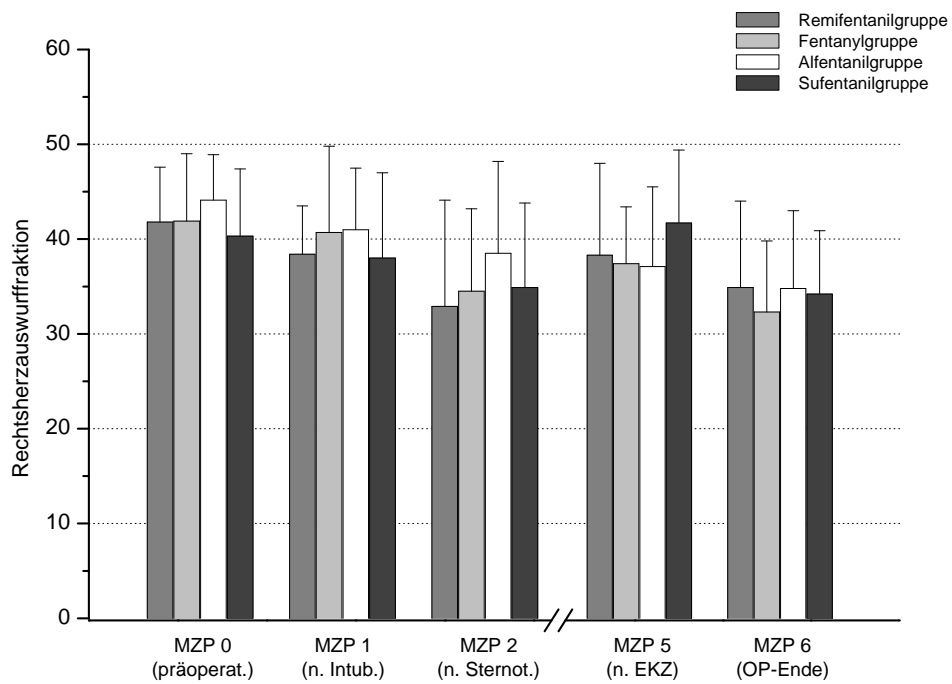
6.2.2.7 Abb. 13: Herzindex

Verlaufdiagramm für den Herzindex (CI) der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



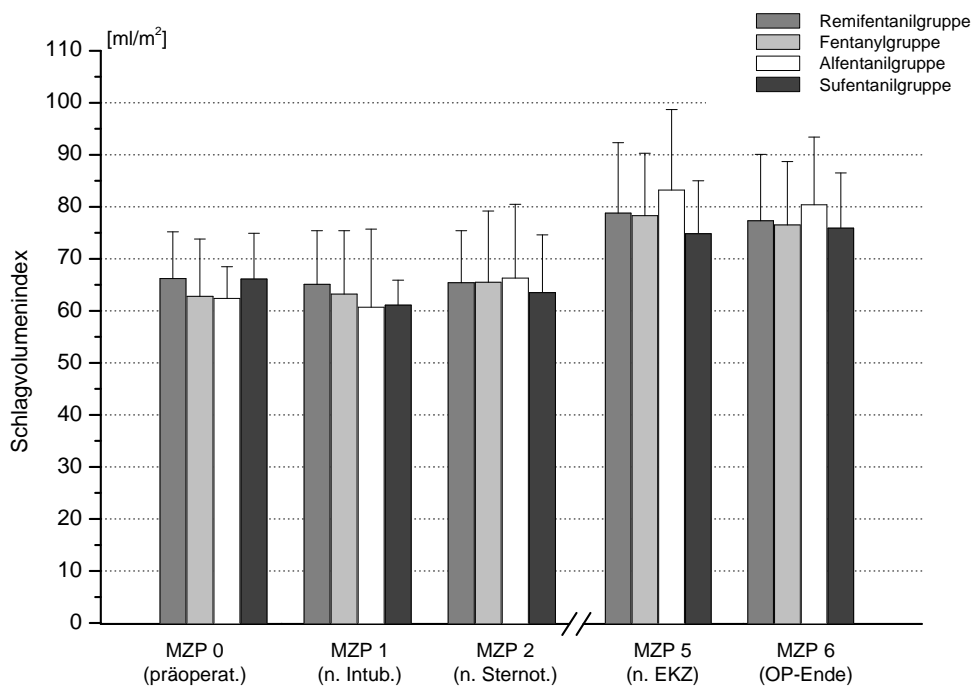
6.2.2.8 Abb. 14: Rechtsherzauswurffraktion

Verlaufdiagramm für die Rechtsherzauswurffraktion (REF) der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



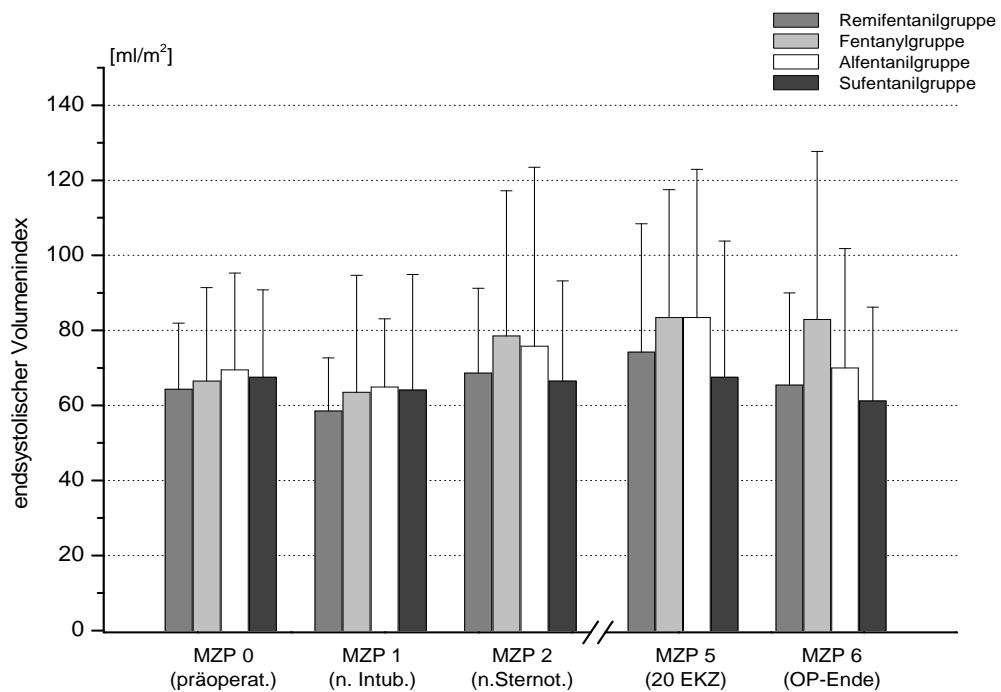
6.2.2.9 Abb. 15: Schlagvolumenindex

Verlaufdiagramm für den Schlagvolumenindex (SVI) der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



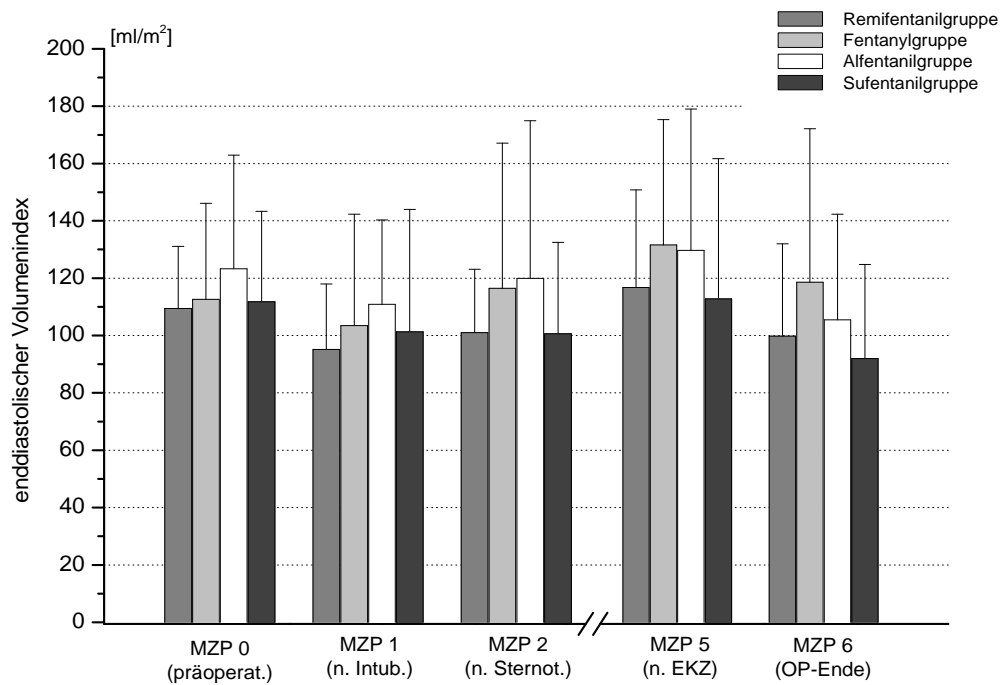
6.2.2.10 Abb. 16: Endsystolischer Volumenindex

Verlaufdiagramm für den enddiastolischen Volumenindex (ESVI) der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



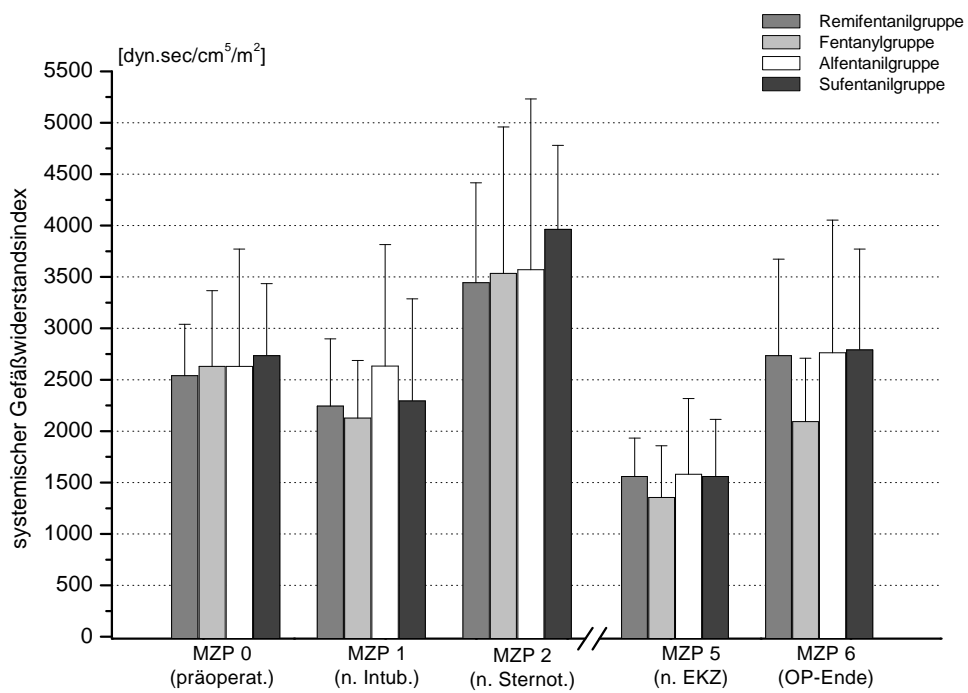
6.2.2.11 Abb. 17: Enddiastolischer Volumenindex

Verlaufsdigramm für den enddiastolischen Volumenindex (EDVI) der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



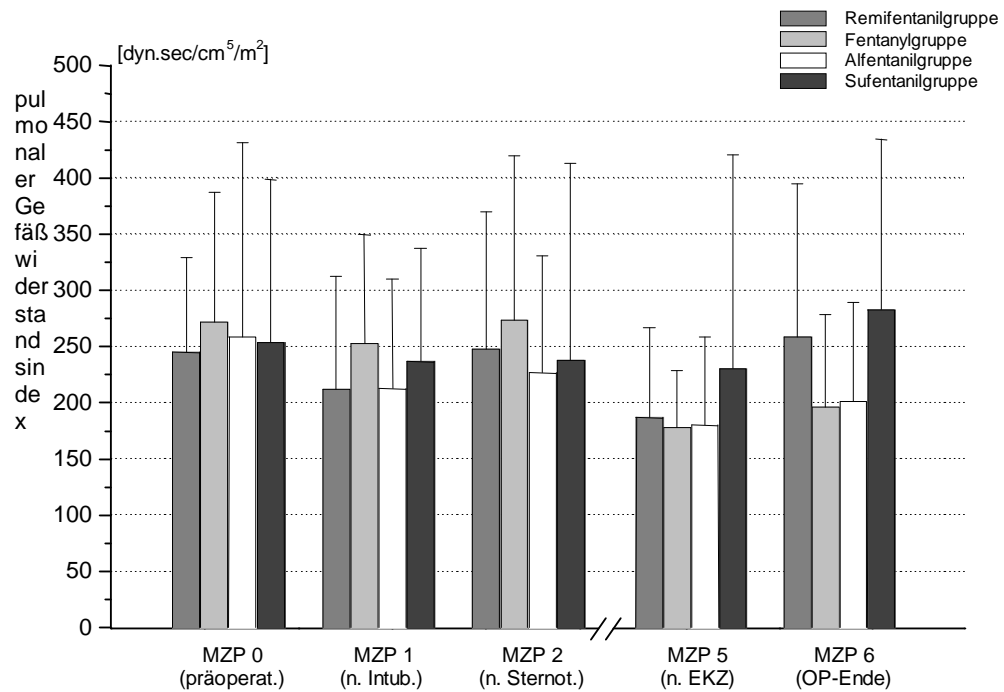
6.2.2.12 Abb. 18: Systemischer Gefäßwiderstandsindex

Verlaufdiagramm für den systemischen Gefäßwiderstandsindex (SVRI) der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



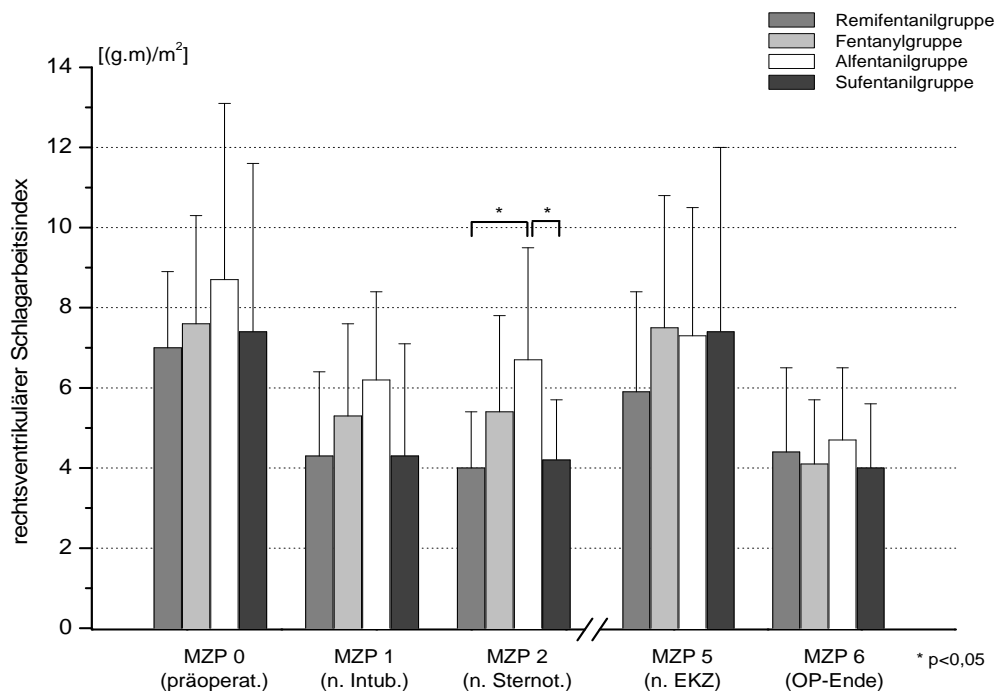
6.2.2.13 Abb. 19: Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex

Verlaufdiagramm für den pulmonalen Gefäßwiderstandsindex (PVRI) der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



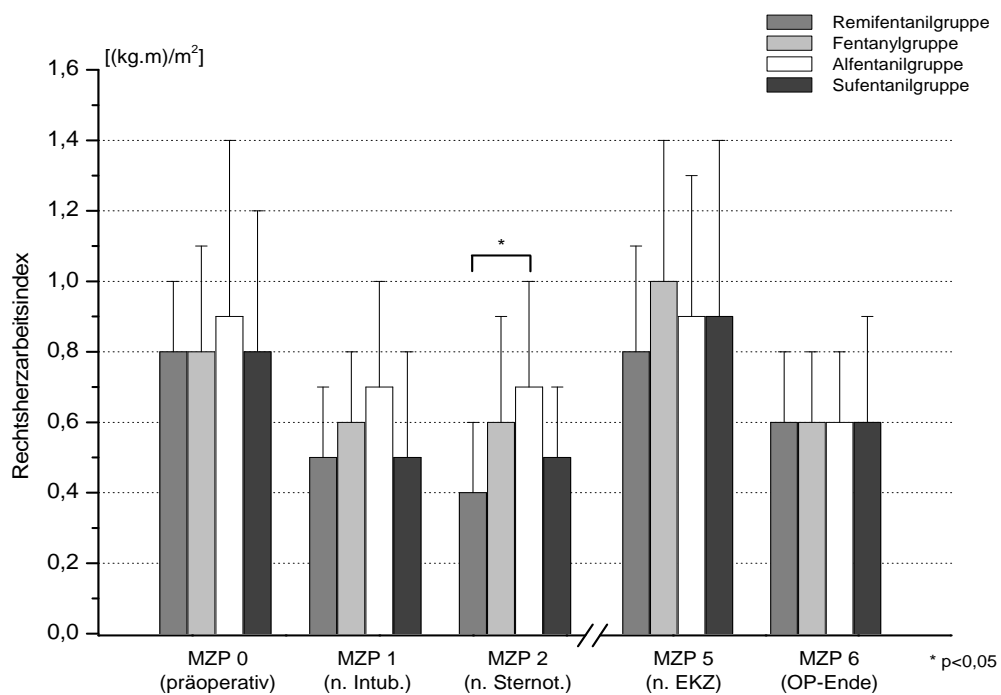
6.2.2.14 Abb. 20: Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex

Verlaufdiagramm für den rechtsventrikulären Schlagarbeitsindex (RVSWI) der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert.



6.2.2.15 Abb. 21: Rechtsherzarbeitsindex

Verlaufdiagramm für den Rechtsherzarbeitsindex (RCWI) der Patienten der Remifentanyl-, Fentanyl-, Alfentanyl- und Sufentanylgruppe zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit einer Signifikanzklammer markiert



6.3 Tabellenverzeichnis

6.3.1 Tabellen der nicht zeitabhängigen Parameter

6.3.1.1 Tabelle der nicht zeitabhängigen Parameter I, Allgemeine deskriptive Daten

Gruppe	R		F		A		S	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
Alter [Jahre]	12	58,3 ± 8,5	12	60,5 ± 10,6	12	59,4 ± 11,8	12	65,2 ± 6,3
Größe [cm]	12	174 ± 7	12	170 ± 9	12	172 ± 5	12	172 ± 9
Gewicht [kg]	12	85 ± 10	12	75 ± 12	12	80 ± 9	12	79 ± 13
HLM-Bilanz [ml]	12	1455 ± 658	12	1308 ± 1001	12	1450 ± 827	12	1420 ± 949
OP-Zeit [min]	12	214 ± 38	12	181 ± 33	12	180 ± 72	12	217 ± 42
Aufwachzeit [min]	12	19 ± 26	12	107 ± 82	12	110 ± 78	12	76 ± 83
Extubationszeit [min]	12	362 ± 143	12	782 ± 224	12	548 ± 171	12	593 ± 201
Intensivliegezeit [d]	12	4,7 ± 6,1	12	3,5 ± 1,6	12	3,3 ± 0,8	12	3,3 ± 0,5
Postoperative Liegezeit [d]	12	13,3 ± 11	12	12,3 ± 3,9	12	10,5 ± 1,9	12	10,5 ± 1,5

Biometrische Patientendaten, Gesamtbilanz der Herz-Lungenmaschine, OP-Zeiten, Aufwachzeiten, Extubationszeiten, Liegezeiten auf der Intensivstation sowie gesamte postoperative Krankenhausliegezeit

MW: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.1.2 Tabelle der nicht zeitabhängigen Parameter II, Medikation

Gruppe	R		F		A		S	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
intraop. Propofol [mg]	12	664 ± 205	12	510 ± 92	12	610 ± 130	12	530 ± 102
Intraop. Propofolboli [mg]	12	90 ± 45	12	70 ± 32	12	114 ± 57	12	78 ± 31
Intraop. Suprarenin [µg]	12	3,0 ± 1,2	12	27,0 ± 91,3	12	24,9 ± 86,3	12	15,8 ± 50,2
Intraop. Arterenol [µg]	12	1,7 ± 5,8	12	5,0 ± 9,8	12	1,3 ± 3,1	12	8,3 ± 15,7
Postop. Propofol [mg]	12	16 ± 17	12	3 ± 9	12	17 ± 30	12	5 ± 10
Postop. Midazolam [mg]	12	0,4 ± 1,4	12	-	12	8,5 ± 28,8	12	-
Postop. Pethidin [mg]	12	51 ± 66	12	26 ± 33	12	22 ± 22	12	55 ± 41
Postop. Piritramid [mg]	12	12 ± 8	12	7 ± 10	12	5 ± 5	12	3 ± 4
Postop. Diclofenac [mg]	12	75 ± 62	12	83 ± 71	12	91 ± 108	12	66 ± 53
Postop. Fentanyl [mg]	12	0,02 ± 0,06	12	-	12	0,04 ± 0,08	12	-
Postop. Buprenorphin [mg]	12	0,2 ± 0,6	12	-	12	0,3 ± 0,6	12	0,2 ± 0,6
Postop. Tramadol [mg]	12	-	12	-	12	8,3 ± 28,9	12	-

Intraoperativer Propofolbedarf sowie intraoperativ als Bolus verabreichtes Propofol, intraoperativer Katecholaminbedarf (Suprarenin und Arterenol), postoperative Sedierung mit Propofol und Midazolam, postoperativer Analgetikabedarf (Pethidin, Piritramid, Diclofenac, Fentanyl, Buprenorphin, Tramadol)

MW: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.2 Tabellen der endokrinen Parameter

6.3.2.1 Tabelle 2.1 Adrenalin im zeitlichen Verlauf

Gruppe	R			F			A			S		
	n	MW	Min - Max	n	MW	Min - Max	n	MW	Min - Max	n	MW	Min - Max
Adr.-0	11	50	1 - 352	12	48	17 - 218	11	33	1 - 147	11	44	1 - 171
Adr.-1	8	15	1 - 1218	9	29	1 - 509	11	30	1 - 249	8	10	1 - 75
Adr.-2	10	18	1 - 146	10	86	1 - 863	12	97	14 - 471	10	24	1 - 1551
Adr.-3	12	114	13 - 297	12	185	61 - 668	12	159	15 - 1080	12	100	28 - 369
Adr.-4	11	56	1 - 1707	12	221	76 - 1369	11	110	1 - 682	12	69	26 - 139
Adr.-5	11	54	1 - 2089	12	139	25 - 1233	12	67	15 - 2295	11	32	1 - 1110
Adr.-6	12	59	19 - 1555	12	134	19 - 1020	11	75	13 - 238	12	57	17 - 294

Adrenalin (Adr) in [pg/ml] zu den Messzeitpunkten 0-6. Es wurden die geometrischen Mittelwerte (MW) sowie der jeweils niedrigste (Min) und der höchste (Max) gemessene Wert angegeben.

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.2.2 Tabelle 2.2 Noradrenalin

Gruppe	R			F			A			S		
	n	MW	Min - Max	n	MW	Min - Max	n	MW	Min - Max	n	MW	Min - Max
Nor-0	12	195	89 - 595	12	177	70 - 402	12	116	37 - 349	12	169	73 - 433
Nor-1	12	122	24 - 429	12	166	76 - 297	12	114	28 - 349	12	121	40 - 319
Nor-2	12	154	71 - 654	12	194	75 - 606	12	147	32 - 655	12	122	45 - 429
Nor-3	12	475	273 - 1204	12	405	105 - 762	12	278	100 - 900	12	388	175 - 1038
Nor-4	12	467	148 - 1626	12	530	88 - 1104	12	486	146 - 1385	12	725	316 - 1475
Nor-5	12	222	56 - 976	12	210	106 - 682	12	188	35 - 809	12	230	101 - 710
Nor-6	12	190	49 - 1169	12	191	35 - 490	11	182	40 - 654	12	247	85 - 577

Noradrenalin (Nor) in [pg/ml] zu den Messzeitpunkten 0-6. Es wurden die geometrischen Mittelwerte (MW) sowie der jeweils niedrigste (Min) und der höchste (Max) gemessene Wert angegeben.

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.2.3 Tabelle 2.3 Kortisol

Gruppe	R			F			A			S		
	n	MW	Min - Max	n	MW	Min - Max	n	MW	Min - Max	n	MW	Min - Max
Kort 0	12	6,8	1,37 - 15,74	12	7	3,9 - 11,9	12	9,1	3,60 - 20,92	12	10	6,19 - 14,16
Kort 1	12	6,6	0,72 - 21,39	12	5,8	3,7 - 11	12	6,9	3,15 - 13,85	12	12,1	4,54 - 17,34
Kort 2	12	6,1	0,71 - 23,49	12	4,5	2,9 - 9,4	12	5,2	2,40 - 10,55	12	5,6	2,62 - 9,95
Kort 3	12	10,1	0,63 - 116,91	12	8,1	1,7 - 21,1	12	11,1	4,80 - 20,90	12	7,7	3,72 - 16,36
Kort 4	12	7,4	0,37 - 20,85	12	10,4	2,1 - 23,6	12	13,1	5,01 - 22,65	12	7	2,62 - 19,82
Kort 5	12	7,3	0,70 - 20,95	12	8,9	1,7 - 24,3	12	10,1	3,79 - 23,90	12	5,7	2,03 - 18,08
Kort 6	12	10,2	2,44 - 50,70	12	8,5	1,9 - 24,6	11	10,6	3,97 - 30,10	12	5,2	1,77 - 16,02

Kortisol (Kort) in [$\mu\text{g}/\text{dl}$] zu den Messzeitpunkten 0-6. Es wurden die geometrischen Mittelwerte (MW) sowie der jeweils niedrigste (Min) und der höchste (Max) gemessene Wert angegeben.

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.2.4 Tabelle 2.4 Antidiuretisches Hormon

Gruppe	R			F			A			S		
	n	MW	Min - Max	n	MW	Min - Max	n	MW	Min - Max	n	MW	Min - Max
ADH 0	12	5,7	3,1 - 35,1	12	4,1	2,5 - 10,1	12	3,5	2,6 - 7,7	12	4,2	2,8 - 8,4
ADH 1	12	6,7	3 - 16	12	5,1	3 - 16,5	12	5,6	2,8 - 19,4	12	4,1	2,5 - 6,6
ADH 2	12	8	3 - 61,1	12	14	2,9 - 112,2	12	13,9	3,2 - 56,4	12	6,3	2,8 - 54,1
ADH 3	12	10,3	4,1 - 116,7	12	23,2	5,5 - 77,9	12	18,5	3,9 - 115,4	12	9,4	2,8 - 40,5
ADH 4	12	14,5	4,6 - 125,8	12	27,5	5 - 118,6	12	24,2	3,3 - 136,4	12	8,1	5,4 - 20,3
ADH 5	12	9,9	3,5 - 109,8	12	11	4,2 - 27,1	12	9,1	2,6 - 36,4	12	6,1	3 - 19,1
ADH 6	12	7,9	2,9 - 18,8	12	10,2	3,5 - 73,1	11	14	3,9 - 114,3	12	7,4	3,1 - 102

Antidiuretisches Hormon (ADH) in [pg/ml] zu den Messzeitpunkten 0-6. Es wurden die geometrischen Mittelwerte (MW) sowie der jeweils niedrigste (Min) und der höchste (Max) gemessene Wert angegeben.

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.2.5 Tabelle 2.5 Adrenocorticotropes Hormon

Gruppe	R			F			A			S		
	n	MW	Min - Max	n	MW	Min - Max	n	MW	Min - Max	n	MW	Min - Max
ACTH 0	12	14,7	2,5 - 316,1	12	9,6	5,1 - 21,3	12	10,2	4,7 - 80,6	12	13	6 - 36,6
ACTH 1	12	16,9	3,8 - 232	11	10	3,2 - 21,2	12	8	3,2 - 41,3	12	10,3	4 - 42,3
ACTH 2	12	17,4	4,5 - 156,3	12	16,1	4,5 - 202,8	12	10,4	4,2 - 36,1	12	6,6	2,6 - 13,8
ACTH 3	12	36,6	4,6 - 129,4	12	30,3	3,3 - 304,5	12	31,5	4,4 - 112,1	12	17,4	4,2 - 70,5
ACTH 4	12	20,3	4,6 - 137,1	12	29,3	3,4 - 236,2	12	30,1	4,3 - 424	12	12	3 - 68,5
ACTH 5	12	16,5	3,8 - 91,4	12	20	2,7 - 196	12	18,9	5,2 - 224,1	12	8,3	2,5 - 43,7
ACTH 6	12	21,8	6,9 - 118,9	12	21,8	2,8 - 261,7	11	45,3	10,1 - 228,4	12	12,2	6 - 39,5

Adrenocorticotropes Hormon (ADH) in [pg/ml] zu den Messzeitpunkten 0-6. Es wurden die geometrischen Mittelwerte (MW) sowie der jeweils niedrigste (Min) und der höchste (Max) gemessene Wert angegeben.

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.2.6 Tabelle 2.6 Angiotensin II

Gruppe	R				F				A				S			
	n	MW	Min	Max	n	MW	Min	Max	n	MW	Min	Max	n	MW	Min	Max
ANG. II 0	11	3,5	1,4	11,3	12	2,9	1,1	25,1	11	4	1,8	12,2	11	2,8	1,4	8,3
ANG. II 1	8	6,1	1,4	40,1	9	5	1,4	67	11	5,1	1,9	26,9	8	4	1,1	8,2
ANG. II 2	10	9,6	1,5	71,1	10	6,4	1,7	73,6	12	5,9	1,6	47,2	10	7,4	1,8	25,4
ANG. II 3	12	11,4	1,7	84,1	12	6,9	1,7	46,2	12	8,2	1,8	87,8	12	6,6	2,4	26,8
ANG. II 4	11	13,2	1,5	65,9	12	6,8	1,8	51,8	11	11,2	2	175	12	9,6	1,7	25,5
ANG. II 5	11	16,2	1,6	86,4	12	7,7	1,8	61	12	11	2,2	121,6	11	10,8	1,6	43,5
ANG. II 6	12	13,9	2,3	79,6	12	7,2	2	48,4	11	10,7	2,9	95,2	12	10,2	1,4	41,5

Angiotensin II (ANG.II) in [pg/ml] zu den Messzeitpunkten 0-6. Es wurden die geometrischen Mittelwerte (MW) sowie der jeweils niedrigste (Min) und der höchste (Max) gemessene Wert angegeben.

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.3 Tabellen der hämodynamischen Parameter

6.3.3.1 Tabelle 3.1 Herzfrequenz

Gruppe	R		F		A		S	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
Hf -0	12	66 ± 9	12	63 ± 11	12	62 ± 6	12	66 ± 9
Hf -1	12	65 ± 10	12	63 ± 12	12	61 ± 15	12	61 ± 5
Hf -2	12	65 ± 10	12	66 ± 14	12	66 ± 14	12	64 ± 11
Hf -5	12	79 ± 14	12	78 ± 12	12	83 ± 16	12	75 ± 10
Hf -6	12	77 ± 13	12	77 ± 12	12	80 ± 13	12	76 ± 11

Herzfrequenz [1/min] zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6.

MW: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.3.2 Tabelle 3.2 Mittlerer arterieller Blutdruck

Gruppe	R		F		A		S	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
MAP -0	12	100 ± 15	12	98 ± 20	12	106 ± 14	12	102 ± 22
MAP -1	12	70 ± 18	12	71 ± 13	12	93 ± 16	12	73 ± 16
MAP -2	12	89 ± 15	12	104 ± 17	12	118 ± 19	12	107 ± 18
MAP -5	12	69 ± 12	12	66 ± 8	12	72 ± 15	12	67 ± 11
MAP -6	12	88 ± 16	12	75 ± 10	12	92 ± 12	12	81 ± 9

Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) in [mmHg] zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6.

MW: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.3.3 Tabelle 3.3 Mittlerer pulmonalarterieller Druck

Gruppe	R		F		A		S	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
MPAP -0	12	19 ± 5	12	20 ± 5	12	20 ± 8	12	19 ± 8
MPAP -1	12	15 ± 4	12	18 ± 5	12	18 ± 5	12	15 ± 4
MPAP -2	12	14 ± 5	12	18 ± 4	12	18 ± 6	12	16 ± 4
MPAP -5	12	18 ± 4	12	19 ± 4	12	18 ± 4	12	18 ± 6
MPAP -6	12	17 ± 6	12	17 ± 4	12	17 ± 3	12	18 ± 4

Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck (MPAP) in [mmHg] zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6.

MW: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.3.4 Tabelle 3.4 Pulmonalarterieller Verschlussdruck

Gruppe	R		F		A		S	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
PAWP -0	12	11 ± 3	12	11 ± 3	12	10 ± 4	12	10 ± 3
PAWP -1	12	9 ± 3	12	11 ± 3	12	11 ± 4	12	8 ± 3
PAWP -2	12	8 ± 4	12	11 ± 5	12	10 ± 5	12	10 ± 4
PAWP -5	12	10 ± 3	12	11 ± 3	12	10 ± 4	12	9 ± 4
PAWP -6	12	10 ± 3	12	11 ± 4	12	10 ± 3	12	10 ± 2

Pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAWP) in [mmHg] zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6.

MW: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.3.5 Tabelle 3.5 Zentraler Venendruck

Gruppe	R		F		A		S	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
CVP -0	12	8 ± 3	12	8 ± 3	12	8 ± 4	12	7 ± 2
CVP -1	12	6 ± 2	12	9 ± 4	12	9 ± 5	12	6 ± 3
CVP -2	12	5 ± 3	12	8 ± 3	12	7 ± 5	12	6 ± 3
CVP -5	12	8 ± 3	12	8 ± 3	12	7 ± 3	12	6 ± 4
CVP -6	12	8 ± 3	12	9 ± 3	12	7 ± 4	12	7 ± 3

Zentraler Venendruck (CVP) in [mmHg] zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6

MW: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.3.6 Tabelle 3.6 Herzzeitvolumen

Gruppe	R		F		A		S	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
CO-0	12	6 ± 1,2	12	5,3 ± 1,1	12	6,5 ± 1,9	12	5,6 ± 1,3
CO-1	12	4,8 ± 1,4	12	4,6 ± 1,2	12	5,7 ± 1,6	12	4,4 ± 1,5
CO-2	12	4,2 ± 1,3	12	4,6 ± 1,6	12	5,6 ± 1,7	12	4,0 ± 0,7
CO-5	12	6,9 ± 2,3	12	7,1 ± 2,1	12	7,5 ± 2,7	12	6,5 ± 1,9
CO-6	12	5,2 ± 1,6	12	5 ± 1,4	12	5,6 ± 1,8	12	4,4 ± 1,2

Herzzeitvolumina (CO) in [l/min] zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6.

MW: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.3.7 Tabelle 3.7 Herzindex

Gruppe	R		F		A		S	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
CI-0	12	3 ± 0,5	12	2,8 ± 0,6	12	3,3 ± 1	12	2,9 ± 0,6
CI-1	12	2,4 ± 0,6	12	2,4 ± 0,6	12	2,9 ± 0,8	12	2,3 ± 0,8
CI-2	12	2,1 ± 0,6	12	2,4 ± 0,8	12	2,8 ± 0,9	12	2,1 ± 0,4
CI-5	12	3,4 ± 1,2	12	3,7 ± 1	12	3,8 ± 1,3	12	3,4 ± 1,1
CI-6	12	2,6 ± 0,9	12	2,6 ± 0,6	12	2,8 ± 1	12	2,3 ± 0,7

Herzindex (CI) in [l/min x m²] zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6.

MW: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.3.8 Tabelle 3.8 Rechtsherzauswurffraktion

Gruppe	R		F		A		S	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
REF-0	12	41,8 ± 5,8	12	41,9 ± 7,1	12	44,1 ± 4,8	12	40,3 ± 7,1
REF-1	12	38,4 ± 5,1	12	40,7 ± 9,1	12	41 ± 6,5	12	38,0 ± 9,0
REF-2	12	32,9 ± 11,2	12	34,5 ± 8,7	12	38,5 ± 9,7	12	34,9 ± 8,9
REF-5	12	38,3 ± 9,7	12	37,4 ± 6	12	37,1 ± 8,4	12	41,7 ± 7,7
REF-6	12	34,9 ± 9,1	12	32,3 ± 7,5	12	34,8 ± 8,2	12	34,2 ± 6,7

Rechtsherzauswurffraktion (REF) in [%] zu den Messzeitpunkten 0, 1, 2, 5 und 6.

MW: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.3.9 Tabelle 3.9 Schlagvolumenindex

Gruppe	R		F		A		S	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
SVI -0	12	66,2 ± 9	12	62,8 ± 11	12	62,4 ± 6,1	12	66,1 ± 8,8
SVI -1	12	65,1 ± 10,3	12	63,2 ± 12,2	12	60,7 ± 15	12	61,1 ± 4,8
SVI -2	12	65,4 ± 10	12	65,5 ± 13,7	12	66,3 ± 14,2	12	63,5 ± 11,1
SVI -5	12	78,8 ± 13,5	12	78,3 ± 12	12	83,2 ± 15,5	12	74,8 ± 10,2
SVI -6	12	77,3 ± 12,8	12	76,5 ± 12,2	12	80,4 ± 13	12	75,9 ± 10,6

Schlagvolumenindex (SVI) in [ml/Schlag x m²] zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6.

MW: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.3.10 Tabelle 3.10 Endsystolischer Volumenindex

Gruppe	R		F		A		S	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
ESVI -0	12	64,3 ± 17,6	12	66,5 ± 24,9	12	69,5 ± 25,8	12	67,5 ± 23,3
ESVI -1	12	58,5 ± 14,2	12	63,5 ± 31,2	12	64,9 ± 18,2	12	64,1 ± 30,8
ESVI -2	12	68,6 ± 22,6	12	78,5 ± 38,7	12	75,8 ± 47,7	12	66,5 ± 26,7
ESVI -5	12	74,2 ± 34,2	12	83,4 ± 34,1	12	83,4 ± 39,5	12	67,5 ± 36,3
ESVI -6	12	65,4 ± 24,6	12	82,9 ± 44,8	12	70 ± 31,8	12	61,2 ± 25

Endsystolischer Volumenindex (ESVI) in [ml/m²] zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6.

MW: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.3.11 Tabelle 3.11 Enddiastolischer Volumenindex

Gruppe	R		F		A		S	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
EDVI -0	12	109,4 ± 21,7	12	112,6 ± 33,5	12	123,3 ± 39,6	12	111,8 ± 31,5
EDVI -1	12	95,2 ± 22,8	12	103,5 ± 38,8	12	110,9 ± 29,4	12	101,3 ± 42,7
EDVI -2	12	101 ± 22,1	12	116,5 ± 50,6	12	119,9 ± 55	12	100,6 ± 31,9
EDVI -5	12	116,8 ± 34	12	131,6 ± 43,7	12	129,7 ± 49,3	12	112,8 ± 48,9
EDVI -6	12	99,8 ± 32,2	12	118,6 ± 53,5	12	105,5 ± 36,8	12	92 ± 32,8

Enddiastolischer Volumenindex (EDVI) in [ml/m²] zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6.

MW: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.3.12 Tabelle 3.12 Systemischer Gefäßwiderstandsindex

Gruppe	R		F		A		S	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
SVRI -0	12	2541 ± 500	12	2629 ± 737,	12	2629 ± 1143	12	2735 ± 699
SVRI -1	12	2244 ± 655	12	2128 ± 562	12	2632 ± 1183	12	2292 ± 994
SVRI -2	12	3444 ± 973	12	3535 ± 1425	12	3572 ± 1660	12	3962 ± 819
SVRI -5	12	1557 ± 375	12	1353 ± 505	12	1580 ± 737	12	1560 ± 554
SVRI -6	12	2735 ± 939	12	2091 ± 618	12	2761 ± 1290	12	2790 ± 981

Systemischer Gefäßwiderstandsindex (SVRI) in [dyn x sec/cm⁵/m²] zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6.

MW: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.3.13 Tabelle 3.13 Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex

Gruppe	R		F		A		S	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
PVRI -0	12	245 ± 85	12	272 ± 115	12	259 ± 172	12	254 ± 145
PVRI -1	12	212 ± 100	12	253 ± 97	12	212 ± 98	12	237 ± 101
PVRI -2	12	248 ± 122	12	274 ± 146	12	227 ± 104	12	238 ± 175
PVRI -5	12	187 ± 81	12	178 ± 51	12	180 ± 79	12	231 ± 190
PVRI -6	12	259 ± 136	12	196 ± 83	12	202 ± 88	12	283 ± 151

Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex (PVRI) in $[\text{dyn} \times \text{sec}/\text{cm}^5/\text{m}^2]$ zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6.

MW: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.3.14 Tabelle 3.14 Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex

Gruppe	R		F		A		S	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
RVSWI -0	12	7 ± 1,9	12	7,6 ± 2,7	12	8,7 ± 4,4	12	7,4 ± 4,2
RVSWI -1	12	4,3 ± 2,1	12	5,3 ± 2,3	12	6,2 ± 2,2	12	4,3 ± 2,8
RVSWI -2	12	4,0 ± 1,4	12	5,4 ± 2,4	12	6,7 ± 2,8	12	4,2 ± 1,5
RVSWI -5	12	5,9 ± 2,5	12	7,5 ± 3,3	12	7,3 ± 3,2	12	7,4 ± 4,6
RVSWI -6	12	4,4 ± 2,1	12	4,1 ± 1,6	12	4,7 ± 1,8	12	4 ± 1,6

Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex (RVSWI) in $[\text{g} \times \text{m}/\text{m}^2/\text{Schlag}]$ zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6.

MW: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.3.3.15 Tabelle 3.15 Rechtsherzarbeitsindex

Gruppe	R		F		A		S	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
RCWI -0	12	0,8 ± 0,2	12	0,8 ± 0,3	12	0,9 ± 0,5	12	0,8 ± 0,4
RCWI -1	12	0,5 ± 0,2	12	0,6 ± 0,2	12	0,7 ± 0,3	12	0,5 ± 0,3
RCWI -2	12	0,4 ± 0,2	12	0,6 ± 0,3	12	0,7 ± 0,3	12	0,5 ± 0,2
RCWI -5	12	0,8 ± 0,3	12	1 ± 0,4	12	0,9 ± 0,4	12	0,9 ± 0,5
RCWI -6	12	0,6 ± 0,2	12	0,6 ± 0,2	12	0,6 ± 0,2	12	0,6 ± 0,3

Rechtsherzarbeitsindex (RCWI) in [kg x m/m²] zu den Messzeitpunkten (MZP) 0, 1, 2, 5 und 6.

MW: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung

R: Remifentanyl, F: Fentanyl, A: Alfentanyl, S: Sufentanyl

6.4 Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
CO	Cardiac output/ Herzzeitvolumen
CI	Cardiac index/Herzzeitvolumenindex
CVP	zentraler Venendruck
EDV	enddiastolisches Volumen
EDVI	enddiastolischer Volumenindex
ESV	endsystolisches Volumen
ESVI	endsystolischer Volumenindex
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MPAP	mittlerer Pulmonalarteriendruck
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
NYHA	New York Heart Association
PCWP	pulmonalarterieller Verschlussdruck
REF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVRI	systemischer Gefäßwiderstandsindex
PVRI	pulmonaler Gefäßwiderstandsindex
RCWI	Rechtsherzarbeitsindex
RVSWI	rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
SD	Standardabweichung

6.5 Summary

The present thesis is a prospective comparison of endocrine stress parameters, circulation and arousal behaviour of patients during and after aorto-coronary bypass surgery. The patients were randomly fitted into 4 groups of different opioid treatments: remifentanyl, fentanyl, alfentanil or sufentanil supplemented with propofol. Into each group we included 12 patients.

In patients treated with fentanyl I measured significantly elevated plasma-adrenalin-concentrations at two different time points during surgery. These enhanced plasma-adrenalin-concentrations correlated strongly with increased ADH-plasma-concentrations towards the end of the aortal ligation. In patients, belonging to the fentanyl treated group, the plasma-adrenalin-concentrations showed the tendency to be highest at all other time points chosen for measurements during surgery. In patients fitted into the remifentanyl treatment group, I measured no increased plasma-concentration of stress hormones, at any chosen time point during the present study.

In terms of circulation and hemodynamic parameters during the pharmacological treatments I observed the most constant mean arterial pressures in patients who received alfentanil. Furthermore these values were significantly different compared to all other treatment groups at three defined different time points during the surgical procedure. Immediately after sternotomy the values of RVSWI, RCWI and of CO, were significantly higher in patients receiving alfentanil, than in patients treated with remifentanyl or sufentanil.

Focusing on the arousal behaviour, I measured a significant faster awakening of patients receiving remifentanyl, compared to patients who underwent surgery when fentanyl or alfentanil was applied. However, there was no difference between the awakening period of patients either treated with remifentanyl or sufentanil. Patients receiving remifentanyl could be significantly earlier extubated than patients from all other treatment groups. This early extubation of remifentanyl treated patients did not result in shorter periods the

patients had to stay on the intensive care unit, or in the total period the patients stayed in hospital.

Consequently an early extubation of patients who undergo cardio-surgery can be achieved when using remifentanyl. Similar suppression of endocrine stress parameters during the surgical procedure was achieved under treatment with remifentanyl or sufentanyl and both drugs were superior to fentanyl or alfentanyl. Although patients who were treated with remifentanyl had often incidences of uncontrolled awakening, this can most probably be attributed to insufficient postoperative analgesia.

To reduce really the period in patients stay on the intensive care unit after early extubation and previous remifentanyl treatment one has to focus on certain points. Organisational and structural changes, on the wards and monitoring units have to be made to be able to care for patients immediately after aorto-coronary bypass surgery.

6.6 Lebenslauf

Name: Anette Pack, geb. Bostel

Geburtsdatum/-ort: 02. Mai 1971 in Wilhelmshaven / Niedersachsen

Anschrift: Schiffenbergstr. 26
35415 Pohlheim / Garbenteich
Tel. : 06404/6404999

Familienstand verheiratet, zwei Kinder

Derzeitig Tätigkeit: Seit 01.01.2000
Assistenzärztin, Klinik für Anaesthesiologie,
Intensivmedizin, Schmerztherapie,
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Hempelmann, Universitätsklinikum
Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen
Seit April 2005 Fachärztin für Anästhesie

Schulbildung:

1977 - 1981 Grundschule in Wilhelmshaven

1981 - 1983 Orientierungsstufe in Wilhelmshaven

1983 - 1990 Cäcilien-gymnasium in Wilhelmshaven
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung:

1990- 1991 Krankenpflegeschule des Reinhard-Nieter-Krankenhauses,
Wilhelmshaven

Hochschulausbildung:

1991 - 1999	Studium der Humanmedizin, Justus–Liebig–Universität, Gießen
1994	Ärztliche Vorprüfung
1995	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1998	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1998 - 1999	PJ Universitätsklinikum Gießen, Wahlfach Anästhesie
1999	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

6.7 Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

6.8 Danksagung

Von der Entwicklung des Themas bis zur Abgabe der fertigen Promotionsarbeit habe ich von vielen Seiten helfende Hände erfahren, denen ich an dieser Stelle meinen Dank ausspreche.

Zunächst danke ich Herrn Professor Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann für die Überlassung des Themas und die engagierte Leitung des Projektes. Seine wertvolle wissenschaftliche Beratung und logistische Ausstattung haben ein Gelingen der Arbeit erst möglich gemacht.

Meinem klinischen Lehrer, Herrn Dr. E. Schindler, Chefarzt der Abteilung Anaesthesiologie und Intensivmedizin in St. Augustin, danke ich für die kompetente Betreuung. Mit seiner Geduld und Sorgfalt, mit der er mich mit den Eigenheiten der Kardioanästhesie vertraut gemacht hat, hat er wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Die engagierte Mitarbeit der MTAs Sabine Meyr, Elsa Elekal und Emely Löffler war beim Aufbereiten der Blutproben unersetzlich, und ihnen gebührt hierfür mein ganz besonderer Dank.

Für die statistische Beratung und Auswertung der Daten danke ich Herrn M. Mogk vom Büro für Statistik in Gießen.

Insbesondere meinem Kollegen und Freund Dr. Matthias Wolff danke ich für die Geduld und die unermüdliche Motivation bei der Begleitung in der schwierigen Phase des "Zusammenschreibens", und der Ausdauer beim Korrekturlesen.

Auch allen anderen Mitarbeitern der Klinik für Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, die durch kleine, aber wichtige Beiträge in vielfältiger Form ein Gelingen dieser Arbeit mit ermöglicht haben, möchte ich an dieser Stelle danken.

Ganz besonderer Dank gilt meinen lieben Kindern für die Geduld und Kraft, die sie mir während der gesamten Arbeit zukommen ließen. Ohne ihre Unterstützung wäre diese Arbeit wohl niemals zu einem Ende gekommen.