

Die endokrine Streßreaktion während minimal invasiver Koronarchirurgie -
ein Vergleich zwischen Totaler Intravenöser Anästhesie (Remifentanyl/Propofol)
und Balancierter Anästhesie (Fentanyl/Isfluran)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Anke Grams
aus Oldenburg i.O.

Gießen 2000

Aus dem Herz- und Kreislaufzentrum Rotenburg an der Fulda
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin
Leiter : PD Dr.med. Dieter Kling
in Rotenburg an der Fulda

Gutachter : PD Dr.Kling

Gutachter : Prof. Dr. Tillmanns

Tag der Disputation : 30.November 2000

Inhalt

1 Einleitung	5
2 Fragestellung.....	7
3 Methodik.....	8
3.1 Patienten	8
3.2 Gruppenbildung	8
3.3 OP-Verfahren: MIDCAB	9
3.4 Untersuchungsablauf, Narkoseführung.....	10
3.4.1 Prämedikation.....	10
3.4.2 Narkoseführung	10
3.4.3 Postoperative Zusatzmedikation.....	12
3.4.4 Schmerztherapie	12
3.5 Meßzeitpunkte, Probengewinnung	13
3.5.1 Meßzeitpunkte	13
3.5.2 Probengewinnung	13
3.6 Messung.....	13
3.6.1 Die Thermodilutionsmethode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens	14
3.6.2 Direkt gemessene Parameter	15
3.6.3 Berechnete Parameter	15
3.7 Labormethodik.....	16
3.7.1 ADH-Analyse	16
3.7.2 ACTH-Analyse	17
3.7.3 Cortisol-Analyse	18
3.7.4 Analyse von Adrenalin und Noradrenalin.....	19
4 Statistik.....	20
5 Ergebnisse.....	21
5. 1 Biometrische Daten, OP-Dauer, Narkosedauer	21
5.1.1 Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche, Geschlechterverteilung	21
5.1.2 Befunde der kardiologischen Voruntersuchung	21
5.1.3 Operationsdauer, Narkosedauer.....	22
5.1.4 Nachbeatmungsdauer	22
5.2 Narkosemittelbedarf, Analgetikabedarf	23
5.2.1 Narkosemittelbedarf in Gruppe 1	23
5.2.2 Narkosemittelbedarf in Gruppe 2	23
5.2.3 Analgetikabedarf in beiden Gruppen	24
5.3 Hämodynamische Parameter	24
5.3.1 Herzfrequenz (HR) (Abb.1).....	24
5.3.2 Systolischer arterieller Druck (SAP) (Abb.2)	26
5.3.3 Diastolischer arterieller Druck (DAP) (Abb.3)	27
5.3.4 Arterieller Mitteldruck (MAP) (Abb.4)	28
5.3.5 Cardiac Index (CI) (Abb.5).....	29
5.3.6 Schlagvolumenindex (SVI) (Abb.6).....	31
5.3.7 Pulmonalarterieller Mitteldruck (PAP) (Abb.7)	31
5.3.8 Pulmonalkapillärer Verschlussdruck ($PCWP$) (Abb.8)	33
5.3.9 Rechter Vorhofdruck (RAP) (Abb.9)	33
5.3.10 Systemischer Gefäßwiderstand (SVR) (Abb.10)	35
5.3.11 Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) (Abb.11)	35

5.4 Katecholamine und Streßhormone.....	36
5.4.1 Adrenalin (ADR) (Abb.12)	36
5.4.2 Nordarenalin (NOR) (Abb.13)	38
5.4.3 Antidiuretisches Hormon (ADH) (Abb.14)	39
5.4.4 Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) (Abb.15).....	41
5.4.5 Cortisol (CORT) (Abb.16)	42
6 Narkoseverfahren	44
6.1 Totale Intravenöse Anästhesie	44
6.1.1 Propofol	44
6.1.1.1 Hämodynamische Wirkungen	45
6.1.2 Remifentanil	47
6.1.2.1 Hämodynamische Wirkungen	49
6.2 Balancierte Anästhesie	49
6.2.1 Fentanyl.....	50
6.2.1.1 Hämodynamische Wirkungen	51
6.2.2 Isofluran	51
6.2.2.1 Hämodynamische Wirkungen	52
6.3 Vecuronium	53
7 Diskussion	55
7.1 Methodenkritik	55
7.1.1 Meßverfahren.....	55
7.1.2 Narkoseführung, Schmerztherapie.....	56
7.2 Die endokrine Streßreaktion in der Anästhesie	57
7.2.1 Die Streßreaktion bei Propofol und Remifentanil	59
7.2.2 Die Streßreaktion bei Fentanyl und Isofluran	60
7.3 Diskussion der eigenen Ergebnisse.....	62
7.3.1 Hämodynamisches Verhalten	62
7.3.2 Nachbeatmungsdauer, Analgetikabedarf	65
7.3.3 Verhalten der Plasmakatecholamine.....	66
7.3.4 Verhalten der Streßhormone.....	69
8 Fazit.....	73
9 Zusammenfassung.....	74
10 Tabellen	77
11 Literatur	82
Lebenslauf	95
Danksagung	96

1 Einleitung

Streß ist ein physiologisches Phänomen und stellt eine komplexe Reaktion des Organismus auf Beeinträchtigung jeglicher Art dar. Die sogenannte Streßantwort, gekennzeichnet durch metabolische, endokrinologische und hämodynamische Veränderungen, dient der Aufrechterhaltung lebenswichtiger Funktionen und der Wiederherstellung der Homöostase.

Im neunzehnten Jahrhundert thematisierte der Naturwissenschaftler Claude Bernard (1813-1873) die Bedeutung der Aufrechterhaltung des „milieu interieur“ durch spezifische Adaptationsvorgänge des Organismus.{2} Walter Cannon (1871-1945) beobachtet Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts die Freisetzung des humoralen Wirkstoffs „Sympathin“ im Zusammenhang mit physischem oder psychischem Streß. Später gelang die Identifizierung dieses Wirkstoffes als Adrenalin und Noradrenalin, den Repräsentanten des sympathoadrenergen Systems in der „Alarm- und Notfallreaktion“.{2} Es existieren unterschiedliche Streßkonzepte. So definiert Hans Selye (1907-1982) Streß als „Allgemeines Adaptationssyndrom“ und unterscheidet dabei drei aufeinanderfolgende Phasen: Alarmreaktion, Phase des Widerstandes, Phase der Erschöpfung. In Abhängigkeit von den auslösenden „Stressoren“ spricht er von „Eu-Streß“ bzw. „Dys-Streß“.{85} James Henry differenziert in seinem dualen Streßkonzept eine akute aktive Phase – gekennzeichnet durch Ausschüttung von Katecholaminen und Antidiuretischem Hormon – und eine Phase der Anpassung an die Streßsituation. Diese zweite Phase ist auf der endokrinen Ebene durch die Aktivierung der Adenohypophysen-Nebennierenrinden-Achse charakterisiert, die insgesamt langsamer reagiert als das sympathoadrenerge System.{2}

Vor dem Hintergrund dieser geschichtlichen Entwicklung ist die Streßreaktion in Verbindung mit Trauma, Operation und intensivmedizinischen Krankheitsbildern immer wieder thematisiert worden.{2, 3, 4, 9, 39, 64, 65, 95, 96} Die Frage nach einer sinnvollen Modulation oder gar Unterdrückung der Streßantwort ist nach wie vor ein aktuelles Problem in der Anästhesie und Intensivmedizin.

Die Streßantwort des Organismus spielt sich auf mehreren Ebenen ab. Auf der neuroendokrinen Ebene reagiert das sympathoadrenerge System mit Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin, die Neurohypophyse mit Freisetzung von Antidiuretischem Hormon (ADH); Interaktionen auf der Adenohypophysen-Nebennierenrinden-Achse bewirken die Freisetzung von Adrenocorticotropen Hormon (ACTH) und Corti-

sol. Hormonelle Veränderungen betreffen außerdem die Glukagon- und Insulin-Sekretion, die Schilddrüsenhormone Thyroxin (T₃), Trijodthyronin (T₄), Thyreotropin Releasing Hormon (TRH), Thyroidea Stimulierendes Hormon (TSH) sowie das Wachstumshormon (HGH). Eine weitere Ebene wird durch immunologische Veränderungen repräsentiert, die sich auf Zytokine wie z. B. Interleukin-I oder Tumornekrosefaktor beziehen. Auch andere Mediatoren wie das Bradykinin scheinen an der Streßantwort beteiligt zu sein. {96} Die Streßreaktion hat typische metabolische Veränderungen zur Folge. Davon betroffen sind neben dem allgemeinen Energiehaushalt der Kohlehydrat-, Protein- und Fettmetabolismus. Glukose, Laktat und freies Glycerin gelten als sogenannte Streßmetabolite. Interaktionen müssen nicht nur zwischen den einzelnen Streßhormonen, sondern auch zwischen Endokrinium und Immunsystem berücksichtigt werden.

Das Ausmaß der perioperativen Streßreaktion ist abhängig vom operativen Eingriff und kann durch das Anästhesieverfahren in unterschiedlicher Weise moduliert werden. Das anästhesiologische Management in der Kardiochirurgie sollte grundsätzlich darauf ausgerichtet sein, Streßreaktionen im Sinne von Tachykardie und Hypertension in der perioperativen Phase zu vermeiden. Patienten mit eingeschränkter kardialer Funktion, Koronarinsuffizienz oder symptomatischen Koronarstenosen können in solchen hämodynamischen Situationen durch ein Mißverhältnis des myokardialen Sauerstoffbedarfs und -angebotes durch Myokardischämien gefährdet sein. Neben dem erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf spielen Katecholamin-induzierte koronare Vasokonstriktion und auch Streßhormon-bedingte Veränderungen des Gerinnungssystems eine Rolle. {16} Es existieren zahlreiche Studien, die sich mit der endokrinen Streßreaktion und deren hämodynamischen Auswirkungen bei kardiochirurgischen Patienten auseinandersetzen. Dabei läßt sich herausstellen, daß zum einen unterschiedliche Narkoseverfahren die Streßantwort entsprechend beeinflussen, und daß andererseits die extrakorporale Zirkulation per se einen Auslöser für die Freisetzung von Katecholaminen und Streßhormonen darstellt. In der vorgelegten Arbeit geht es um koronarchirurgische Eingriffe ohne Einsatz der Herz- Lungen-Maschine, um sogenanntes „minimal invasive direct coronary artery bypass grafting“ und ihren Einfluß auf Streßreaktionen des Organismus unter Berücksichtigung zweier unterschiedlicher Narkoseverfahren.

2 Fragestellung

Das Thema der zugrundeliegenden Studie ist der Vergleich zweier Narkoseverfahren bei minimal invasiven kardiochirurgischen Bypassoperationen in Hinblick auf die endokrine Streßreaktion. Es werden folgende Narkoseverfahren verglichen: Totale Intravenöse Anästhesie mit Remifentanyl/Propofol und eine balancierte Anästhesie mit Fentanyl/Isfluran. Wir gehen der Frage nach, ob die endokrine Streßreaktion durch die beiden Narkoseverfahren in unterschiedlichem Maße beeinflußt wird. Von besonderem Interesse ist dabei die klinische Anwendung des neuartigen ultra-kurzwirksamen Opioids Remifentanyl.

Neben der Analyse der endokrinen Parameter stellt sich außerdem die Frage, inwieweit das Narkoseverfahren Einfluß auf das perioperative Kreislaufverhalten hat. Diese Frage ist vor dem Hintergrund zu sehen, daß bei kardiochirurgischen Patienten in der perioperativen Phase eine stabile Hämodynamik ohne streßinduzierte Tachykardien und Hypertensionen anzustreben ist. Die minimal invasive Operationstechnik ohne Einsatz der Herz-Lungenmaschine stellt spezielle Anforderungen an das anästhesiologische Management. Zur Optimierung der chirurgischen Bedingungen während der Anastomosierung ist es notwendig, die Herzfrequenz auf niedrigem Niveau zu stabilisieren. Tachykardien und Blutdruckspitzen sollten in dieser Phase unbedingt vermieden werden. Ein weiterer Aspekt der vorgelegten Studie ist somit also auch die Frage nach der klinischen Eignung der beiden Narkoseverfahren.

3 Methodik

3.1 Patienten

Das untersuchte Kollektiv umfaßte 30 kardiochirurgische Patienten, die sich im Zeitraum vom 8.4.1997-12.1.1998 am Herz- und Kreislaufzentrum Rotenburg einer elektiven Bypassoperation unterziehen mußten.

Nach schriftlicher Genehmigung durch die lokale Studienkommission wurden die Patienten über Ziel und Inhalt der Studie aufgeklärt. Ihr Einverständnis für die Teilnahme an der Studie und für die Entnahme der notwendigen Blutproben wurde schriftlich fixiert.

In einer prospektiv randomisierten Studie wurden insgesamt 23 männliche und 7 weibliche Patienten untersucht, deren Lebensalter zwischen 33-80 Jahren lag. In jedem Fall lag eine koronare Herzerkrankung vor, die sich als 1 bis 3-Gefäßerkrankung manifestierte. Neun Patienten hatten bereits einen Myokardinfarkt erlitten. An relevanten kardiovaskulären Begleiterkrankungen waren anamnestisch zu erheben: arterieller Hypertonus (n = 18), periphere arterielle Verschlusskrankheit (n = 3), Carotis-Stenosen (n = 4), Diabetes mellitus (n = 4), Hyperlipidämie (n = 16).

Dementsprechend beinhaltete die vorbestehende medikamentöse Therapie Nitrate, β -Blocker, ACE-Hemmer, Calciumantagonisten, Diuretika, Lipidsenker sowie in einzelnen Fällen Herzglycoside, Insulin bzw. orale Antidiabetika. Die Patienten behielten ihre individuelle Medikation bis zum Vorabend der Operation bei.

Als Ausschlußkriterien zur Teilnahme an der Studie galten endokrinologische Vorerkrankungen im Sinne einer Nebennierenrindendysfunktion bzw. einer Hypo- oder Hyperthyreose, die Dauertherapie mit Steroiden, α_2 -Adrenorezeptoragonisten sowie Sympathomimetika. Patienten mit deutlich reduzierter linksventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion < 45 % laut Herzkatheterprotokoll), dekompensierter Nieren- oder Leberinsuffizienz wurden ebenfalls ausgeschlossen.

3.2 Gruppenbildung

Der operative Eingriff wurde in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich der Narkoseart nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen randomisiert:

Gruppe 1: Totale Intravenöse Anästhesie mit Remifentanyl/Propofol

Gruppe 2: Balancierte Anästhesie mit Fentanyl/Isofluran

Den behandelnden Ärzten/innen, Schwestern und Pflegern war die Gruppenzugehörigkeit bekannt.

3.3 OP-Verfahren: MIDCAB

Die Operation erfolgte als sogenanntes „minimal invasive direct coronary artery bypass grafting“ (MIDCAB). Über eine linksseitige antero-laterale Thorakotomie unterhalb der Mamma wurde die linke A. mammaria interna unter Sicht nach cranial freipariert und dann am schlagenden Herzen ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine an den R.interventricularis anterior (RIVA) anastomosiert, in fünf Fällen als sequentieller Bypass an den R. interventricularis anterior und den R. diagonalis.

Diese Operationstechnik am schlagenden Herzen bei linksseitiger Thorakotomie erforderte eine Ein-Lungen-Beatmung, um einerseits die Präparation der cranialen A. mammaria und andererseits die Anastomosierung zu ermöglichen. Eine mechanische Haltevorrichtung (CTS Access MP Stabilizer Set) diente zur Fixierung der unmittelbaren Anastomosierungsstelle am Koronargefäß. Vor Beginn der Anastomosierung wurde der RIVA bzw. Diagonalast durch ein Bändchen angeschlungen und bis zur Beendigung der Naht okkludiert. Zur Optimierung der chirurgischen Bedingungen wurde der linke Ventrikel mit einer Kompresse unterpolstert. Die Patienten befanden sich während des Eingriffs in modifizierter Rückenlage mit Unterpolsterung der linken Schulterpartie. Diese minimal invasive Operationstechnik am schlagenden Herzen erfordert generell eine stabile intraoperative Hämodynamik mit Reduktion der Herzfrequenz und Vermeidung hypertoner Blutdruckwerte, um die Anastomosierung zu erleichtern. {32, 40, 77}

Die Revaskularisation ohne Einsatz der extrakorporalen Zirkulation erfordert in jedem Fall eine lokale Okklusion des Koronargefäßes, was zur Entstehung regionaler Ischämien und konsekutiver Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels führen kann. Die Inzidenz intraoperativer Ischämien kann durch Gabe von β -Blockern, Nitroglyzerin und möglicherweise auch durch sogenanntes „ischemic preconditioning“ positiv beeinflusst werden. {32, 40, 45} Abgesehen von der direkten Gefäßokklusion mit möglicher Ischämieentstehung kann die Herzfunktion bei diesem Operationsverfahren

auch rein mechanisch erheblich kompromittiert werden. Zur Überwachung sind invasive hämodynamisches Monitoring und kontinuierliche ST-Segment-Analyse obligat.

3.4 Untersuchungsablauf, Narkoseführung

3.4.1 Prämedikation

Unter Beibehaltung der häuslichen Medikation erhielten die Patienten am Vorabend der Operation 1-2 mg Flunitrazepam p.o. und, sofern keine Vormedikation mit β -Blockern bestand, zusätzlich 80 mg Sotalol per os. Die Prämedikation am Morgen des Operationstages um 6.00 Uhr bestand aus 7,5 mg Midazolam per os, 5-10 mg Morphin subcutan sowie 80 mg Sotalol per os.

3.4.2 Narkoseführung

Die prämedizierten Patienten trafen 75-90 Minuten nach Prämedikation im Vorbereitungsraum der Anästhesie ein. Dort wurden die notwendigen Zugänge gelegt und das hämodynamische Monitoring installiert.

Ein 5-Kanal-EKG wurde kontinuierlich abgeleitet, wobei jeweils zwei Ableitungen permanent auf dem Monitor (Siemens Sirecust 1280) dargestellt wurden. Zusätzlich wurde intraoperativ eine ST-Segment-Analyse durchgeführt (Ableitung II und V5).

Folgende Zugänge wurden gelegt:

- 14G-Verweilkanüle in eine periphere Unterarmvene
- 18G-Verweilkanüle in die A.radialis
- 8,5F-Schleuse in die V. jugularis interna rechts nach Seldinger-Technik unter Lokalanästhesie (Baxter Intro-Flex RE I650BF85)
- Pulmonalkatheter zur *HZV*-Messung über die liegende venöse Schleuse (Baxter Swan-Ganz Thermodilutionskatheter 7,5 F REF 831F75)

Die invasive Druckmessung erfolgte über Einwegtransducer (Baxter Pressure Monitoring Kit REF T495311 A), die auf Höhe der mittleren Axillarlinie installiert waren.

In Narkose wurde ein Blasendauerkatheter und eine rektale Temperatursonde eingeführt, sowie grundsätzlich eine kontinuierliche Pulsoxymetrie durchgeführt.

Zur Volumensubstitution als Erhaltungs- und Korrekturbedarf wurde Ringerlaktatlösung infundiert. Ausgeprägte Hypovolämien wurden je nach hämodynamischen Parametern mit HydroxyethylstärkeLösung ausgeglichen.

Nach Präoxygenierung wurde die Narkose in beiden Gruppen standardisiert eingeleitet und bedarfsadaptiert unterhalten, wie im folgenden Schema dargestellt:

	Narkoseeinleitung	Narkoseunterhaltung
Gruppe 1	Propofol 1 mg/kgKG Remifentanil 0,005 mg/kgKG Vecuronium 0,1 mg/kgKG	Propofol per inf. 20-100 µg/kg/min Remifentanil per inf.. 0,1-1,0 µg/kg/min Nachrelaxierung mit 2-3 mg Vecuronium
Gruppe 2	Propofol 1 mg/kgKG Fentanyl 0,005 mg/kgKG Vecuronium 0,1 mg/kgKG	Isofluran 0,4-2,5 Vol % Nachrelaxierung mit 2-3 mg Vecuronium

Nach Narkoseeinleitung wurde unter direkter Laryngoskopie ein 7F-Fogartykatheter tracheal eingeführt und nach oraler Intubation mit einem einlumigen Tubus (ID 8,5 bei Frauen, ID 9,0 bei Männern) unter bronchoskopischer Kontrolle im linken Hauptbronchus plaziert. Durch Füllen des Cuffs mit 5-7 ml Luft fungierte dieser Katheter als Bronchusblocker.

Die Patienten wurden volumenkontrolliert mit Sauerstoff/Luftgemisch beatmet (Servo 900C). Das initiale Atemzugvolumen betrug 10 ml/kgKG bei einer Atemfrequenz von 10/Min. Anhand der arteriellen Blutgasanalysen erfolgte die Anpassung der Beatmungsparameter mit dem Ziel der Normokapnie. Ein positiver endexpiratorischer Druck von 5 cm H₂O wurde während der gesamten OP beibehalten. Während der Präparation der linken A.mammaria interna erfolgte auf Signal des Operateurs hin die Umstellung auf Ein-Lungebeatmung, die erst am OP-Ende kurz vor Thoraxverschluß wieder aufgehoben wurde. Während dieser Phase wurde grundsätzlich ein inspiratorischer Sauerstoffgehalt von 100 % gewählt.

Atemgasmonitoring und Pulsoxymetrie erfolgten intraoperativ kontinuierlich. Arterielle Blutgasanalysen (Ciba Corning) wurden zu den definierten Meßzeitpunkten durchgeführt.

Alle Patienten erhielten intraoperativ kontinuierlich Glyceroltrinitrat (Perlinganit[®]) in einer Dosierung von 15 µg/min. Bei ausgeprägter arterieller Hypertension konnte, nach Vertiefung der Narkose, die Nitratdosis erhöht werden. Die kontinuierliche Zufuhr von Katecholaminen galt als Ausschlußkriterium von der Studie. Unmittelbar vor Anschlingen des R.interventrikularis anterior wurde ein Heparinbolus in einer Dosierung von 100 IE/kgKG injiziert. Nach Fertigstellung des Mammaria-grafts wurde mit Protamin in derselben Dosierung antagonisiert.

Die Einschätzung der Narkosetiefe erfolgte nach hämodynamischen und vegetativen Kriterien. Tachycardie, Hypertension, Schwitzen oder Tränenfluß ließen auf unzureichende Narkosetiefe schließen, was durch Dosiserhöhung der Narkotika behandelt wurde.

Zur Steigerung der Diurese erhielten die Patienten Furosemidbolusgaben von 5-20 mg i. v. .

Das Patientenmonitoring wurde vervollständigt durch Kontrolle der Stundendiurese und kontinuierliche rektale Temperaturmessung. Die intraoperative Lagerung erfolgte auf einer Wärmematte, die auf einer Temperatur von 38°C gehalten wurde.

Der Extubationszeitpunkt richtet sich nach Vigilanz, suffizienter Spontanatmung und Körpertemperatur. Ein Teil der Patienten wurde demzufolge unmittelbar postoperativ im OP extubiert, während sich bei anderen eine Nachbeatmungsphase (Servo 900 C oder Dräger Evita) auf der Intensivstation anschloß.

3.4.3 Postoperative Zusatzmedikation

Zur Therapie postoperativer Hypertensionen wurde Glyceroltrinitrat (Perlinganit[®]) und bei Bedarf Urapidil (Ebrantil[®]) verabreicht.

3.4.4 Schmerztherapie

Vor Hautschnitt wurde bei allen Patienten eine Interkostalnervenblockade links in vier Etagen durchgeführt. Die Blockade erfolgte an den Rami ventrales am Angulus costae mit je 5 ml Bupivacain 0,5 % (Carbostesin[®]). Die postoperativen Schmerztherapie erfolgte mit intravenösen Piritramidgaben (Dipidolor[®]) im Bolus von 0,05 mg/kgKG bis subjektive Schmerzfreiheit erreicht war. Bei insuffizienter Analgesie konnte die Intercostalblockade postoperativ wiederholt und bei Bedarf Diclofenac (Voltaren supp.[®]) verabreicht werden.

3.5 Meßzeitpunkte, Probengewinnung

3.5.1 Meßzeitpunkte

Es wurden sechs Meßzeitpunkte (MZP) festgelegt:

MZP 1: vor Narkoseeinleitung 5 Minuten nach Legen der venösen und arteriellen Zugänge

MZP 2: nach bronchoskopischer Plazierung des Fogartykatheters

MZP 3: nach Präparation der A.mammaria interna

MZP 4: fünf Minuten nach Extubation

MZP 5: zwei Stunden nach Extubation

MZP 6: vier Stunden nach Extubation

Zu jedem MZP wurden hämodynamische Parameter erfaßt und Blutproben zur Bestimmung der Plasmakatecholamine bzw. Streßhormone arteriell entnommen.

3.5.2 Probengewinnung

Zur Bestimmung der Plasmakatecholamine und Streßhormone wurde arterielles Blut in eisgekühlte Röhrchen entnommen, die unter Beibehaltung der Kühlkette binnen maximal zwei Stunden in einer Kühlzentrifuge bei 3000 UpM 5 Minuten zentrifugiert wurden. Die Bestimmung von Plasmakatecholaminen, ADH und ACTH erfolgte aus EDTA-Blutproben, die Cortisolbestimmung aus Lithium-Heparin-Blutproben. Das gewonnene Plasma wurde sodann in Eppendorfhütchen abpipettiert und bei -30°C tiefgefroren, bevor die eigentliche Analyse erfolgte.

3.6 Messung

Zur Messung des Herzzeitvolumens wurde ein vierlumiger Thermodilutions-Einschwemmkatheter über die liegende venöse Schleuse in die V. jugularis interna eingeführt und so plaziert, daß das distale Ende in der A.pulmonalis und das proximale Injektionslumen im rechten Vorhof lag. Neben der Druckmessung im rechten Vorhof und in der A.pulmonalis, konnte nach Insufflation von 1,5 ml Luft über die Ballonzuleitung der pulmonalkapilläre Verschußdruck ($PCWP$) bestimmt werden.

3.6.1 Die Thermodilutionsmethode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens

Die Thermodilutionsmethode zur Messung des Herzzeitvolumens basiert auf grundlegenden Untersuchungen von Fegler, der diese Methode 1954 einführte. {28} Die definierte Menge eines Flüssigkeitsbolus (10 ml NaCl 0,9 % oder G5 %), dessen bekannte Temperatur unter der des Körperkerns liegt, führt nach Injektion in den rechten Vorhof zu einer Abkühlung des stromabwärts gerichteten Blutflusses. Ein Thermistor, welcher ca. 4 cm proximal der Spitze des Katheters in der A.pulmonalis positioniert ist, mißt die Abnahme der Bluttemperatur. Die Blutabkühlung führt zu einer Reduktion des Widerstandes und damit zur Entstehung einer Spannungsdifferenz im Thermistor. Diese Spannungsdifferenz läßt sich als Kurve über die Zeit darstellen, die sogenannte Thermodilutionskurve. Das Integral der Fläche unterhalb dieser Kurve wird vom *HZV*-Computer erfaßt und das Herzzeitvolumen nach der Gleichung von Stewart-Hamilton berechnet

$$Q = \frac{V_I (T_B - T_I) K_1 \times K_2}{\int T_B(t) dt}$$

Dabei gilt :

Q = Herzzeitvolumen in Liter pro Minute

V_I = Injektatvolumen

T_B = Bluttemperatur

T_I = Injektattemperatur

K_1 = Dichtefaktor

K_2 = Computerkonstante (empirisch ermittelter Korrekturwert, der Menge und veränderte Temperatur des Injektats sowie spezielle Kathetereigenschaften, wie Totvolumen und thermische Kenndaten des Kathetermaterials berücksichtigt)

Für den Dichtefaktor K_1 gilt, daß die spezifische Wärme (0,87 für Blut, 0,997 für NaCl 0,9 % und 0,965 für G5 %) nahezu konstant bleibt, auch wenn das spezifische Gewicht vom Hämatokrit und der Plasmaproteinkonzentration abhängt

Die Konstante K_2 ist für jedes Computermodell unterschiedlich. Sie beträgt für den hier verwendeten Katheter 0,578.

Die Ermittlung des Herzzeitvolumens erfolgte durch drei aufeinander folgende manuelle Messungen mit jeweils 10 ml kalter physiologischer Kochsalzlösung (Injektattemperatur 7,4-7,8°C) nach dem o. g. Thermodilutionsverfahren. Als Herzzeitvolumen galt der arithmetische Mittelwert dieser Einzelmessungen.

3.6.2 Direkt gemessene Parameter

Es wurden fortlaufend registriert:

- systolischer und diastolischer Blutdruck (SAP , DAP in mmHg)
- rechter Vorhofdruck ($RA\bar{P}$ in mmHg)
- systolischer und diastolischer pulmonalarterieller Druck ($PASP$, $PADP$ in mmHg)
- Herzfrequenz (HR in Schläge/Minute)
- Bluttemperatur via Pulmonalkatheter (T in °C)
- rektale Körpertemperatur via Temperatursonde (Fa. Siemens) (T in °C) intermittierende Messung:
- pulmonalkapillärer Verschlußdruck ($PCW\bar{P}$ in mmHg)
- Herzzeitvolumen (CO in l/Minute)

Zu jedem Meßzeitpunkt erfolgte außerdem eine arterielle Blutgasanalyse, sowie eine Blutentnahme zur Bestimmung von Adrenalin, Noradrenalin, ADH, ACTH und Cortisol.

Mittels Blutgasanalyse (Chiron Diagnostics 865) wurden folgende Werte bestimmt: pO_2 , pCO_2 , pH , HCO_3 , Baseexcess, Hämoglobin, Hämatokrit, Natrium, Kalium, Calcium und Sauerstoffsättigung.

3.6.3 Berechnete Parameter

Folgende Parameter wurden aus den gemessenen Werten berechnet :

$$\text{arterieller Mitteldruck (MAP)} \quad MAP = P_{DAP} + \frac{1}{3} \times (P_{SAP} - P_{DAP}) \text{ mmHg}$$

$$\text{pulmonalarterieller Mitteldruck (PAP)} \quad PAP = P_{PADP} + \frac{1}{3} \times (P_{PASP} - P_{PADP}) \text{ mmHg}$$

$$\text{peripherer Gefäßwiderstand (SVR)} \quad SVR = \frac{MAP - RA\bar{P}}{CO} \times 79,9 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$$

pulmonaler Gefäßwiderstand (*PVR*)
$$PVR = \frac{PAP - PCWP}{CO} \times 79,9 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$$

Cardiac Index (*CI*)
$$CI = \frac{CO}{m^2 \text{ Körperoberfläche}}$$

Schlagvolumen (*SV*)
$$SV = \frac{CO}{HR}$$

Schlagvolumenindex (*SVI*)
$$SVI = \frac{SV}{m^2 \text{ Körperoberfläche}}$$

3.7 Labormethodik

Sämtliche laborchemische Analysen wurden im anästhesiologischen Labor der Medizinischen Hochschule Hannover, Abteilung Anästhesiologie I, von Herrn Prof. Dr. H. A. Adams und Frau Petra Erbe durchgeführt. Die Ergebnisse der Hormonanalysen wurden grundsätzlich durch Einfachbestimmung der Einzelprobe gewonnen. Kontrollbestimmungen wurden bei allen ADH-Ergebnissen durchgeführt, die unterhalb der Nachweisgrenze lagen.

Die Beschreibung der Hormonanalysen basiert auf Angaben in den Laboranleitungen der Herstellerfirmen.

3.7.1 ADH-Analyse

Die Bestimmung des ADH (Antidiuretisches Hormon) erfolgte aus EDTA-Plasma mittels Vasopressin-Radioimmunassay der Firma DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Hersteller Bühlmann Laboratories AG, Allschwill, Schweiz.

Grundlage dieses Radioimmunassays ist die Konkurrenz zwischen dem ADH in den Standards, Kontrollen und Probandenplasmen und dem radioaktiv markierten ADH (Tracer) um die Bindung an spezifische Antikörper. Die nach der Inkubationszeit an den Antikörper gebundenen Komponenten werden durch Fällung mit einem zweiten Antikörper von den freien Komponenten getrennt. Nach der Zentrifugation und dem Absaugen des Überstandes wird die Radioaktivität im Präzipitat gemessen.

Der Standardbereich liegt zwischen 1,25-80 pg/ml. Die analytische Sensitivität beträgt 1,25 pg/ml, die funktionelle Sensitivität 1,30 pg/ml. Als Normalwerte bei gesunden Probanden werden n. n. -6,7 pg/ml angenommen.

In den Daten zur Testcharakteristik wird bei der Präzision (Intra-Assay Varianz) bei einem Mittelwert von 1,67 pg/ml ein Variationskoeffizient von 15,3 % angegeben. Bei einem Mittelwert von 40,12 pg/ml beträgt der angegebene Variationskoeffizient 2,1 %. Der Variationskoeffizient der Inter-Assay Varianz beträgt 20,2 % bei einem Mittelwert von 4,05 pg/ml bzw. 6,5 % bei einem Mittelwert von 13,01 pg/ml. Die Wiederfindungsrate liegt zwischen 91-109 %.

3.7.2 ACTH-Analyse

Die ACTH-Analyse mittels Radioimmunoassay (RIA) erfolgte mit Test-Kits von Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, USA.

ACTH entsteht bei der enzymatischen Spaltung des Präkursor-Moleküls Proopiomelanokortin (POMC), welches Aminosäuresequenzen von ACTH, Pro-ACTH, Lipotropin und β -MSH, Endorphine und Enkephaline enthält.

Untersucht wurden EDTA-Plasmaproben mittels Radioimmunoassay nach folgendem Testprinzip:

Durch Zugabe zweier spezifischer Antikörper, eines monoklonalen und eines polyklonalen, die mit hoher Affinität und Spezifität an die N-terminale bzw. die C-terminale Region des ACTH binden, entsteht ein löslicher Sandwich-Komplex. Der monoklonale Antikörper ist dabei radioaktiv markiert, der polyklonale Antikörper ist an Biotin gekoppelt. Zu diesem Reaktionsgemisch wird eine mit Avidin beschichtete Plastikugel gegeben. Der Sandwich-Komplex wird während dieses Vorgangs über die hochaffine Wechselwirkung zwischen Biotin und Avidin spezifisch und effektiv an die Festphase gebunden. Standards, Kontrollen und Patientenproben werden zusammen mit einer Avidin beschichteten Kugel in einer Lösung inkubiert, die sowohl radioaktiv markierte, als auch mit Biotin gekoppelte Antikörper enthält. Nach Beendigung der Inkubationszeit wird die Kugel gewaschen, um die nicht gebundenen Anteile zu entfernen. Anschließend wird die an die Festphase gebundene Radioaktivität im Gamma-Zähler gemessen. Dabei ist die Radioaktivität der an Avidin gebundenen Sandwich-Komplexe der in der Probe vorhandenen Menge an intaktem ACTH direkt proportional, denn ein Sandwich-Komplex kann nur zusammen mit einem intakten ACTH-Molekül gebildet werden, bei dem sowohl die N-terminale als auch die C-terminale Region vorhanden ist.

Die ACTH-Sekretion unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit maximalen Plasmaspiegeln zwischen 6-8 Uhr. Als Normalbereich, ermittelt an 94 gesunden, nüchternen Probanden zwischen 7-10 Uhr, gelten Werte zwischen 9-52 pg/ml. Die kleinste meßbare Konzentration liegt bei 1,0 pg/ml, die höchste ohne Verdünnung meßbare Konzentration entspricht dem höchsten Standard (Reagenz H der Test-Kits).

Die Präzision (Intra-Assay Varianz) wird bei einem Mittelwert von 35 pg/ml mit einem Variationskoeffizienten von 3,0 %, bei einem Mittelwert von 366 pg/ml mit einem Variationskoeffizienten von 3,2 % angegeben. Sie wurde ermittelt durch mehrfache Bestimmung von zwei Kontrollseren (n = 20). Die Reproduzierbarkeit (Inter-Assay Varianz) ist gekennzeichnet durch einen Variationskoeffizienten von 7,8 % bei einem Mittelwert von 36 pg/ml und durch einen Variationskoeffizienten von 6,8 % bei einem Mittelwert von 358 pg/ml.

Die errechnete Sensitivität des ACTH-Radioimmunoassay ergibt einen Wert von 1,0 pg/ml. Die Wiederfindungsrate beträgt 89-109 %.

3.7.3 Cortisol-Analyse

Die Bestimmung der Cortisol-Werte erfolgte mittels „Coat-A-Count“-Festphasen Radioimmunoassay (RIA) der Firma DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim.

Das Plasma wurde aus Lithium-Heparin antikoagulierten Blutproben gewonnen.

Cortisol wird von der Nebennierenrinde gebildet, wobei die Sekretion durch hypothalamische ACTH-Ausschüttung gesteuert wird. Es existiert eine zirkadiane Rhythmik mit Maximalspiegeln zwischen 5-8 Uhr.

Bei dem verwendeten Radioimmunoassay handelt es sich um einen kompetitiven Festphasen-RIA, wobei radioaktiv markiertes Cortisol und das Cortisol des Patientenserums um die Bindung an spezifische Cortisol-Antikörper konkurrieren. Diese Antikörper sind auf die Innenwandung von Polypropylenröhrchen aufgebracht, die mit dem zu untersuchenden Serum inkubiert werden. Sobald die vorgeschriebene Inkubationszeit abgelaufen ist, wird durch einfaches Abgießen oder Absaugen der Flüssigkeit eine Trennung der Antikörper-gebundenen Fraktion aus dem Röhrchen erreicht. Anschließend erfolgt die Messung der Röhrchen im Gamma Counter. Dabei nimmt die gemessene Zählrate mit steigender Cortisolkonzentration ab.

Als Normalbereich (am Vormittag) gelten Serumwerte von 5-25 µg/dl, die analytische Sensitivität liegt bei 0,2 µg/dl. Die Präzision (Intra-Assay Varianz) wird bei Mittelwerten zwischen 3,1 bis 34,0 µg/dl mit Variationskoeffizienten von 3,0 % bis 5,1 % angegeben. Die Reproduzierbarkeit (Inter-Assay Varianz) ergibt Variationskoeffizienten zwischen 4,0 % bis 6,4 % bei Mittelwerten zwischen 3,3 µg/dl und 36,0 µg/dl.

3.7.4 Analyse von Adrenalin und Noradrenalin

Adrenalin und Noradrenalin wurden aus EDTA-Blutproben ermittelt. Die Bestimmung erfolgte durch „Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie mit elektrochemischer Detektion (High Pressure Liquid Chromatography, Electrochemical Detection; HPLC/ECD)“ der Firma Merck/Recipe, München „ClinRep“.

Zur Trennung der Katecholamine wurde eine durch eine Vorsäule geschützte Säule „RESOLVE[®]-C 18 Radial Pak[®]“ für Umkehrphasen-Chromatographie der Firma RECIPE benutzt. Die Auswertung des Chromatogramms erfolgte nach der Peak-Höhen-Relation.

Als Normalbereiche wacher, unprämedizierter Patienten gelten für Adrenalin 30-85 pg/ml und für Noradrenalin 185-275 pg/ml. Die untere Nachweisgrenze beträgt 3-4 pg/ml, die Wiederfindungsrate beträgt 70-90 %. Der Intra-Assay Variationskoeffizient bei Bestimmung aus gepooltem Plasma wird mit 5 % für Noradrenalin bzw. 7,2 % für Adrenalin angegeben. {1}

4 Statistik

Die Daten wurden mit Excel Vers. 97 erfaßt und mit SPSS für Windows Vers. 6.1.3 am Institut für medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen (Leiter: Prof. Dr. J. Dudeck/Statistik) ausgewertet.

Die Daten wurden – getrennt nach Behandlungsgruppe – mit Hilfe von Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Median dargestellt; dabei konnte für die hämodynamischen Parameter Normalverteilung vorausgesetzt werden, während die Streßhormone aufgrund ihrer linksgipfligen Verteilung logarithmisch transformiert wurden. Zur beschreibenden Auswertung der Streßhormone dienten die geometrischen Mittelwerte (Md). Sämtliche hämodynamischen Parameter wurden als arithmetische Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichung (s) angegeben.

Die beiden Gruppen wurden bezüglich ihrer Ausgangsdaten mit Hilfe des t-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Unterschiede im Verlauf der hämodynamischen Parameter und der Streßhormone wurden mit Hilfe der 2-faktoriellen Varianzanalyse mit Meßwertwiederholungen auf einen Faktor beurteilt. {15} Hier galt die HO-Hypothese, daß weder die eingesetzten Medikamente (Faktor A), noch der Zeitfaktor (Faktor B) – einen Einfluß auf die Variablen hatten. Die HO-Hypothese konnte dann abgelehnt werden, wenn die errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art „p“ kleiner als die vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha < 0,05$ war. Ein Einfluß der jeweiligen Faktoren durfte mit der errechneten Irrtumswahrscheinlichkeit dann angenommen werden, wenn sie kleiner war als $\alpha \leq 0,05$.

Graphiken und Tabellen wurden mit Excel Vers. 97 erstellt.

5 Ergebnisse

5. 1 Biometrische Daten, OP-Dauer, Narkosedauer

5.1.1 Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche, Geschlechterverteilung

Gruppe 1 (Remifentanyl/Propofol) umfaßte 9 männliche und 6 weibliche,

Gruppe 2 (Fentanyl /Isofluran) 14 männliche Patienten und eine weibliche Patientin.

Die Analyse mit dem Chi-Quadrat-Test ergab bezüglich der Geschlechterverteilung einen signifikanten Gruppenunterschied ($p = 0,031$).

Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten betrug 61 bzw. 64 Jahre und war in beiden Gruppen vergleichbar ($p = 0,900$). Statistisch signifikante Differenzen betrafen die Körperoberfläche ($p = 0,030$), wobei die Patienten der Gruppe 2 insgesamt größer und schwerer waren. Die biometrischen Daten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Alter, Körpergröße, Gewicht und Körperoberfläche der untersuchten Patientengruppen

	Gruppe 1	Gruppe 2	p
Alter (Jahre)	61,5 ± 10,80	64,5 ± 13,00	p = 0,90
Körpergröße (cm)	168,6 ± 6,62	176,5 ± 10,74	p = 0,02
Gewicht (kg)	78,4 ± 6,34	84,3 ± 11,52	p = 0,09
Körperoberfläche (m ²)	1,88 ± 0,99	2,01 ± 0,19	p = 0,03

Mittelwert ± Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$)

5.1.2 Befunde der kardiologischen Voruntersuchung

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) laut präoperativem Herzkatheterprotokoll lag bei 9 Patienten der Gruppe 1, sowie bei 13 Patienten der Gruppe 2 vor. Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Gruppenunterschied. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion der untersuchten Patientengruppen

	Gruppe 1	Gruppe 2	p
LVEF (%)	64,3 ± 13,90	66,54 ± 12,92	p = 0,71

Mittelwert ± Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$)

5.1.3 Operationsdauer, Narkosedauer

Die Operationsdauer war definiert als Zeitspanne vom Hautschnitt bis zur Beendigung der Hautnaht. Als Narkosedauer galt die Zeitspanne von der Injektion des Narkosedikamente bis zum Ende der Narkosemittelzufuhr. Die Operationsdauer betrug im Mittel zwischen 65 bis 76 Minuten, die Narkosedauer bewegte sich zwischen 100 und 109 Minuten. Hinsichtlich dieser beiden Parameter ergaben sich bei den untersuchten Patientenkollektiven keine signifikanten Unterschiede. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse dargestellt:

Tabelle 3: Operationsdauer und Narkosedauer der untersuchten Gruppen

	Gruppe 1	Gruppe 2	p
OP-Dauer (Min)	65,3 ± 10,66	76,3 ± 20,82	p = 0,08
Narkosedauer (Min)	109,1 ± 16,73	100,4 ± 22,54	p = 0,24

Mittelwert ± Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$)

Zwei Patienten der Gruppe 1 (Remifentanyl/Propofol) und drei Patienten der Gruppe 2 (Fentanyl/Isofluran) wurden mit einem sequentiellen Bypass auf den R.interventricularis anterior und den R.diagonalis versorgt.

5.1.4 Nachbeatmungsdauer

Der Vergleich der Nachbeatmungsdauer zwischen beiden Gruppen ergab statistisch keinen signifikanten Unterschied, wie die Ergebnisse in Tabelle 4 zeigen:

Tabelle 4: Nachbeatmungsdauer in beiden Gruppen

	Gruppe 1	Gruppe 2	p
Nachbeatmungsdauer (Min)	44,2 ± 90,46	66,7 ± 67,72	p = 0,45

Mittelwert ± Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$)

5.2 Narkosemittelbedarf, Analgetikabedarf

5.2.1 Narkosemittelbedarf in Gruppe 1

Die Patienten der Gruppe 1 erhielten eine Totale Intravenöse Anästhesie mit Remifentanyl und Propofol. Die Narkoseeinleitung erfolgte standardisiert mit Bolusgaben von Remifentanyl 0,005 mg/kgKG und Propofol 1 mg/kgKG bei langsamer Injektion über eine Minute. Nach Schlafinduktion wurde mit Vecuronium in einer Dosierung von 0,1 mg/kgKG relaxiert. Sofort daran anschließend wurden die Narkotika kontinuierlich über Perfusor zugeführt. Zum Meßzeitpunkt 2 betrug die mittlere Remifentanyldosierung 0,18 µg/kgKG/min (Minimum 0,1 µg/kgKG/min, Maximum 0,5 µg/kgKG/min). Die mittlere Propofoldosierung betrug 25,3 µg/kgKG/min (Minimum 20 µg/kgKG/min, Maximum 50 µg/kgKG/min). Zum Meßzeitpunkt 3 ergab sich bei der Remifentanyldosierung ein Mittelwert von 0,4 µg/kgKG/min (Minimum 0,2 µg/kgKG/min, Maximum 1,0 µg/kgKG/min). Beim Propofol lag die applizierte Menge im Mittel bei 29 µg/kgKG/min (Minimum 20 µg/kgKG/min, Maximum 50 µg/kgKG/min). Die Patienten erhielten bei OP-Beginn 2-3 mg Vecuronium zur Nachrelaxierung.

5.2.2 Narkosemittelbedarf in Gruppe 2

In Gruppe 2 erfolgte die Narkoseeinleitung mit Fentanylgaben von 0,005 mg/kgKG und Propofol in einer Dosierung von 1 mg/kgKG bei langsamer Injektion über eine Minute. Als Relaxans wurde ebenfalls Vecuronium mit 0,1 mg/kgKG verwendet. Die Narkose wurde anschließend mit Isofluran in einem Luft/Sauerstoffgemisch unterhalten. Zum Meßzeitpunkt 2 betrug die mittlere Isoflurandosierung 1,0 Vol % (Minimum 0,4 Vol %, Maximum 2 Vol %). Zum Meßzeitpunkt 3 lag die Dosis im Mittel bei 1,0 Vol % (Minimum 0,6 Vol %, Maximum 1,5 Vol %).

Zur Nachrelaxierung wurden bei OP-Beginn 2-3 mg Vecuronium verabreicht.

5.2.3 Analgetikabedarf in beiden Gruppen

Zur postoperativen Analgesie erhielten die Patienten intravenöse Piritramidbolusgaben à 0,05 mg/kgKG, bis subjektive Schmerzfreiheit erreicht war. Bis zum Meßzeitpunkt 6 lag der mittlere Piritramidbedarf mit 14 mg in der Gruppe 1 höher als in der Gruppe 2 mit 10 mg. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,033$). Der Piritramidbedarf wies in beiden Gruppen eine große Streubreite auf und variierte in Gruppe 1 zwischen 4,0 bis 23,0 mg bzw. zwischen 3,0 bis 19,0 mg in Gruppe 2. Fünf Patienten der Gruppe 1 erhielten innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine zusätzliche Interkostalblockade; in der zweiten Patientengruppe handelte es sich um einen Patienten.

5.3 Hämodynamische Parameter

Die Analyse der gemessenen und errechneten hämodynamischen Werte ergab in beiden Gruppen ähnliche Verläufe ohne statistischen Nachweis einer Wechselwirkung zwischen Gruppen- und Zeiteffekt. Veränderungen der einzelnen Parameter im zeitlichen Verlauf sind somit unabhängig von der Zugehörigkeit zu einer Untersuchungsgruppe, d. h. sie sind unabhängig von dem angewandten Narkoseverfahren. Bei der Darstellung der Graphiken wurde aus Gründen der Übersicht auf die Wiedergabe der Standardabweichungen verzichtet.

5.3.1 Herzfrequenz (*HR*) (Abb.1)

Der Verlauf der Herzfrequenz war in beiden Untersuchungsgruppen nahezu parallel, wie die Abb.1 zeigt. Dementsprechend ließen sich zu keinem Meßzeitpunkt signifikante Unterschiede nachweisen ($p = 0,690$).

Präoperativ betrug die Herzfrequenz 65/min (Gr1) bzw. 62/min (Gr2), fiel dann nach Narkoseeinleitung zum MZP 2 im Mittel um 20 % ab bis auf 53/min (Gr1) bzw. 51/min (Gr2), wobei ein maximaler Frequenzabfall bis 37/min beobachtet wurde. Tachykardien traten zu diesem Zeitpunkt nicht auf. Die Frequenzanstiege gingen maximal bis 75/min (Gr1) und 65/min (Gr2). Auch intraoperativ zum MZP 3 blieb ein bradykarder Herzrhythmus bestehen (53/min in beiden Gruppen). Nach Extubation zum MZP 4 stieg die Herzfrequenz bis maximal 80/min bzw. 76/min an. Im weiteren postoperativen Verlauf blieb die Frequenz auf diesem Niveau (65/min bzw. 63/min zum MZP 5) und bewegte sich zum letzten Meßzeitpunkt schließlich in beiden Gruppen im Bereich zwi-

schen 70-80/min. Im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten entsprach das einem Frequenzanstieg um 12 % (Gr1) bzw. 24 % (Gr2). In Einzelfällen wurden zu diesem Zeitpunkt Frequenzspitzen bis 105/min bzw. 109/min beobachtet. Bei statistisch nachweisbarem Zeiteffekt ($p = 0,000$) innerhalb der Gruppen ließ sich keine Interaktion zwischen diesem Zeitfaktor und dem Gruppenfaktor nachweisen ($p = 0,760$).

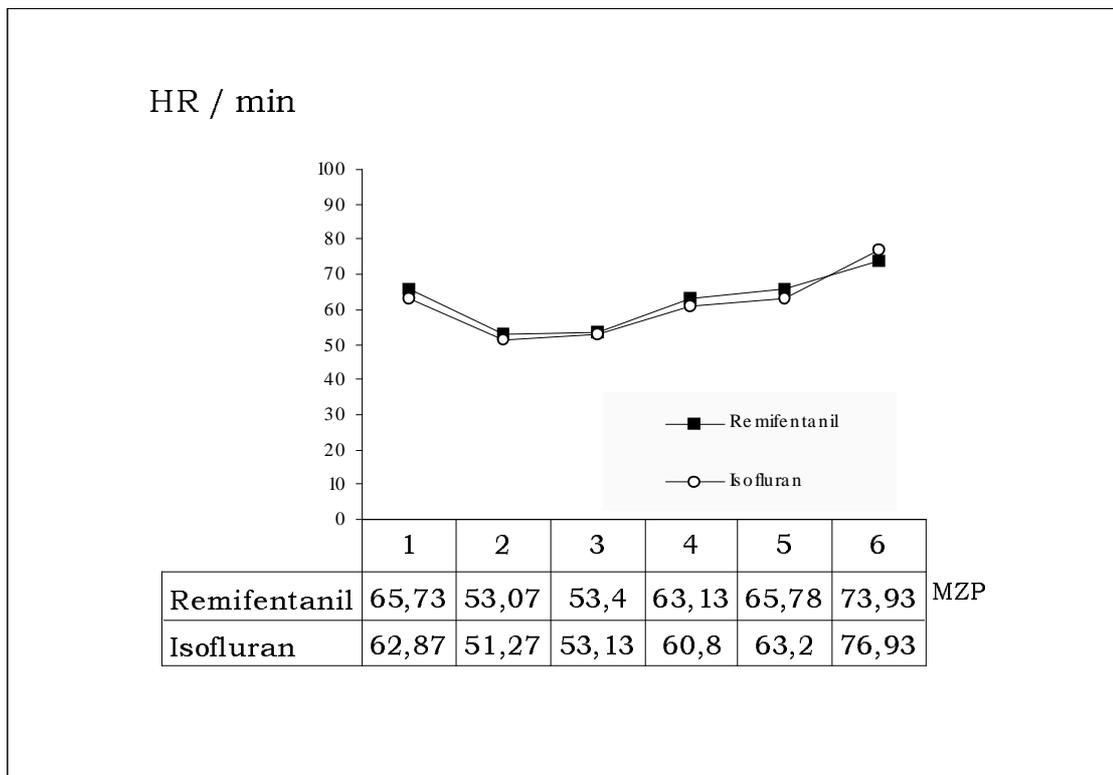


Abb.1 Herzfrequenz (HR) \bar{x}

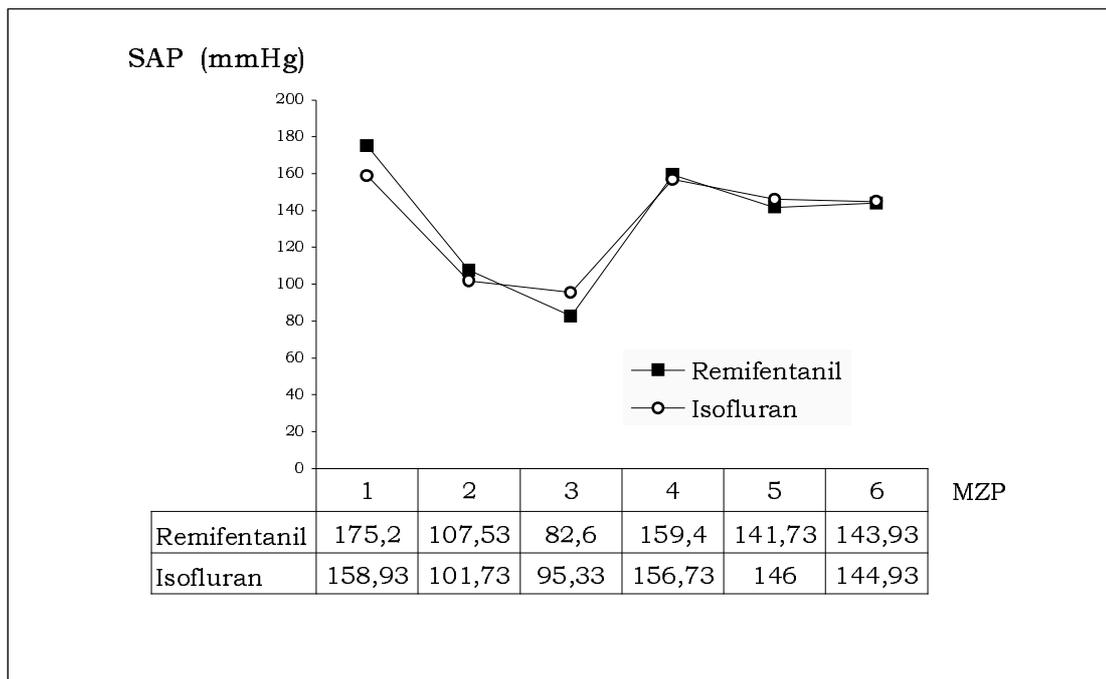


Abb.2 Systolischer arterieller Druck (SAP) \bar{x}

5.3.2 Systolischer arterieller Druck (SAP) (Abb.2)

Beim Verlauf der systolischen Blutdruckwerte war in beiden Gruppen zu den Meßzeitpunkten 2 und 3 ein deutlicher Blutdruckabfall ersichtlich. Die mittleren Ausgangswerte betragen 175 mmHg (Gr1) bzw. 159 mmHg (Gr2) und fielen nach Narkoseeinleitung deutlich ab bis 108 mmHg (Gr1) bzw. 102 mmHg (Gr2), was einer Reduktion um 39 % bzw. 36 % entsprach. Intraoperativ zum dritten Meßzeitpunkt kam es zu einer weiteren Abnahme des systolischen Drucks, der in der Remifentanyl-Gruppe stärker ausgeprägt war als in der Isofluran-Gruppe, jedoch keine statistische Signifikanz zeigte. Die Mittelwerte von 82 mmHg (Gr1) und 95 mmHg (Gr2) entsprachen im Vergleich zum Ausgangsniveau einer Blutdruckreduktion um 64 % bzw. 40 %. Im Verlauf des gesamten Beobachtungszeitraums erreichten die systolischen Blutdruckwerte zum dritten Meßzeitpunkt Tiefstwerte. In Einzelfällen sank der Druck bis 50 mmHg und 54 mmHg ab. Nach Extubation zum vierten Meßzeitpunkt stieg der Blutdruck in Gruppe 2 bis auf Ausgangsniveau wieder an, in Gruppe 1 lag er unterhalb des präoperativen Wertes (159 mmHg). Hypertensionen wurden in beiden Gruppen beobachtet mit maximalen Druckspitzen von 217 mmHg (Gr1) bzw. 200 mmHg (Gr2). Im weiteren Verlauf, d. h. zu den Meßzeitpunkten 5 und 6 stellte sich anhand des Kurvenverlaufs ein mode-

rater Blutdruckabfall dar, wobei sich die absoluten Werte in beiden Gruppen kaum unterschieden. Am Ende des Beobachtungszeitraumes lagen die Blutdruckwerte in Gruppe 1 18 % unterhalb des Ausgangsniveaus, in Gruppe 2 betrug die Differenz im Mittel 10 %.

Die Druckveränderungen waren im zeitlichen Verlauf statistisch signifikant ($p = 0,000$), signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich ließen sich nicht nachweisen ($p = 0,830$). Ebenso wenig war eine Wechselwirkung zwischen Zeit- und Gruppenfaktor nachweisbar ($p = 0,130$).

5.3.3 Diastolischer arterieller Druck (*DAP*) (Abb.3)

Innerhalb des gesamten Beobachtungsintervalls unterlag der diastolische Druck signifikanten Veränderungen im zeitlichen Verlauf ($p = 0,000$), wobei diese Veränderungen sich zwischen den Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden ($p = 0,150$).

Ausgehend von 83 bzw. 78 mmHg, war zu den Meßzeitpunkten zwei und drei ein deutlicher Druckabfall in beiden Gruppen erkennbar. Die niedrigsten Werte im gesamten Verlauf lagen intraoperativ zum dritten Meßzeitpunkt bei 47 mmHg in der Remifentanyl-Gruppe bzw. 55 mmHg in der Isofluran-Gruppe. In Relation zum Ausgangsniveau entsprach das einem Druckabfall um 44 % in Gruppe 1 und 30 % in Gruppe 2. Bei jeweils einem Patienten jeder Gruppe war ein minimaler diastolischer Druck von 28 mmHg zu beobachten. Zum vierten Meßzeitpunkt war in beiden Gruppen ein Druckanstieg erkennbar, wobei die Werte sich dem Ausgangsniveau wieder annäherten. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes fielen die Druckwerte leicht ab, erreichten zum letzten Meßzeitpunkt 69 bzw. 71 mmHg und lagen damit unterhalb des Ausgangsniveaus. Eine Wechselwirkung zwischen Gruppen- und Zeitfaktor konnte nicht postuliert werden ($p = 0,090$).

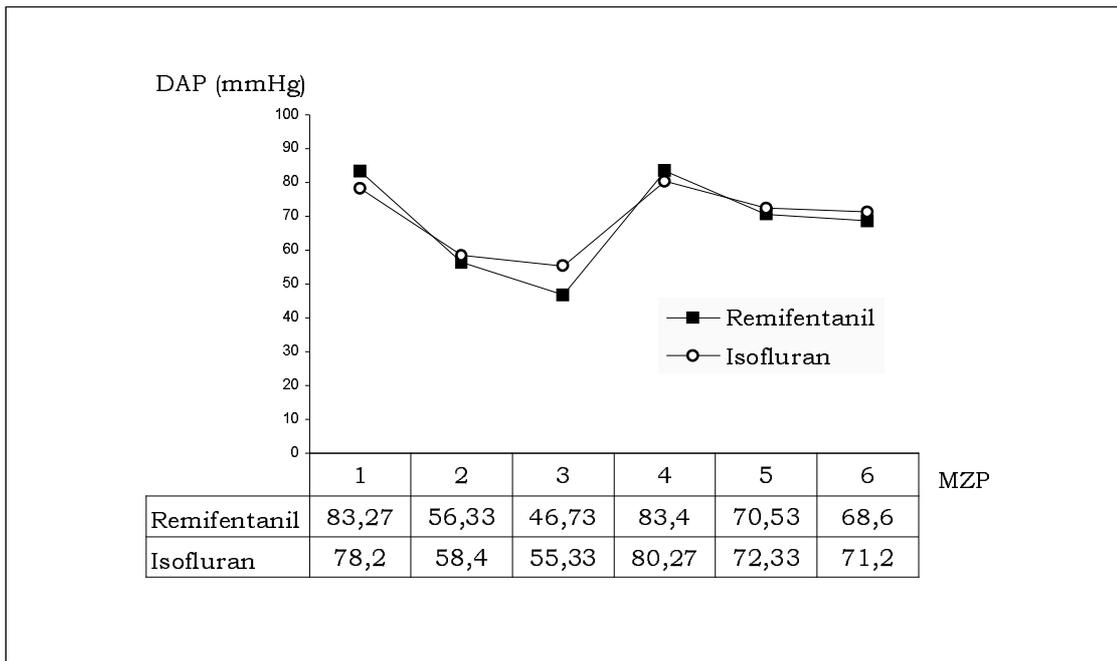


Abb.3 Diastolischer arterieller Druck (DAP) \bar{x}

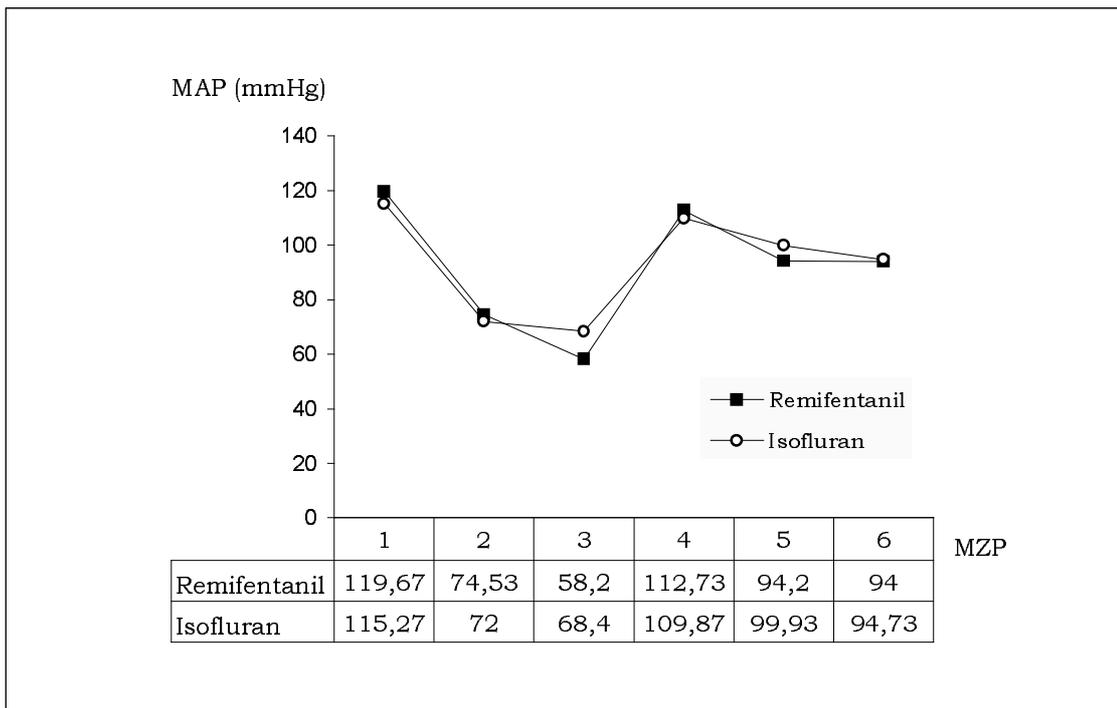


Abb.4 Mittlerer arterieller Druck (MAP) \bar{x}

5.3.4 Arterieller Mitteldruck (MAP) (Abb.4)

Entsprechend den Verläufen von systolischem und diastolischem arteriellem Druck unterlag auch der MAP statistisch signifikanten Veränderungen im zeitlichen Verlauf

($p = 0,000$) ohne Nachweis eines Gruppeneffekts ($p = 0,760$) oder einer Wechselwirkung beider Faktoren ($p = 0,480$). In der Abbildung 4 ist der Kurvenverlauf beider Gruppen dargestellt. Die Ausgangswerte von 119 bzw. 115 mmHg waren zu Beginn der Untersuchung vergleichbar. Nach anfänglichem parallelem Abfall zum Meßzeitpunkt 2 um jeweils 38 %, sanken die Druckwerte in der Remifentanil-Gruppe intraoperativ zum dritten Meßzeitpunkt stärker ab als in der Isofluran-Gruppe. Im Vergleich zum präoperativen Wert entsprach das einem Druckabfall um 52 % in Gruppe 1 und 41 % in Gruppe 2. Bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum erreichte der *MAP* in beiden Gruppen zum diesem Meßzeitpunkt individuelle Tiefstwerte, um anschließend zum vierten Meßzeitpunkt wieder anzusteigen. Die Werte waren in beiden Gruppen vergleichbar und lagen zwischen 113 mmHg in Gruppe 1 bzw. 110 mmHg in Gruppe 2. Bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes war anschließend ein moderater Druckabfall in beiden Gruppen zu beobachten, wobei die präoperativen Ausgangswerte nicht mehr erreicht wurden.

5.3.5 Cardiac Index (*CI*) (Abb.5)

Die vergleichbaren Ausgangswerte für den Cardiac-Index lagen zwischen 2,81 l/min/m² (Gr1) und 2,71 l/min/m² (Gr2). Im zeitlichen Verlauf der Untersuchung bis zum Meßzeitpunkt 3 war dann in beiden Gruppen ein paralleler Kurvenverlauf zu beobachten, wobei der Cardiac-Index in beiden Gruppen um 34 % deutlich abfiel. Zum Meßzeitpunkt 3 betrug der *CI* in der Remifentanil-Gruppe im Mittel 1,94 l/min und 1,83 l/min/m² in der Isofluran-Gruppe, wobei minimale Werte von 0,80 l/min/m² (Gr1) und 1,10 l/min/m² (Gr2) gemessen wurden. Zum vierten Meßzeitpunkt war in beiden Gruppen ein deutlicher Anstieg des *CI* zu beobachten, der in der Isofluran-Gruppe stärker ausgeprägt war als in der Remifentanil-Gruppe ohne statistische Signifikanz aufzuweisen. Im weiteren Verlauf folgte in dieser Patientengruppe ein erneuter Anstieg des *CI*, während die Werte in der Isofluran-Gruppe bis zum fünften Meßzeitpunkt nahezu identisch blieben. Am Ende des Beobachtungsintervalls stieg der Cardiac-Index in beiden Gruppen weiter an, wobei die Werte um 14 % oberhalb des Ausgangsniveaus lagen. Die zeitlichen Veränderungen des *CI* waren statistisch signifikant ($p = 0,000$) ohne daß ein Gruppenfaktor ($p = 0,797$) oder eine Wechselwirkung beider Parameter nachgewiesen werden konnte ($p = 0,921$).

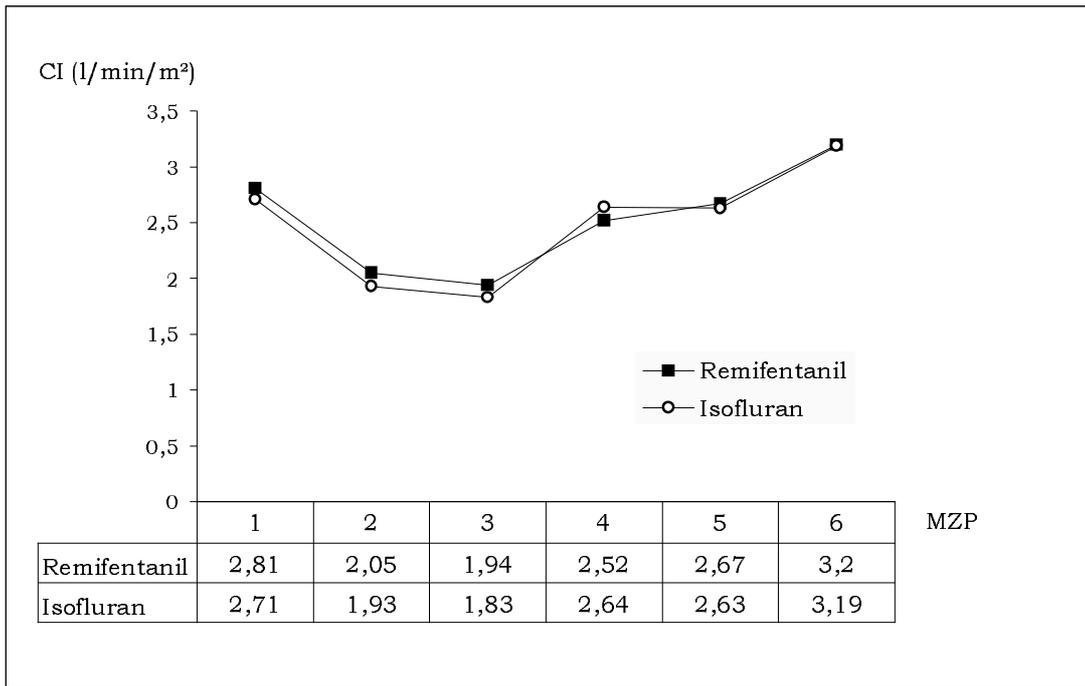


Abb.5 Herzindex (CI) \bar{x}

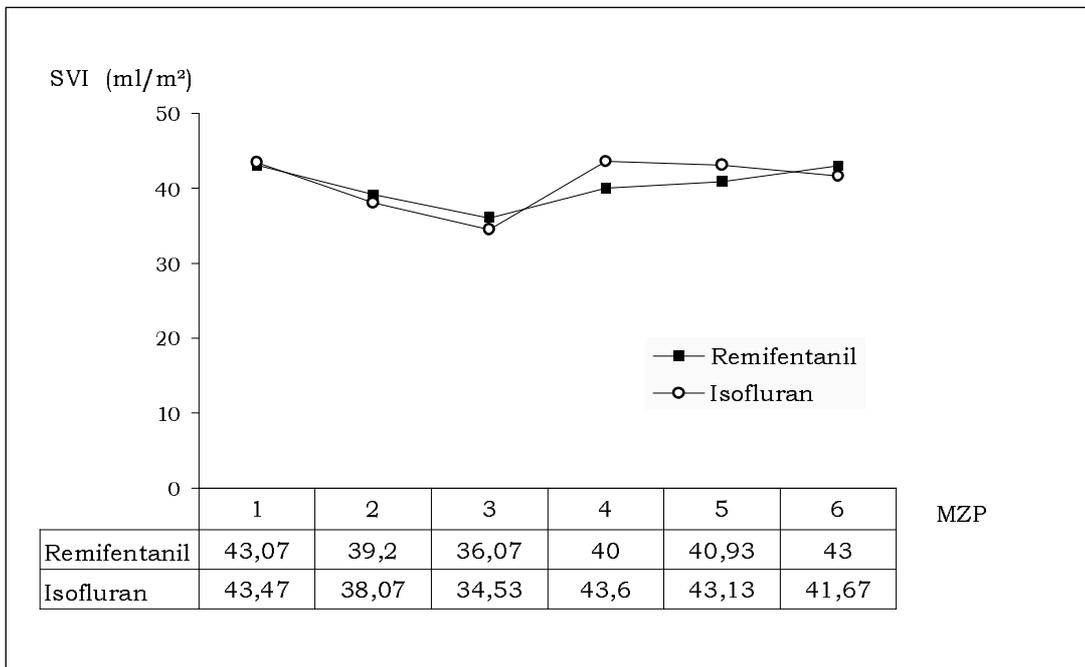


Abb.6 Schlagvolumenindex (SVI) \bar{x}

5.3.6 Schlagvolumenindex (SVI) (Abb.6)

Ausgehend von einem Schlagvolumenindex von 43 ml/m^2 ließ sich in beiden Gruppen bis zum dritten Meßzeitpunkt ein kontinuierlicher Abfall des SVI um 17-21 % beobachten ($36,1 \text{ ml/m}^2$ in Gr 1; $34,5 \text{ ml/m}^2$ in Gr 2). Der Kurvenverlauf war bis zu diesem Zeitpunkt nahezu parallel.

In der Isofluran-Gruppe stieg der Schlagvolumenindex anschließend bis auf Ausgangsniveau wieder an, während der Anstieg des SVI in der Remifentanil-Gruppe zunächst nicht so deutlich war (40 ml/m^2 zum MZP 4), aber bis zum Ende des Beobachtungsintervalls das ursprüngliche Niveau wieder erreichte. In dem Intervall vom vierten bis zum sechsten Meßzeitpunkt war in der Isofluran-Gruppe ein moderater Abfall des Schlagvolumenindex zu beobachten. Es war statistisch kein signifikanter Gruppenfaktor zu konstatieren ($p = 0,870$), aber es gab signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf ($p = 0,000$). Eine Wechselwirkung zwischen Zeit- und Gruppenfaktor ließ sich nicht nachweisen ($p = 0,527$).

5.3.7 Pulmonalarterieller Mitteldruck (PAP) (Abb.7)

Der pulmonalarterielle Mitteldruck zeigte im zeitlichen Verlauf des Untersuchungsintervalls signifikante Veränderungen ($p = 0,000$) ohne Nachweis eines Gruppenfaktors ($p = 0,873$) oder einer Korrelation zwischen Gruppen- und Zeitfaktor ($p = 0,171$). Bei vergleichbaren Ausgangswerten ($27,4 \text{ mmHg}$ in Gr 1, $27,7 \text{ mmHg}$ in Gr 2) ließ sich bei beiden Gruppen ein stetiger Druckabfall bis zum dritten Meßzeitpunkt feststellen. Die Werte lagen intraoperativ mit 17 mmHg deutlich unterhalb der präoperativen Meßwerte entsprechend einer Reduktion um 38 % in beiden Gruppen. Zum vierten Meßzeitpunkt, also 5 Minuten nach Extubation, stieg der PAP in beiden Gruppen wieder an. Dieser Druckanstieg war in der Remifentanil-Gruppe ($28,3 \text{ mmHg}$) stärker ausgeprägt als in der Isofluran-Gruppe ($24,4 \text{ mmHg}$) ohne statistische Signifikanz zu erlangen. In Gruppe 1 wurden maximale Druckspitzen bis 51 mmHg beobachtet. Unter Isofluran-Narkose stieg der PAP zu diesem Zeitpunkt bis maximal 39 mmHg an. Im weiteren Verlauf war in beiden Gruppen ein erneutes Absinken des PAP zu beobachten. Die Druckwerte blieben dabei oberhalb des Niveaus der Meßzeitpunkte zwei und drei. Zwischen dem fünften und sechsten Meßzeitpunkt ließen sich keine wesentlichen Druckveränderungen in beiden Gruppen mehr beobachten. Am Ende des Untersuchungszeitraumes lag der

pulmonalarterielle Mitteldruck jeweils unterhalb der präoperativen Ausgangswerte (20,9 mmHg in Gr1; 21,2 mmHg in Gr2).

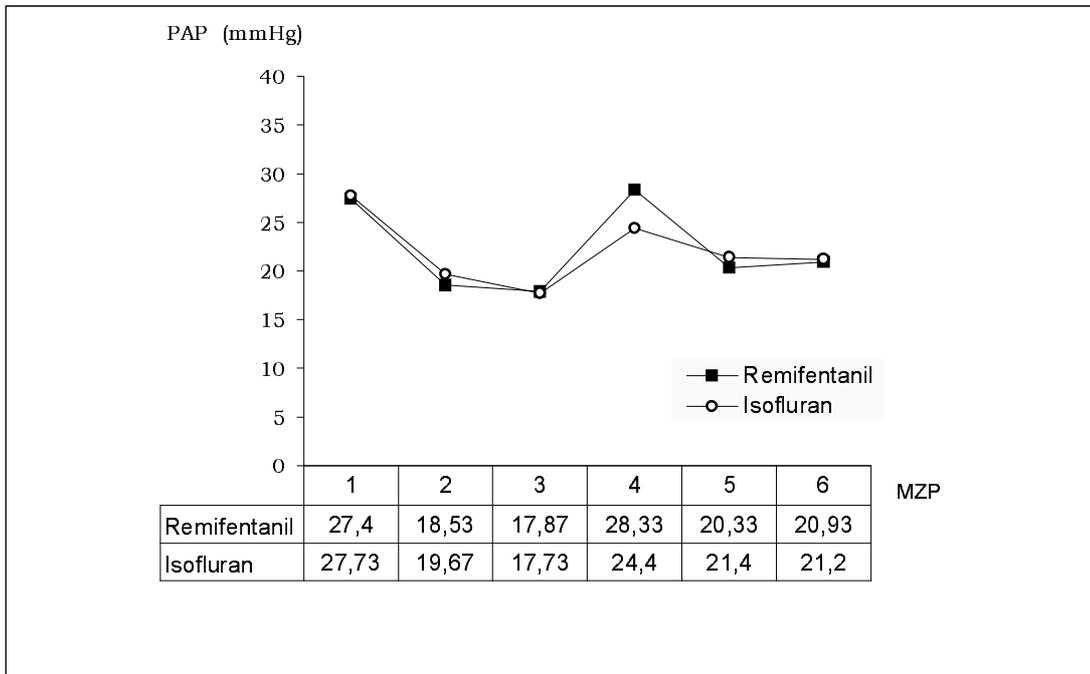


Abb.7 Pulmonalarterieller Mitteldruck (PAP) \bar{x}

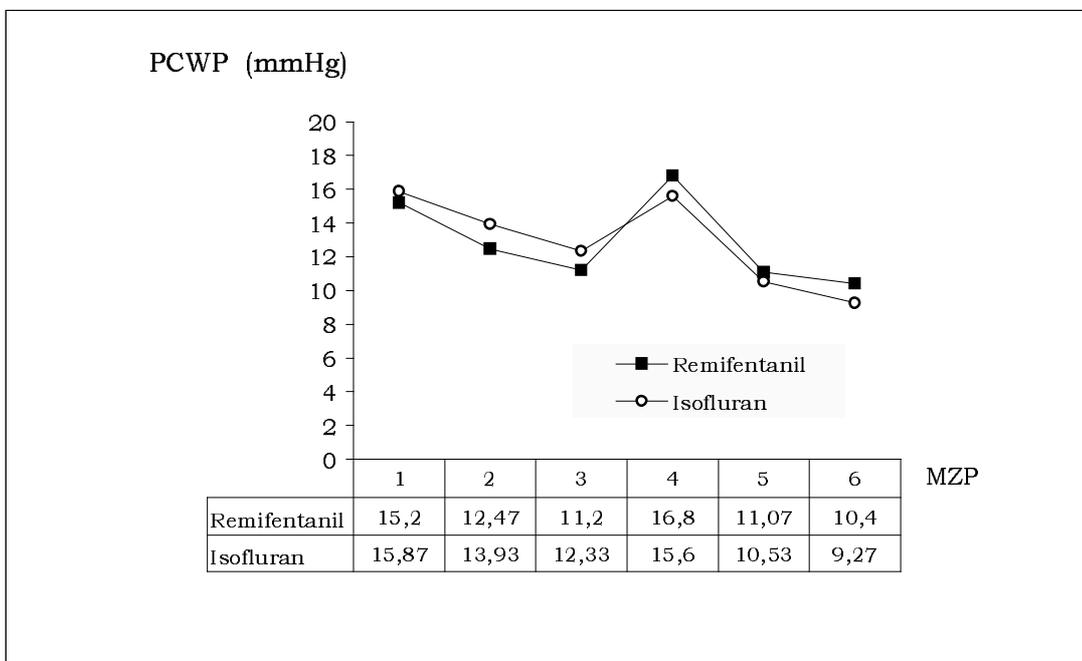


Abb.8 Pulmonalkapillärer Verschußdruck (PCWP) \bar{x}

5.3.8 Pulmonalkapillärer Verschlußdruck ($PCW\bar{P}$) (Abb.8)

Die Ausgangswerte für den pulmonalkapillären Verschlußdruck lagen beim wachen Patienten um 15 mmHg (15,20 mmHg in Gr1 ; 15,87 mmHg in Gr2). Nach Nachkoseinleitung bis zum intraoperativen dritten Meßzeitpunkt war in beiden Gruppen ein Druckabfall zu beobachten, der im zeitlichen Verlauf in der Remifentanil-Gruppe etwas stärker ausgeprägt war, aber statistisch nicht signifikant war (11,20 mmHg in Gr1; 12,33 mmHg in Gr2 zum MZP3). Einem Anstieg des $PCW\bar{P}$ nach Extubation, der in Gruppe 1 oberhalb des Ausgangswertes lag, folgte postoperativ in beiden Gruppen ein erneuter Druckabfall bis zum letzten Meßzeitpunkt. Der $PCW\bar{P}$ lag mit 10,4 mmHg in Gruppe 1 und 9,27 mmHg in Gruppe 2 deutlich unterhalb des Ausgangsniveaus. Die Veränderungen des $PCW\bar{P}$ im zeitlichen Verlauf waren statistisch signifikant ($p = 0,000$), ohne daß sich signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich nachweisen ließen ($p = 0,928$). Ebenso wenig war eine Wechselwirkung von Zeit- und Gruppenfaktor nachweisbar ($p = 0,256$).

5.3.9 Rechter Vorhofdruck ($RAP\bar{P}$) (Abb.9)

Die Verläufe des rechten Vorhofdruckes waren in beiden Untersuchungsgruppen nahezu parallel. Bei vergleichbaren Ausgangswerten von 10,8 mmHg bzw. 11,5 mmHg sank der $RAP\bar{P}$ intraoperativ zum dritten Meßzeitpunkt jeweils ab auf 9 mmHg, was einer Reduktion um 17-22 % entsprach. Ein Anstieg des $RAP\bar{P}$ erfolgte in beiden Gruppen zum vierten Meßzeitpunkt auf 12,5 mmHg (Gr1) und 11,3 mmHg (Gr2), um dann im weiteren Verlauf kontinuierlich abzusinken bis auf 7,0 mmHg. Diese Werte lagen deutlich unterhalb des Ausgangsniveaus. Bei statistisch signifikantem Zeitfaktor ($p = 0,000$) ließ sich kein signifikanter Gruppenfaktor nachweisen ($p = 0,769$). Eine Wechselwirkung von Zeit- und Gruppenfaktor konnte ebenso wenig postuliert werden ($p = 0,564$).

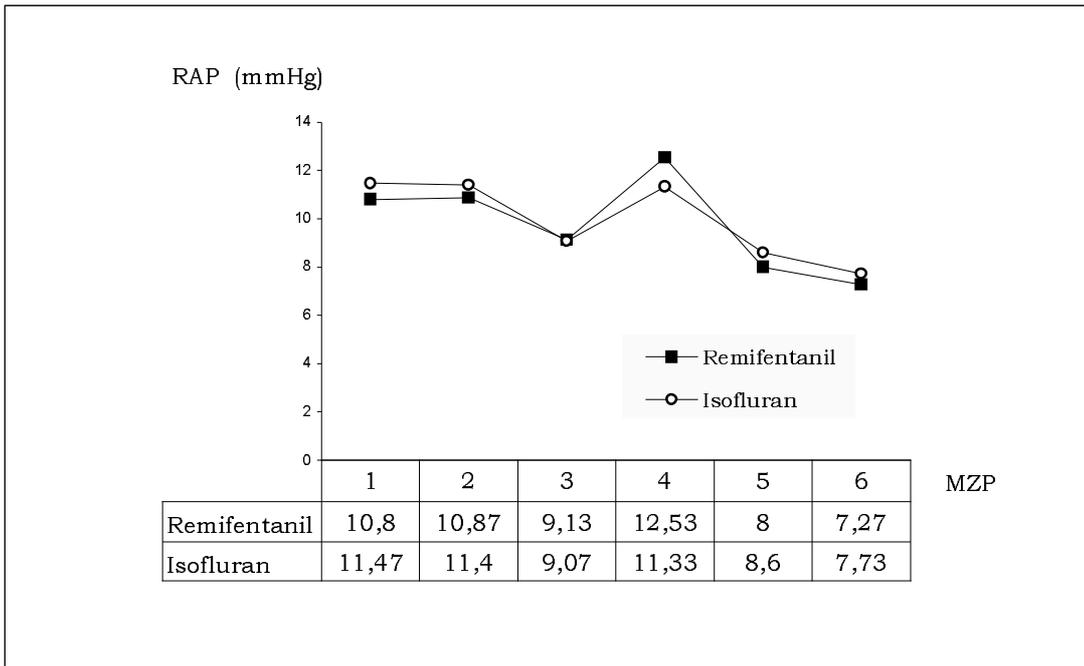


Abb.9 Rechter Vorhofdruck (RAP) \bar{x}

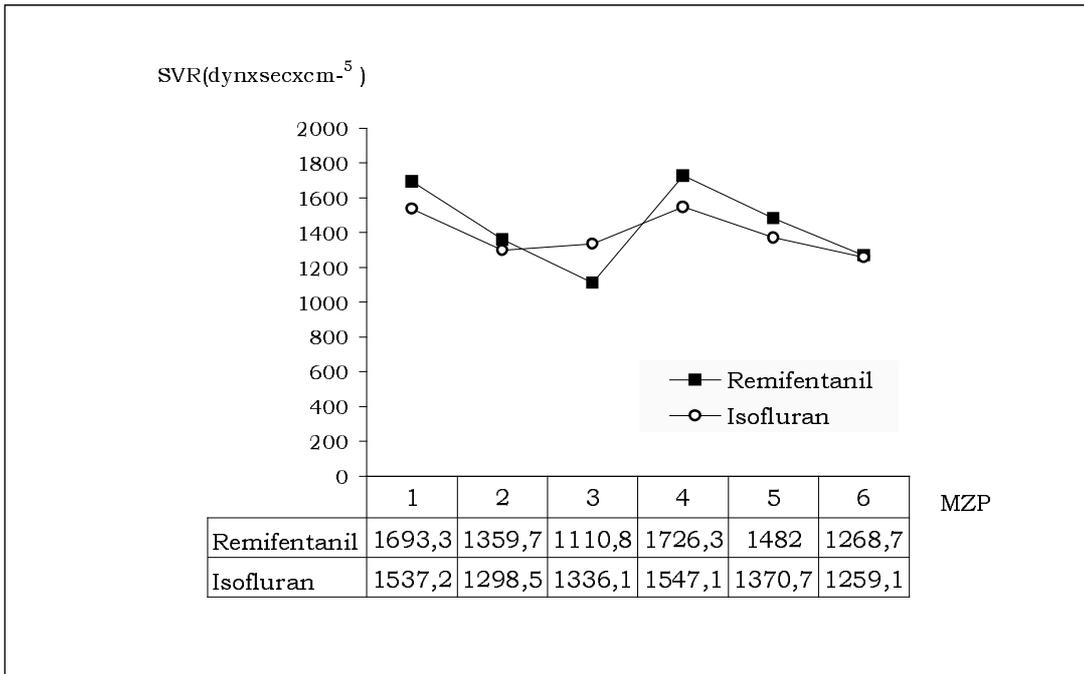


Abb.10 Systemischer Gefäßwiderstand (SVR) \bar{x}

5.3.10 Systemischer Gefäßwiderstand (*SVR*) (Abb.10)

Ausgehend von einem systemischen Gefäßwiderstand zwischen 1693,33 und 1537,20 $\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ war nach Narkoseeinleitung in beiden Gruppen ein deutlicher Abfall des *SVR* zu beobachten (16 % in Gr2 und 20 % in Gr 1), der sich in der Remifentanil-Gruppe bis zum dritten Meßzeitpunkt weiter fortsetzte (1110,80 $\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$). Nach Extubation stieg der *SVR* in dieser Gruppe auf Werte oberhalb des Ausgangsniveaus an (1762,27 $\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$). In der Isofluran-Gruppe war zum dritten Meßzeitpunkt ein leichter Wiederanstieg des *SVR* auf 1336,13 $\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ festzustellen, der sich auch nach Extubation fortsetzte, aber im Vergleich zur Remifentanil-Gruppe nicht so ausgeprägt war. Bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes beobachteten wir bei beiden Gruppen einen kontinuierlichen Abfall des systemischen Gefäßwiderstands, wobei die Werte letztlich unterhalb des Ausgangsniveaus lagen. Die signifikanten Veränderungen im zeitlichen Verlauf ($p = 0,000$) waren unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit ($p = 0,647$) und ohne nachweisbare Wechselwirkung zwischen Zeit- und Gruppenfaktor ($p = 0,119$).

5.3.11 Pulmonaler Gefäßwiderstand (*PVR*) (Abb.11)

Der pulmonale Gefäßwiderstand lag beim wachen Patienten zwischen 192,80 und 185,80 $\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$. In beiden Untersuchungsgruppen war nach Narkoseeinleitung ein deutlicher Abfall des *PVR* um 31 % zu beobachten bei parallelem Kurvenverlauf. Während der *PVR* in der Isofluran-Gruppe bis zum fünften Meßzeitpunkt stetig anstieg und auf diesem Niveau blieb, lag der maximale Anstieg des *PVR* in der Remifentanil-Gruppe beim vierten Meßzeitpunkt, also fünf Minuten nach Extubation (203,47 $\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$). Dieser Wert lag oberhalb des Ausgangsniveaus. In dieser Gruppe ließ sich im folgenden ein erneuter Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes bis zum letzten Meßzeitpunkt beobachten, der zum letzten Meßzeitpunkt um 23 % unterhalb der präoperativen Werte lag. Diese unterschiedlichen Verläufe waren statistisch ohne nachweisbaren Gruppenfaktor ($p = 0,572$) bei signifikanten Veränderungen im zeitlichen Verlauf ($p = 0,000$). Eine Wechselwirkung beider Faktoren ließ sich statistisch nicht postulieren.

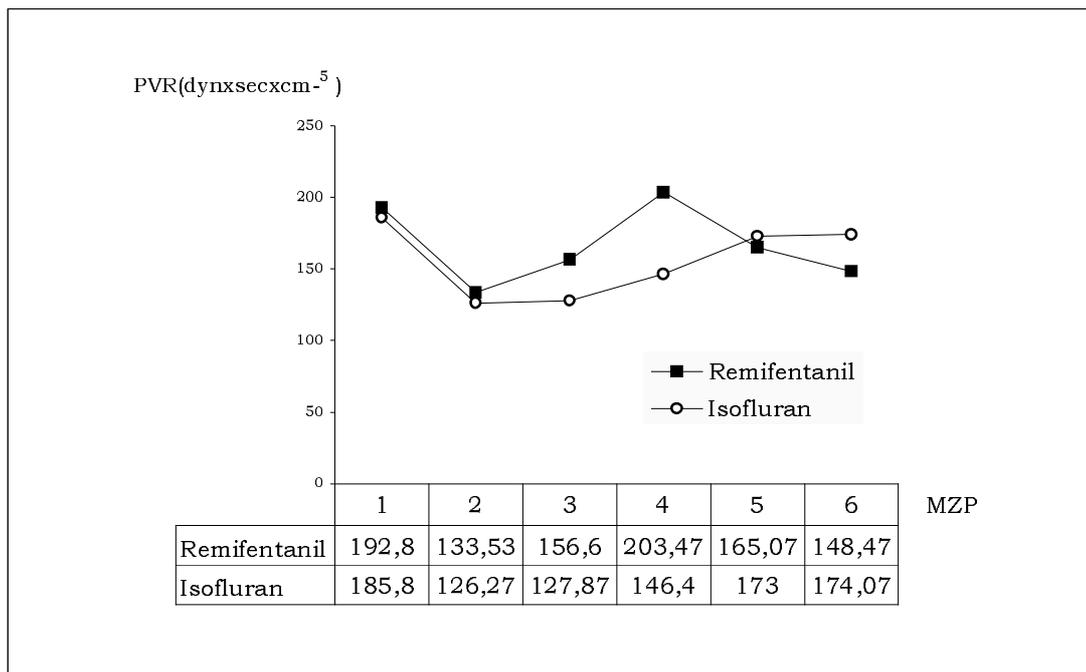


Abb.11 Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) \bar{x}

5.4 Katecholamine und Streßhormone

Die Analyse der gemessenen Konzentrationen an Katecholaminen und sogenannten Streßhormonen ergab in beiden Untersuchungsgruppen unterschiedliche zeitliche Verläufe. Bei der statistischen Überprüfung der jeweiligen Parameter mittels 2-faktorieller Varianzanalyse, konnte neben dem Zeiteffekt auch eine Wechselwirkung zwischen Gruppen- und Zeitfaktor postuliert werden.

Zur Beschreibung wurden die geometrischen Mittelwerte herangezogen. Auch hier wurde aus Gründen der Übersicht auf die graphische Darstellung der Standardabweichungen verzichtet.

5.4.1 Adrenalin (ADR) (Abb.12)

Die Ausgangswerte lagen in beiden Gruppen oberhalb des angenommenen Normbereiches (30-85 pg/ml) zwischen 197 pg/ml (Gr1) und 135 pg/ml (Gr2) und wiesen eine beträchtliche individuelle Streubreite auf. Zum MZP 2, also nach Narkoseeinleitung, war in beiden Gruppen ein deutlicher Konzentrationsabfall auf 42 bzw. 45 pg/ml auffallend, der in der Remifentanil-Gruppe (79 %) stärker ausgeprägt war als in der Isofluran-Gruppe (67 %).

Während in der Remifentanil-Gruppe die Adrenalin-Konzentrationen auch intraoperativ zum MZP 3 auf diesem niedrigen Niveau blieben, war in der Isofluran-Gruppe ein erneuter Konzentrationsanstieg ersichtlich (336 pg/ml). In Einzelfällen wurden in diesem Kollektiv maximale Werte bis über 1000 pg/ml beobachtet. Die Konzentrationsspanne in der Remifentanil-Gruppe war insgesamt homogener mit einem individuellen maximalen Anstieg bis 290 pg/ml. Bis zum vierten Meßzeitpunkt setzte sich der Konzentrationsanstieg in der Isofluran-Gruppe weiter fort und erreichte während des gesamten Beobachtungszeitraums zum diesem Meßzeitpunkt sein Maximum. In Relation zum präoperativen Ausgangsniveau ließ sich ein Konzentrationsanstieg um den Faktor 5 feststellen. Im weiteren Verlauf sanken die Adrenalin-Konzentrationen kontinuierlich ab, um sich letztlich in einem Bereich um 200 pg/ml einzupendeln.

In der Remifentanil-Gruppe war der Konzentrationsanstieg vergleichsweise zeitversetzt. Nach Anstieg der Adrenalin-Konzentration zum MZP 4 (486 pg/ml) wurden die Maxima zum MZP 5 erreicht (1017 pg/ml), was einer relativen Steigerung um Faktor 5 entsprach. Am Ende des Beobachtungszeitraumes erfolgte auch hier ein Absinken der Konzentrationen (266 pg/ml), die ebenfalls oberhalb der Ausgangswerte lagen. Die Unterschiede zur Isofluran-Gruppe waren dann nicht mehr wesentlich. Bei fehlendem Gruppeneffekt ($p = 0,383$) waren die Veränderungen über die Zeit in beiden Gruppen statistisch signifikant ($p = 0,000$). Es ließ sich außerdem eine signifikante Wechselwirkung zwischen Zeit- und Gruppenfaktor ($p = 0,000$) nachweisen.

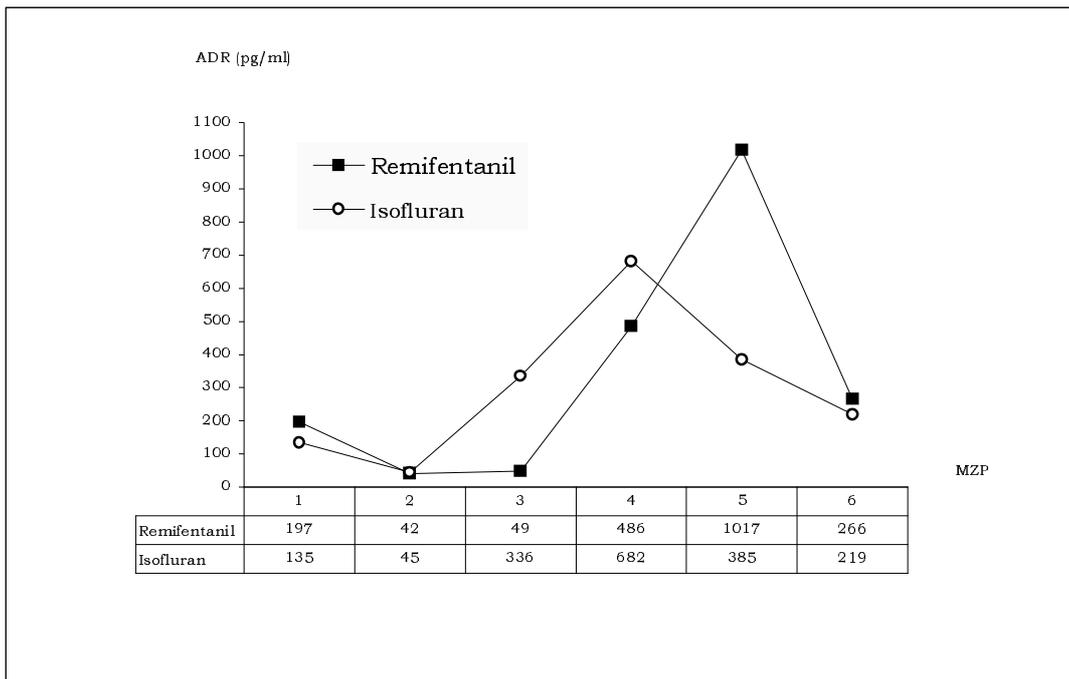


Abb.12 Adrenalin (ADR) Md

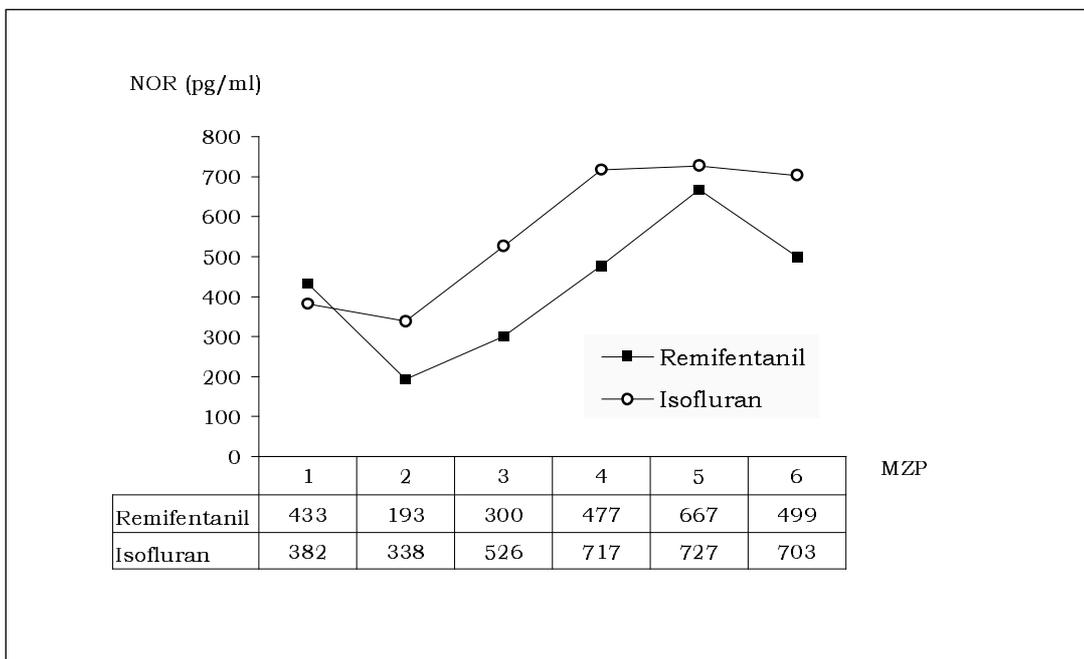


Abb.13 Noradrenalin (NOR) Md

5.4.2 Nordarenalin (NOR) (Abb.13)

In beiden Gruppen lagen die präoperativen Ausgangswerte für Noradrenalin oberhalb des Normbereiches, der zwischen 185-275 pg/ml angegeben wurde.

In der Remifentanil-Gruppe fielen die Noradrenalin-Konzentrationen, ausgehend von 433 pg/ml, zum zweiten MZP um 56 % ab bis auf 193 pg/ml. Im weiteren Verlauf stiegen die Konzentrationen bis zum MZP 5 kontinuierlich an (667 pg/ml) und lagen am Ende des Beobachtungszeitraums mit 499 pg/ml oberhalb des Ausgangsniveaus.

Der Verlauf in der Isofluran-Gruppe zeigte in Relation zum Ausgangswert (382 pg/ml) nur einen minimalen Konzentrationsabfall zum MZP 2 (338 pg/ml) um 12 %. Es folgte ein kontinuierlicher Anstieg der Noradrenalin-Konzentration bis zum MZP 5 (727 pg/ml). Die postoperativen Werte waren im Vergleich zum Ausgangsniveau um insgesamt 84-90 % angestiegen und damit fast verdoppelt. Dieser Effekt war unter Remifentanil schwächer ausgeprägt.

Das Niveau der Noradrenalin-Konzentrationen lag in der Isofluran-Gruppe nach Narkoseeinleitung vergleichsweise höher, wobei der Kurvenverlauf in beiden Kollektiven zwischen Meßzeitpunkt 2 und 4 nahezu parallel war.

Die Konzentrationsveränderungen im zeitlichen Verlauf waren signifikant ($p = 0,000$). Ebenso ließ sich eine Interaktion zwischen Gruppen- und Zeitfaktor nachweisen ($p = 0,000$).

5.4.3 Antidiuretisches Hormon (ADH) (Abb.14)

Die ADH-Werte bewegten sich in beiden Gruppen bis zum MZP 2 auf gleichem niedrigen Niveau und lagen innerhalb des angenommenen Normbereichs von 0-7,6 pg/ml. Während innerhalb des ersten Intervalls keine wesentlichen Veränderungen der ADH-Konzentrationen zu beobachten waren, kam es unter Isofluran intraoperativ zum dritten Meßzeitpunkt zu einem 11-fachen Konzentrationsanstieg auf 59,6 pg/ml, während die ADH-Konzentrationen in der Remifentanil-Gruppe noch auf dem Ausgangsniveau blieben (4,8 pg/ml). In der Remifentanil-Gruppe fand ein Konzentrationsanstieg erst postoperativ zum vierten Meßzeitpunkt statt (19,7 pg/ml), wobei die Konzentrationen deutlich unterhalb des Niveaus der Isofluran-Gruppe lagen. Der Konzentrationsanstieg setzte sich weiter fort und erreichte maximale Werte zum fünften MZP (76,1 pg/ml). Das entsprach dem siebzehnfachen des Ausgangswertes. Im weiteren Verlauf fiel die ADH-Konzentration ab (41,0 pg/ml zum MZP 6), lag aber deutlich oberhalb des Ausgangsniveaus.

In der Isofluran-Gruppe war nach dem intraoperativen Anstieg der ADH-Konzentrationen zum Meßzeitpunkt 3 innerhalb des nächsten Intervalls zunächst keine wesentliche Veränderung zu beobachten, wobei die Konzentrationen deutlich oberhalb des Niveaus der Remifentanil-Gruppe lagen (19,7 pg/ml in Gr 1; 58,5 pg/ml in Gr 2). Bis zum Ende des gesamten Beobachtungszeitraumes sanken die Werte kontinuierlich ab, blieben aber ebenfalls mit 30,3 pg/ml oberhalb des Ausgangswertes.

Signifikante Unterschiede beider Gruppen im zeitlichen Verlauf waren nachweisbar ($p = 0,000$) bei ebenfalls signifikanten Veränderungen innerhalb der Gruppen über die Zeit ($p = 0,000$). Der Gruppeneffekt ($p = 0,048$) lag gerade im Bereich statistischer Signifikanz.

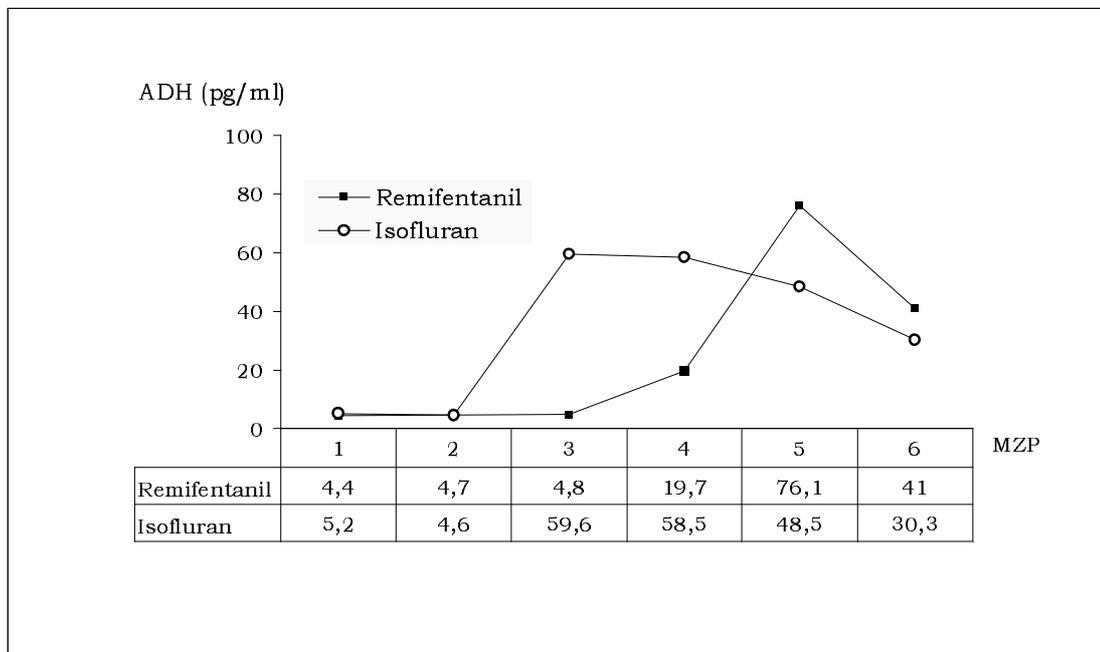


Abb.14 Antidiuretisches Hormon (ADH) Md

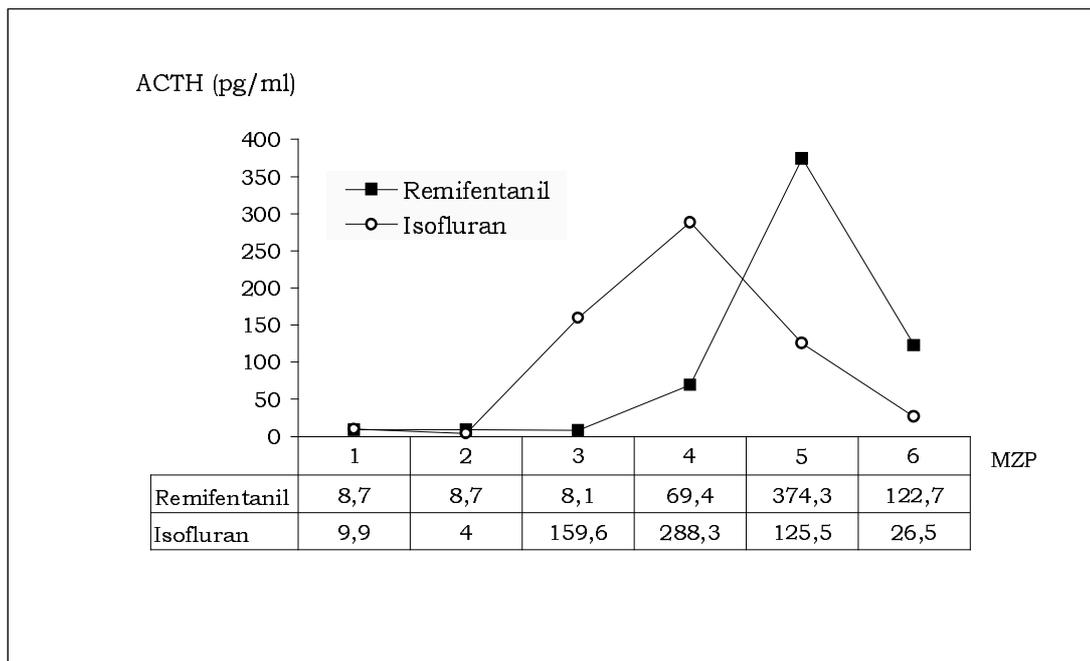


Abb.15 Adrenocortikotrophes Hormon (ACTH) Md

5.4.4 Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) (Abb.15)

Der Normalwertbereich für ACTH wurde zwischen 9 und 52 pg/ml angenommen.

Beide Gruppen wiesen eine erhebliche individuelle Streubreite der präoperativen Meßwerte auf mit Minima von 1,3 pg/ml (Gr1) bzw. 1,6 pg/ml (Gr2) und Maxima zwischen 235,5 pg/ml (Gr1) und 639,0 pg/ml (Gr2). Die Ausgangswerte waren im Mittel für beide Gruppen vergleichbar (8,7 pg/ml in Gr1; 9,9 pg/ml in Gr2).

Die ACTH-Konzentrationen blieben in der Remifentanil-Gruppe bis zum MZP 3 auf niedrigem Niveau ohne wesentliche Veränderungen, während in der Isofluran-Gruppe ein erheblicher Anstieg zum dritten Meßzeitpunkt zu verzeichnen war (159,6 pg/ml), der sich auch innerhalb des folgenden Meßintervalls fortsetzte (288,3 pg/ml). Im Vergleich zu der Ausgangssituation entsprach das einem Anstieg um das sechzehn- bzw. neunundzwanzigfache. Im weiteren Verlauf war ein kontinuierliches Absinken der ACTH-Konzentration ersichtlich. Am Ende des Beobachtungszeitraums näherten sich die Konzentrationen wieder dem Ausgangsniveau an (26,5 pg/ml).

Unter Remifentanil setzte der Konzentrationsanstieg mit einer deutlichen zeitlichen Verzögerung ein. Nach intraoperativer Stabilität auf niedrigem Niveau folgte ein erstmaliger ACTH-Anstieg nach Extubation (69,4 pg/ml). Maximale Werte wurden zwei

Stunden postoperativ zum fünften Meßzeitpunkt beobachtet mit vierzigfachem Konzentrationsanstieg auf 374,3 pg/ml. Zu diesem Zeitpunkt lagen die ACTH-Konzentrationen deutlich über dem Niveau der Isofluran-Gruppe (125,5 pg/ml).

Innerhalb des letzten Meßintervalls erfolgte auch unter Remifentanil ein Abfall der Konzentrationen, die aber im Mittel um das vierfache höher lagen als in der Vergleichsgruppe und sich deutlich oberhalb des präoperativen Ausgangsniveaus bewegten (122,7 pg/ml).

Die Varianzanalyse ergab statistisch signifikante Unterschiede sowohl in Bezug auf den Zeiteffekt innerhalb der Gruppen ($p = 0,000$) als auch in Bezug auf die Interaktion zwischen dem Gruppenfaktor und dem Meßwertwiederholungsfaktor ($p = 0,000$). Ein Gruppeneffekt konnte nicht postuliert werden ($p = 0,650$).

5.4.5 Cortisol (CORT) (Abb.16)

Bei vergleichbaren Ausgangswerten um 80 ng/ml war in beiden Gruppen ein moderater Konzentrationsabfall auf 62 ng/ml in der Remifentanil-Gruppe bzw. 67 ng/ml in der Isofluran-Gruppe ersichtlich. Diese Werte lagen alle noch innerhalb des morgendlichen Normalbereiches, der mit 50-250 ng/ml angegeben wurde. In der Isofluran-Gruppe folgte nun ein steiler Konzentrationsanstieg, der sein Maximum zum MZP 5 mit 381 ng/ml erreichte. Danach sank die Cortisolkonzentration auf 277 ng/ml ab, blieb aber bei dreifacher Erhöhung deutlich oberhalb des Ausgangsniveaus. In der Remifentanil-Gruppe blieb die Cortisolkonzentration auch intraoperativ zum MZP 3 konstant auf niedrigem Level (62 ng/ml) ohne wesentliche Veränderungen im Vergleich zum präoperativen Status. Nach Extubation war dann ein moderater Konzentrationsanstieg zu beobachten (103 ng/ml). Die Cortisolkonzentrationen lagen zu diesem Zeitpunkt deutlich niedriger als in Gruppe 2. Zum fünften Meßzeitpunkt folgte auch in der Remifentanil-Gruppe ein steiler Anstieg der Cortisolkonzentrationen bis auf 365 ng/ml und näherte sich damit dem Level der Isofluran-Gruppe an.. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes sistierten die Werte auf erhöhtem Niveau und lagen ebenfalls deutlich höher als präoperativ (Faktor 4,5). Sowohl der Gruppeneffekt als auch die Veränderungen im zeitlichen Verlauf waren statistisch signifikant ($p = 0,000$). Eine Interaktion zwischen Gruppen- und Zeitfaktor konnte nachgewiesen werden ($p = 0,000$).

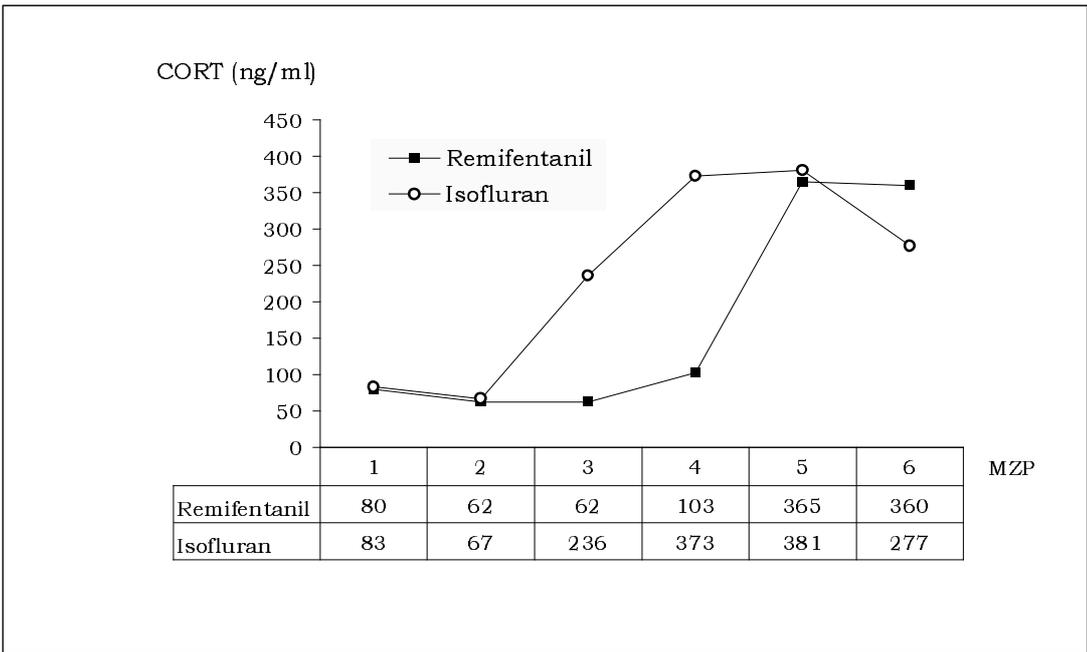


Abb.16 Cortisol(CORT) Md

6 Narkoseverfahren

6.1 Totale Intravenöse Anästhesie

Bei der Totalen Intravenösen Anästhesie (TIVA) wird auf den Einsatz von Inhalationsanästhetika sowie auf die Supplementierung durch Lachgas völlig verzichtet. Die Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose erfolgt durch Zufuhr eines Hypnotikums, eines Opiats und, fakultativ, eines Muskelrelaxans in kontinuierlicher Weise. Die Beatmung erfolgt mit einem Sauerstoff-Luftgemisch.

In der vorgelegten Studie wird bei Patienten der Gruppe 1 eine TIVA mit Propofol als Hypnotikum, sowie Remifentanyl als Analgetikum durchgeführt. Diese Substanzen sollen in den folgenden Abschnitten erläutert werden unter dem Aspekt ihrer pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften, ihrer hämodynamischen Wirkungen und der klinischen Anwendung.

6.1.1 Propofol

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) ist ein hoch lipophiles Phenolderivat, das sowohl als kurz wirksames Einleitungshypnotikum als auch zur kontinuierlichen Narkoseunterhaltung eingesetzt wird. Die ursprüngliche Darreichungsform in einer cremophorhaltigen Lösung wurde aufgrund gehäufte allergischer Nebenwirkungen wieder verlassen zugunsten einer Sojaöl/Ei-Phosphatidemulsion.

Propofol zeichnet sich von seiner pharmakokinetischen Eigenschaften her durch eine hohe metabolische Clearance aus, wobei die Gesamtkörperclearance Cl_{tot} mit 24-45 ml/kg/min angegeben wird. {80, 88} Da die metabolische Clearance den hepatischen Blutfluß übersteigt, scheinen auch extrahepatische Metabolisierungs- und Eliminierungsmechanismen zu existieren. {87, 88} In einem Zwei-Kompartiment-Modell wird die Substanz nach Injektion vom zentralen Kompartiment, dem neben dem Blut auch Organe mit hohem Anteil am Herzzeitvolumen angehören, in Gewebe mit niedrigerem Blutfluß, sogenannte periphere Kompartimente, umverteilt. {53, 92} Das Verteilungsvolumen im stady state (V_{dss}) bewegt sich zwischen 2,6-10 l/kg. {52, 54} Die totale Verteilungclearance vom Propofol liegt mit 3-5 l/min, gemessen am Herzzeitvolumen, sehr hoch und erklärt klinische Wirkungsveränderungen bei Patienten mit eingeschränktem Herzzeitvolumen. Aus der raschen Umverteilung der Substanz in das periphere Kompartiment {34} resultiert der schnelle Konzentrationsabfall im zentralen

Kompartiment, so daß die zur Hypnose erforderliche Konzentration schnell unterschritten wird. Das pharmakokinetische Verhalten wird in vielen Studien auf der Grundlage eines offenen Dreikompartimentmodells beschrieben. Hier befinden sich neben dem zentralen „Mutter“-Kompartiment zwei gleichrangige periphere Kompartimente, wobei das Fettgewebe das sogenannte tiefe periphere Kompartiment darstellt und als Speicher für das Pharmakon dient. {53} Nach einer schnellen Umverteilung ($t_{1/2\alpha}$ 1-8 Min), wird die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) zwischen 30-70 Minuten angegeben, gefolgt von einer langen terminalen Halbwertszeit ($t_{1/2\gamma}$) von 4-23,5 h. {52} Diese Größen werden durch Geschlecht, Lebensalter und Vorerkrankungen beeinflusst. {88} Bei kontinuierlicher Zufuhr im Rahmen einer TIVA läßt sich die Elimination durch den Begriff der kontext-sensitiven Halbwertszeit präzisieren. Die kontext-sensitive Halbwertszeit, 1992 als Konzept von Hughes und Mitarbeitern eingeführt {43}, beschreibt diejenige Zeit, die nach Beendigung der kontinuierlichen Infusion verstreicht, bis nur noch 50 % der Ausgangskonzentration im zentralen Kompartiment vorhanden sind. Der Begriff „Kontext“ bezieht sich auf die Dauer der Applikation. Für Propofol wird die kontext-sensitive Halbwertszeit mit 25 Minuten bei dreistündiger kontinuierlicher Infusion angegeben; bei einer Infusionsdauer von 8 Stunden sind es 40 Minuten. {43} Die Einleitungs-dosis liegt zwischen 1000-2500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, die Dosis zur Narkoseunterhaltung variiert je nach Adjuvans, richtet sich nach der gewünschten Hypnosetiefe und ist natürlich abhängig vom chirurgischen Eingriff. Im Rahmen einer TIVA bewegt sich die Dosierung zwischen 75-300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, zur Sedierung variieren die Dosisangaben zwischen 25-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Orientiert man sich an den gemessenen Propofolplasmakonzentrationen, so sind zur Sedierung 0,5-1,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, zur Hypnose 2-6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ notwendig. {88}

6.1.1.1 Hämodynamische Wirkungen

Bei Narkoseeinleitung mit Propofol in einer Dosierung von 1,5-2,5 mg/kg wird regelmäßig ein Abfall des systolischen und diastolischen arteriellen Drucks beobachtet, der in den ersten Minuten nach Injektion am stärksten ausgeprägt ist, sich aber bei kontinuierlicher Propofolzufuhr fortsetzt. Seitz und Mitarbeiter zeigen in einer Studie an koronarkranken Patienten, daß bei langsamer Injektion von 1 mg Propofol in Kombination mit Fentanyl der mittlere arterielle Druck (*MAP*) um 28,7 % sinkt in Verbindung mit einer Reduktion der Herzfrequenz um 17,3 %. Laryngoskopie und Intubation be-

wirken einen flüchtigen Wiederanstieg der Herzfrequenz und des *MAP*, ohne daß dabei die Ausgangswerte in der Propofolgruppe überschritten werden.{84} Eine an 12 koronarkranken Patienten durchgeführte Studie von Stephan und Mitarbeitern zeigt unter steady state Bedingungen bei kontinuierlicher Zufuhr von Propofol (200 µg/kg/min) einen Abfall des systolischen arteriellen Drucks um 18 %, des diastolischen Drucks um 4 % bei unveränderter Herzfrequenz.{91} Im Gegensatz zu anderen Autoren {11, 21, 27, 49, 51} stellen die Untersucher keine signifikante Abnahme des peripheren systemischen Widerstands unter Propofol fest. Fairfield und Mitarbeiter beispielsweise beobachten einen deutlichen Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes um bis zu 32 % nach Propofolinjektion, der sich im Verlauf zwar abschwächt, aber nach weiteren 5 Minuten noch 11 % unter dem Ausgangsniveau liegt. Auch sie bestätigen die Reduktion des systemischen arteriellen Drucks unter Propofol und führen diesen Druckabfall auf eine Abnahme des cardiac output und eine Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes zurück.{27} Die Frage, worauf die Abnahme des Herzzeitvolumens zurückzuführen ist, wird unterschiedlich beurteilt. Neben einem möglichen negativ inotropen Effekt und einer propofolinduzierten Bradykardie {49} spielt sicher auch die Abnahme des venösen Rückstroms zum Herzen durch venöses Pooling eine Rolle.{6, 11, 17, 27} Tierexperimentell wird eine Kalziumkanalblocker-ähnliche Wirkung des Propofols postuliert, die zu einer Endothel-unabhängigen Vasodilatation führt.{19} Stephan und Mitarbeiter beziehen bei ihrer Studie neben den hämodynamischen Auswirkungen auch Veränderungen des myokardialen Blutflusses und des myokardialen Metabolismus mit ein. Sie beobachten, als Folge reduzierter systemischer Drücke, eine Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs um 31 % bei gleichzeitiger Reduktion des myokardialen Blutflusses um 26 %. Nach chirurgischer Stimulation, die zu einem Wiederanstieg des arteriellen Drucks führt, nehmen myokardialer Blutfluß und Sauerstoffverbrauch proportional zu. Die Autoren stellen anhand zweier Einzelergebnisse heraus, daß der diastolische arterielle Druck zwar als Hauptdeterminante des myokardialen Blutflusses gilt, daß es aber bei Koronarkranken trotz adäquater Druckverhältnisse unter Propofol zu Dysbalancen der regionalen Sauerstoffversorgung kommen kann.{ 91 }

6.1.2 Remifentanyl

Remifentanyl ist ein neuer ultrakurzwirksamer selektiver μ -Opiat-Rezeptor-Agonist, dessen pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil sich deutlich von anderen potenten Opioiden unterscheidet. Von der chemischen Struktur her in die Gruppe der Anilidopiperidine gehörend, ermöglicht die Esterstruktur des Remifentanils eine rasche extrahepatische Hydrolyse durch unspezifische Esterasen in Blut und Gewebe unabhängig von der Plasmacholinesteraseaktivität. Es entstehen auf diesem Wege zwei Metaboliten: nach Esterhydrolyse entsteht der Hauptmetabolit GI-90291, dessen analgetische Potenz nur noch etwa 1/3000 beträgt und geringe Affinität zum Opiatrezeptor hat. Die Ausscheidung erfolgt unverändert über die Nieren. Der zweite Metabolit GI-94219 entsteht durch N-Dealkylierung, ist aber quantitativ zu vernachlässigen. {25, 26, 36}

Das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment wird mit 5,7-8 l angegeben, die Plasmaclearance von 2,1-2,8 l/min liegt im Vergleich zu anderen Opioiden sehr hoch. {25, 26, 44} Bei einer Verteilungshalbwertszeit ($t_{1/2\alpha}$) von 0,9-1,5 min, liegt die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) zwischen 8-20 Minuten. {25, 35} Die kurze kontext-sensitive Halbwertszeit von 3 Minuten (gesunde Freiwillige) {97} bzw. 3,65 Minuten (Patienten) {56} unabhängig von der Infusionsdauer ist der entscheidende pharmakokinetische Parameter im Vergleich zu anderen potenten Opioiden. In der folgenden Abbildung (Abb.17) ist die kontext-sensitive Halbwertszeit von Remifentanyl im Vergleich zu anderen Opioiden dargestellt.

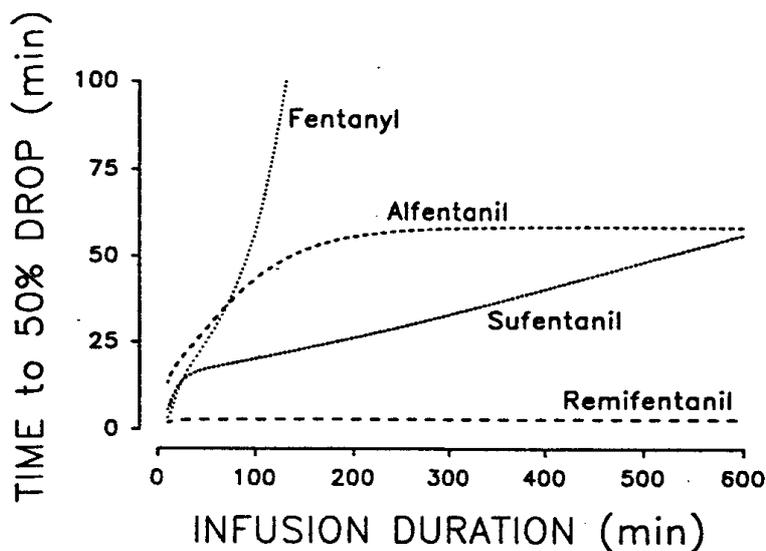


Abb. 17 (aus Egan - TD, Lemmens - HJ et.al., Anesthesiology 1993, 79 : 891)

Aus der Darstellung wird ersichtlich, daß mit zunehmender Infusionsdauer die kontext-sensitive Halbwertszeit von Fentanyl, Alfentanil und Sufentanil weiter zunimmt (262,5 Min bei Fentanyl nach 240-minütiger Infusion), während sie bei Remifentanil auch nach 600-minütiger Dauerinfusion konstant niedrig bleibt. Daraus erklärt sich der rasche klinische Wirkungsverlust des Remifentanils. Dershwitz und Mitarbeiter legen 1995 erstmals klinische Daten zu unterschiedlichen Dosierungsschemata von Remifentanil in Kombination mit Lachgas und bedarfsweise Isofluran am unprämedizierten Patienten vor. Die postoperative Erholungszeit bis zum Einsetzen der Spontanatmung beträgt in allen Gruppen unterschiedlicher Dosierung (0,025-2,0 µg/kg/min) 3-4 Minuten bei Anästhesiezeiten von 167-185 Minuten.{24} Der Terminus „on-off effect“ beschreibt das rasche klinische Aufwachverhalten von Patienten nach total intravenöser Anästhesie mit Remifentanil. Dieses Phänomen bezieht sich nicht nur auf das Wiedererlangen des Bewußtseins und die Wiederkehr der Spontanatmung, sondern auch auf die schlagartig nachlassende Analgesie, was beim perioperativen Management berücksichtigt werden muß.

Die Anschlagzeit des Remifentanils wird mit 1,31 bzw. 1,41 Minuten angegeben; gemessen an gesunden Probanden anhand von einem experimentellen Schmerz-Modell bzw. von EEG-Mustern.{25} Als selektiver µ-Opiat-Rezeptor-Agonist besitzt Remifentanil nicht nur analgetische Wirkungen, sondern auch opiat-typische Nebenwirkungen im Sinne von Atemdepression, Bradykardie, Thoraxrigidität, Übelkeit und Erbrechen. Diese Wirkungen sind durch Naloxon antagonisierbar. Die analgetische Potenz ist der des Fentanyls vergleichbar und etwa 20-40 mal höher als bei Alfentanil.{36, 37, 72} Die vergleichenden Ergebnisse bezüglich der klinischen Potenz eines Opioids variieren je nachdem, welcher Parameter zur Beurteilung herangezogen wird: die Analgesie, die Atemdepression oder die Opioidkonzentration, die zu einer 50 %igen Reduktion des MAC eines Inhalationsanästhetikums führt.{37}

Die Dosierungsempfehlungen für Remifentanil im Rahmen einer TIVA mit Propofol liegen bei Narkoseeinleitung zwischen 0,5-1 µg/kg als Bolusgabe über mindestens 30 Sekunden oder alternativ als kontinuierliche Gabe von 1 µg/kg/min. Höhere und schnellere Bolusgaben sind häufig verbunden mit vermehrtem Auftreten von Muskelrigidität und Bradykardien.{99} Direkt im Anschluß an die Narkoseeinleitung folgt eine kontinuierliche Remifentanilinfusion im Bereich von 0,05-2,0 µg/kg/min.{18, 33, 79,

86, 98, 99} Bei der Dosierung sollten Körperoberfläche und Lebensalter berücksichtigt werden. In einem EEG-gesteuerten Modell benötigen Patienten mit zunehmendem Lebensalter bei kontinuierlicher Infusion eine deutliche geringere Dosis um den gleichen opioidabhängigen EEG-Effekt zu erreichen.{60}

In einer Studie an 132 kardiochirurgischen Patienten zeigen Royston und Arbeitsgruppe, daß Remifentanildosierungen von mehr als 1 µg/kg/min keine weiteren klinischen Effekte hinsichtlich der Reflexunterdrückung und der Hämodynamik bringen.{76}

6.1.2.1 Hämodynamische Wirkungen

Tierexperimentell beobachten James und Mitarbeiter an anästhesierten Hunden eine dosisabhängige Abnahme von Herzfrequenz, systemischem arteriellen Druck und cardiac output unter Remifentanil, wobei diese Effekte durch Naloxon antagonisierbar sind.{46} Über einen Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz berichten auch Sebel und Koautoren in einer Studie an 24 Patienten, die nach Narkoseeinleitung mit Etomidat, Vecuronium, N₂O und Isofluran Remifentanil-Bolusgaben von 2 µg, 5 µg, 15 µg bzw. 30 µg/kg erhalten.{81} In den vier Untersuchungsgruppen lassen sich über die Zeit signifikante Abfälle von systolischem und diastolischem Blutdruck sowie der Herzfrequenz beobachten ohne nachweisbaren Gruppenfaktor oder Interaktion zwischen Gruppen- und Zeitfaktor. Die hämodynamischen Veränderungen sind demnach also dosisunabhängig. Die Autoren geben zu bedenken, daß die präoperative Gabe von Glycopyrrolat einen dosisabhängigen Effekt maskiert haben könnte. Eine Histaminliberation unter Remifentanil wird in dieser Arbeit nicht nachgewiesen. Die hämodynamischen Veränderungen unter Remifentanil werden bestätigt in einer Arbeit von Thomson und Mitarbeitern, die in ihrem Studiendesign nach einer Bolusgabe von 1 µg/kg Remifentanil eine kontinuierliche Infusion von 0,5 µg/kg/min anschließen und auch den Einfluß des Vagolytikums Glycopyrrolat miteinbeziehen. Bradykardie und Hypotension sind am stärksten ausgeprägt in der Patientengruppe, die Remifentanil ohne Vagolytikum erhält.{94}

6.2 Balancierte Anästhesie

Die balancierte Anästhesie ist nicht einheitlich definiert, meint aber im deutschen Sprachgebrauch eine Kombination von Inhalations- und Neuroleptanästhesie. Die Ver-

wendung eines Opioids ist die Regel, Benzodiazepine oder Dehydrobenzperidol sowie Lachgas können als Adjuvantien verwendet werden. Typischerweise werden die Patienten bei dieser Anästhesieform relaxiert und maschinell beatmet. Eine Inhalationsnarkose, ergänzt durch Fentanyl, wie sie in der vorgelegten Studie zur Anwendung kommt, läßt sich ebenfalls unter dem Begriff der balancierten Anästhesie einordnen.

6.2.1 Fentanyl

Fentanyl ist ein hochpotentes Opioid, ein μ -Rezeptor-Agonist aus der Gruppe der Phenylpiperidinderivate. Es zeichnet sich durch hohe Lipidlöslichkeit aus mit einem großen Verteilungsvolumen im steady state (V_{dss}) von 10-15 l/kg. Die totale Clearance (Cl_{tot}) wird mit 10-15 ml/kg/min angegeben. {53, 56} Die Anschlagzeit, pharmakokinetisch die Äquilibrations-Halbwertszeit, beträgt beim Fentanyl 4-5 Minuten und liegt damit deutlich höher als beim Remifentanyl (1–1,5 Minuten). Der primären Umverteilung vom zentralen in das periphere Kompartiment ($t_{1/2\alpha}$ 1,7 Minuten) folgt eine sehr langsame Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$ 219 Minuten). Der Begriff der kontextsensitiven Halbwertszeit wird bereits im Zusammenhang mit der TIVA erläutert. Die Abbildung 17 (unter 6.2.3) veranschaulicht, daß es beim Fentanyl mit fortschreitender Infusionsdauer zu einer drastischen Verzögerung des Konzentrationsabfalls im Blut kommt durch Auffüllung der peripheren Speicher, die sich nur sehr langsam entleeren. Klinisch macht sich diese Kumulationstendenz bereits nach mehrmaliger Bolusgabe bemerkbar im Sinne einer persistierenden Atemdepression. Wie alle μ -Rezeptor-Agonisten verursacht Fentanyl Übelkeit und Erbrechen durch direkte Stimulation von Chemorezeptoren in der Medulla oblongata. Während der Narkoseeinleitung wird unter Opioiden häufig das Auftreten von Muskelrigidität beobachtet. Diese teils schwerwiegende Rigidität ist abhängig von der Plasmakonzentration und tritt beim Fentanyl ab Plasmakonzentrationen von $> 5 \mu\text{g/l}$ und typischerweise direkt nach Schlafinduktion auf. Als analgetische Komponente bei einer balancierten Anästhesie sind Dosierungen von 2-10 $\mu\text{g/kg}$ Fentanyl üblich unter Berücksichtigung von Lebensalter, Begleiterkrankungen und dem chirurgischen Eingriff.

Vergleicht man die Opiode von ihrer klinischen Potenz her, so kann als Parameter die Plasmakonzentration gelten, die notwendig ist, um den MAC-Wert eines Inhalationsanästhetikums um 50 % zu reduzieren. Nach Einleitung mit Thiopental sind dem-

nach Plasmakonzentrationen von 0,5 ng/ml für Fentanyl und 28,8 ng/ml für Alfentanil nötig. Glass und Mitarbeiter nennen, basierend auf diesem Modell ohne Thiopentalgabe, Äquivalenzplasmakonzentrationen von Fentanyl 1 ng/ml, Alfentanil 57 ng/ml und Remifentanyl 0,82 ng/ml. {37}

Fentanyl wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut, die überwiegend renal ausgeschieden werden. Durch die sehr hohe hepatische Clearance ist mit einer klinisch wirksamen Abbauverzögerung bei eingeschränkter Leberfunktion zu rechnen.

Eine Histaminliberation ist für Fentanyl auch in hohen Dosierungen nicht nachgewiesen worden.

6.2.1.1 Hämodynamische Wirkungen

Fentanyl zeichnet sich klinisch durch geringe Beeinträchtigungen der hämodynamischen Parameter aus. Die in der Kardioanästhesie üblichen hohen Dosierungen bis zu 50-100 µg/kgKG bewirken eine leichte Abnahme des mittleren arteriellen Drucks und der Herzfrequenz ohne das cardiac output wesentlich zu beeinträchtigen. Die Auswirkungen auf den peripheren Gefäßwiderstand sind ebenfalls als gering einzustufen. {48, 90} Die Unterdrückung hämodynamischer Reaktionen während Laryngoskopie und Intubation wird unterschiedlich beurteilt. Philbin und Mitarbeiter beobachten bei koronarchirurgischen Patienten nach Narkoseinduktion mit 50 bzw. 100 µg/kg KG Fentanyl nicht-signifikante Reduktionen des mittleren arteriellen Drucks, der Herzfrequenz, des zentralvenösen und pulmonalkapillären Verschlussdrucks. Bei 18 von 40 Patienten kommt es durch den Intubationsreiz zum Ansteigen des systolischen Blutdrucks um 20-22 % unabhängig von der Fentanyl-dosis. {68} Andere Autoren halten eine weit niedrigere Fentanyl-dosierung zwischen 5-8 µg/kgKG in Kombination mit einem Einleitungshypnotikum für ausreichend, um Tachykardien und Hypertension zu unterdrücken. {13, 59} Bradykardien können bei Injektion von Fentanyl dosisabhängig als typische Opioidwirkung durch Stimulation des µ-Rezeptors auftreten.

6.2.2 Isofluran

Isofluran ist ein Inhalationsanästhetikum, das sich durch seine relativ geringe Blutlöslichkeit (Blut/Gas-Verteilungskoeffizient 1,4 bei 37°C) durch eine gute Steuerbarkeit auszeichnet. Die minimale alveoläre Konzentration (MAC) ist definiert als die alveoläre

Konzentration, die bei 50 % einer Population ausreicht, um eine gezielte motorische Reaktion auf einen standardisierten Schmerzstimulus zu unterdrücken. Die MAC des Isofluran liegt bei 1,4 in 100 % Sauerstoff und 0,5 in 70 % Lachgas. Opioide erniedrigen ebenfalls den MAC volatiler Anästhetika; desweiteren spielen Lebensalter und Hypothermie als MAC-relevante Faktoren eine Rolle. Die Anflutungszeit wird bestimmt durch die Blut-Gas-Löslichkeit, die alveoläre Ventilation, das Herzzeitvolumen und die inspiratorische Konzentration. Während der Einleitung sind zunächst höhere Dosen erforderlich, um möglichst zügig ausreichende Wirkspiegel im ZNS zu erreichen. Die alveoläre Isoflurankonzentration erreicht nach 4-8 Minuten 50 % der im Inspirationsgemisch.^{47} Nach Angleichen der alveolären und inspiratorischen Konzentration kann die Dosis reduziert werden. Die mittlere Erhaltungsdosis liegt bei 1,2 Vol % in Kombination mit 50-70 % Lachgas. Die Verteilung der Inhalationsanästhetika im Körper geschieht gemäß dem Gefälle der Partialdrücke in den Kompartimenten. Die Elimination erfolgt fast vollständig über die Lungen; nur ein minimaler Anteil des Isoflurans wird metabolisiert und renal ausgeschieden.

6.2.2.1 Hämodynamische Wirkungen

Isofluran führt dosisabhängig zu einer Senkung des arteriellen Drucks, wobei in erster Linie eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands verantwortlich ist. Das Herzzeitvolumen bleibt im Vergleich mit anderen Inhalationsanästhetika unter Isofluran relativ stabil und direkt negativ inotrope Wirkungen sind geringer ausgeprägt als bei Halothan oder Enfluran. Durch die Nachlastsenkung wird die Herzarbeit günstig beeinflusst. Sorbara und Mitarbeiter vergleichen in ihrer Untersuchung an 30 koronarchirurgischen Patienten die hämodynamischen Effekte von Isofluran (0,6 Vol %) mit denen von Propofol (3 mg/kg/h) nach Narkoseeinleitung mit Thiopental, Fentanyl (20 µg/kg) und Vecuronium. In diesen relativ niedrigen Dosierungen stellen sie zwischen beiden Gruppen keine signifikanten hämodynamischen Unterschiede fest und können anhand ihrer Untersuchungsmethode mittels transösophagealer Echokardiographie und invasiver Druckmessung keinen signifikanten myokarddepressiven Effekt nachweisen. Bei beiden Narkoseformen kommt es im steady-state zu einem Abfall des systemischen und pulmonalarteriellen Drucks, einem Herzfrequenzanstieg, Abnahme der peripheren und pulmonalen Gefäßwiderstandes bei leichtem Anstieg des cardiac index, wobei diese

Veränderungen unter den genannten Dosierungen statistisch nicht signifikant sind. {89} In höheren Dosierungsbereichen sind die hämodynamischen Effekte ausgeprägter {47}, und insbesondere die Abnahme des arteriellen Drucks wird durch hypovolämische Bedingungen aggraviert. Isofluran hat einen direkt koronar-dilatierenden Effekt sowohl tierexperimentell als auch beim Menschen. {71} Hinsichtlich der Inzidenz myokardialer Ischämien unter Isofluran und eines sogenannten „coronary-steal-Phänomens“ und gibt es kontroverse Meinungen. Im Tiermodell sind myokardiale Ischämien und Umverteilungen des koronaren Blutflusses im Sinne eines „steal-Phänomens“ festgestellt worden, d. h. eine Abnahme des Blutstroms in den von einer ausreichenden Kollateraldurchblutung abhängigen Myokardregionen zugunsten dilatierter Koronarien im gesunden Myokard, die unter anästhetikabedingter Vasodilatation den Blutstrom „stehlen“. Auch beim Menschen wird dieses Phänomen kontrovers diskutiert. {50, 57} Bei der Beurteilung von Studienergebnissen muß differenziert werden, ob die Koronardurchblutung durch eine Abnahme des koronaren Perfusionsdrucks beeinträchtigt wird und es zu einer perfusionsdruckbedingten Durchblutungsumverteilung kommt, oder ob es sich um ein echtes „steal-Phänomen“ handelt. Leung und Arbeitsgruppe können in ihrer Studie an koronarchirurgischen Patienten im Vergleich zwischen Isofluran und Sufentanil keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz myokardialer Ischämien nachweisen. {57} Klinisch ist sicher entscheidend, perioperativ eine stabile Hämodynamik zu gewährleisten unter Vermeidung ausgeprägter sympathoadrenerger Reaktionen als auch bedrohlicher Hypotensionen.

6.3 Vecuronium

Vecuronium gehört zur Gruppe der nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien. Nach einer Anschlagzeit von 3-5 Minuten beträgt die Wirkdauer 20-35 Minuten. Vecuronium wird nur teilweise hepatisch metabolisiert ; die Ausscheidung erfolgt in erster Linie unverändert renal und biliär. Adt und Mitarbeiter weisen in einer Studie an koronarchirurgischen Patienten eine Histaminfreisetzung nach Vecuroniumgabe nach, die aber keinerlei hämodynamische Effekte hervorruft. {5} Interaktion mit kardialen muskarinartigen Rezeptoren und nikotinartigen Rezeptoren an autonomen Ganglien sind bei Vecuronium nicht nachgewiesen worden. In Einzelfällen wird über Bradykardien in Kombination mit Fentanyl oder Sufentanil berichtet. Ferres und Mitarbeiter beobachten bei

herzchirurgischen Patienten unter Vecuronium in einer Dosierung von 0,1 mg/kgKG klinisch vernachlässigbare nicht signifikante hämodynamische Auswirkungen; es läßt sich insbesondere kein positiv chronotroper Effekt nachweisen.{29} Diese Ergebnisse werden tierexperimentell von anderen Autoren bestätigt.{38}

7 Diskussion

7.1 Methodenkritik

7.1.1 Meßverfahren

Das Verfahren zur Bestimmung des Herzzeitvolumens beruht auf den Prinzipien der Indikatorverdünnungsmethode und erfolgt nach der von Fegler 1954 erstmals beschriebenen sogenannten Thermodilutionsmethode.{28} Diese Methode weist eine gute Korrelation mit anderen Techniken zur Herzzeitvolumenbestimmung auf und hat sich als praktikables Verfahren mit ausreichender Verlässlichkeit und geringem Komplikationsrisiko in der Überwachung herzchirurgischer Patienten durchgesetzt.{41} Der Thermodilutionskatheter arbeitet nach dem Prinzip einer Wheatstoneschen Brückenschaltung. Der Thermistor ermittelt vor jeder Messung die Basaltemperatur des Blutes, wodurch ein Nullabgleich der Wheatstoneschen Brücke erfolgt. Der injizierte Kältebolus bewirkt dann eine Verringerung des Widerstandes und führt zu einer Spannungsdifferenz im Thermistor, die in ihrem zeitlichen Verlauf als Kurve registriert und vom *HZV*-Computer integriert wird. Die Kurvenintegration endet, wenn $2/3$ des maximalen Ausschlags erreicht sind. Dadurch wird eine Beeinflussung des Meßergebnisses durch mögliche Rezirkulation vermieden. Für die Exaktheit dieses Meßverfahrens ist ein großer Signal-Rausch-Abstand von Bedeutung, wobei die Schwankungen der Basaltemperatur in der A.pulmonalis das Rauschen repräsentieren. Ein möglichst großer Temperaturunterschied zwischen Injektat und Blut bewirkt einen großen Signal-Rausch-Abstand. In der vorliegenden Studie wurde aus diesem Grund eisgekühlte 0,9 %ige isotone Kochsalzlösung verwendet, die unmittelbar nach Entnahme aus dem Eisbad mit einer Geschwindigkeit von 3-5 Sekunden injiziert wurde. Die Indikatorverdünnungskurve sollte so konfiguriert sein, daß nach einem raschen Gipfel ein langsamer möglichst gleichmäßiger logarithmischer Abfall erfolgt. Eine unvollständige Durchmischung des Indikators mit dem Blutstrom, erkennbar an Unregelmäßigkeiten des Kurvenverlaufs, stellt eine Fehlerquelle dar. Die Messungen nach der angewandten Thermodilutionsmethode sind an weitere Voraussetzungen geknüpft, um verwertbare Ergebnisse zu erhalten. Während des gesamten Meßvorganges muß ein uniformer und konstant abwärts gerichteter Blutfluß vorliegen. Intrathorakale Druckschwankungen unter maschineller Beatmung können zu einem pulsierenden Blutfluß in der A.pulmonalis

führen und somit Schwankungen der basalen Bluttemperatur hervorrufen. Infolge dieser Schwankungen kann es zu einer Abnahme des Signal-Rausch-Abstandes und zu falschen *HZV*-Bestimmungen kommen. In der vorgelegten Arbeit sind die *HZV*-Messungen unter Beatmung aus diesem Grund zu gleichen Respirationsphasen durchgeführt worden, wobei der Injektionsstart am Ende der Expiration lag. Die Forderung, daß das gesamte Indikatorvolumen den Detektor passieren muß, setzt voraus, daß keine intrakardialen Shunts vorliegen, die zu einem Indikatorverlust in den großen Kreislauf bzw. zu Rezirkulationsphänomenen führen. Die Fehlerquoten werden für die Thermo-dilutionsmethode zwischen $\pm 10\%$ angegeben. {12, 61} Die direkte Messung des systolischen und diastolischen Blutdrucks durch Kanülierung der A. radialis sinistra gehört zum etablierten hämodynamischen Monitoring mit ausreichender Meßgenauigkeit.

7.1.2 Narkoseführung, Schmerztherapie

Die Narkoseführung und auch die Einschätzung der Narkosetiefe erfolgten in der vorgelegten Studie anhand klinischer Erfahrung. Die Dosierung, insbesondere von Remifentanyl und Propofol, orientierte sich an bisher veröffentlichten Daten {18, 33, 42, 70, 75, 76}, wobei keine Serumspiegel der verwendeten Anästhetika bestimmt wurden. In diesem Zusammenhang berichten Poulton und Mitarbeiter über eine positive Korrelation von Infusionsrate und Blutkonzentration beim Remifentanyl. {69} Die Narkosetiefe wurde anhand hämodynamischer und vegetativer Reaktionen beurteilt ohne zusätzliche Kontrolle mittels intraoperativer EEG-Ableitung. In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß das intraoperative hämodynamische Verhalten in der Phase der Anastomosierung auch durch eine rein mechanische Kompromittierung des Herzens mit beeinflußt wurde und somit ein niedriges Blutdruckniveau nicht per se auf die Narkotikazufuhr zurückzuführen war. Zur Optimierung der Operationsbedingungen wurde der linke Ventrikel in dieser Operationsphase durch eine untergelegte Kompresse angehoben und der unmittelbare Anastomosenbereich zusätzlich durch einen Halteapparat ruhiggestellt. Der definierte intraoperative Meßzeitpunkt lag zeitlich davor, nämlich bereits nach Präparation der A. mammaria interna. Trotz der subjektiven Beeinflussungen muß herausgestellt werden, daß alle Patienten stets durch dieselbe Anästhesistin bzw. denselben Operateur betreut wurden und von daher vergleichbare personelle Rahmenbedingungen vorlagen. Die postoperative Schmerztherapie orientierte sich an den indi-

viduellen Bedürfnissen der Patienten, die ein Analgetikum auf Verlangen erhielten, bis subjektive Schmerzfreiheit erreicht war bzw. die Schmerzen als gut tolerabel eingestuft wurden. Auf eine Erfassung mittels Schmerzscore wurde verzichtet.

7.2 Die endokrine Streßreaktion in der Anästhesie

Die Auswirkungen von perioperativem Streß betreffen den Metabolismus, die Hämodynamik, den Hormonhaushalt und die Abwehrlage des Organismus durch veränderte Infekt- und Immunabwehr.

Die metabolische Streßantwort ist gekennzeichnet durch allgemein erhöhte Stoffwechselaktivität. Aus einer gesteigerten endogenen Gluconeogenese und gleichzeitig reduzierter Glucoseclearance bei Insulinresistenz resultiert eine Hyperglycämie. Fette werden in dieser Situation als wichtigster Energielieferant durch gesteigerte Lipolyse und reduzierte Lipogenese bereitgestellt. Charakteristisch ist außerdem ein gestörter Proteinstoffwechsel mit negativer Stickstoffbilanz, also kataboler Stoffwechsellage.^{96} Diese metabolischen Veränderungen lassen sich unter dem Begriff des Postaggressionsstoffwechsels zusammenfassen. In Streßstudien werden „Streßmetabolite“, Glucose, Laktat und freie Fettsäuren oft als meßbare Parameter erfaßt.

Hämodynamische Veränderungen im Rahmen der Streßantwort äußern sich durch Hypertension, Tachykardien und Arrhythmien, was zu einer Steigerung der Herzarbeit führt. Perioperative Phasen mit derart veränderter Hämodynamik können Patienten mit vorbestehender hypertensiver und/oder koronarer Herzkrankheit durch eine erhöhte Inzidenz an myokardialen Ischämien gefährden.

Die wesentlichen Streßreaktionen auf neuroendokrinologischer Ebene betreffen die Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark, die Sekretion von Antidiuretischem Hormon aus der Neurohypophyse, sowie Interaktionen zwischen Adenohypophyse und Nebennierenrinde mit Sekretion von Adrenocorticotropem Hormon und Cortisol.

Das Ausmaß der endokrinen Streßantwort ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Als grundlegender Faktor ist die biologische individuelle Streubreite der Streßreaktionen jedes Organismus zu berücksichtigen. Ein weiterer Aspekt ist das Ausmaß des chirurgischen Eingriffs. Chernow und Mitarbeiter stellen nach einer Untersuchung an 31 Patienten, die sich jeweils einer Leistenhernienoperation (Gr1), einer Cholezystektomie

(Gr2) bzw. einer subtotalen Colectomie (Gr3) unterziehen mußten, die These auf, daß die hormonelle Streßantwort den Schweregrad des operativen Eingriffs reflektiere. Sie stellen den signifikanten Anstieg von Plasmakatecholaminen und Cortisol in den Gruppen 2 und 3 nach der ersten postoperativen Stunde in den Vordergrund, wobei diese Veränderungen in der Gruppe 3 am stärksten ausgeprägt sind. Sie beobachten ein Persistieren der erhöhten Katecholamin- und Cortisolspiegel auch 24 Stunden postoperativ, bis sich die Werte am 5. postoperativen Tag in allen drei Gruppen wieder dem präoperativen Ausgangsniveau nähern. Der Einfluß des Anästhesieverfahrens wird dabei nicht berücksichtigt. {20} Der Zusammenhang zwischen Streßreaktion und der Schwere des Eingriffs oder des Traumas wird auch in Untersuchungen an kritisch Kranken während intensivmedizinischer Behandlung deutlich. Wenn man den Schweregrad eines chirurgischen Eingriffs in Relation zur Streßantwort setzt, darf die Klassifikation eines Eingriffs als „minimal invasiv“ nicht darüber hinwegtäuschen, daß diese Operation keinesfalls mit „minimaler“ Streßantwort einhergeht. So entfällt bei minimal invasiver Koronarbypasschirurgie zwar die extrakorporale Zirkulation, die unter Normo- oder Hypothermie eine metabolische und endokrinologische Streßantwort auslöst, aber der Eingriff ist mit Eröffnung einer Körperhöhle dennoch als groß einzustufen. Neben subjektiven Faktoren und dem chirurgischen Eingriff ist schließlich die Anästhesie als weitere Determinante der endokrinen Streßreaktion zu berücksichtigen. Intraoperativ kann die Auswahl des Narkoseverfahrens die Streßreaktion in unterschiedlicher Weise modulieren. Afferente Impulse peripherer Nerven oder spinaler Nozizeptoren können durch Lokalanästhetika unterbrochen werden. Rückenmarksnahe Regionalanästhesien führen bei Unterbauch- oder Extremitätenoperationen zu einer erheblichen Unterdrückung der hormonellen Streßreaktion durch Blockade der nozizeptiven Afferenzen und der spinalen Efferenzen zum Nebennierenmark. {96} Allgemeinanästhesien modulieren die Verarbeitung stressorbedingter Signale im zentralen Nervensystem. Störungen der Homöostase als Streßauslöser sind ebenfalls zu berücksichtigen und spielen unabhängig vom Narkoseverfahren auch postoperativ eine wichtige Rolle. Dazu zählen zum Beispiel Störungen des Volumenhaushalts durch Blut- und Flüssigkeitsverluste oder auch intraoperative Wärmeverluste. Postoperativ ist die Aufwachphase nach Allgemeinanästhesie ein streßauslösendes Moment. In Abhängigkeit vom Narkosemittelüberhang treten bei nachlassender Sedierung und Analgesie gerade in dieser Phase heftige hämody-

namische Reaktionen auf. Hypertonie, Tachykardie und Shivering mit Steigerung des Sauerstoffverbrauchs sind typische Reaktionen. Patienten mit eingeschränkter kardialer Funktion und myokardialen Durchblutungsstörungen sind dadurch besonders gefährdet.{16} Wundschmerzen werden zwar individuell unterschiedlich stark wahrgenommen, sind aber unmittelbar postoperativ auch abhängig vom Narkoseverfahren und dem angewandten Analgetikum. Eine früh einsetzende suffiziente postoperative Schmerztherapie kann diesen Streßauslöser wesentlich beeinflussen. Die endokrine Streßreaktion erstreckt sich nicht nur auf die operative Phase, sondern Veränderungen von Plasmakatecholaminen und sogenannten Streßhormonen persistieren mehrere Tage lang.{73}

7.2.1 Die Streßreaktion bei Propofol und Remifentanyl

Untersuchungen zur endokrinen Streßantwort während Narkoseeinleitung mit Propofol zeigen einen unterschiedlich stark ausgeprägten Abfall der Plasmakatecholamine Adrenalin und Noradrenalin bis zum OP-Beginn in Verbindung mit einem Blutdruckabfall.{31, 58, 83} Lindgren und Frankenfeld beobachten in ihren Studien bei Propofoleinleitung ohne Opioidgabe vor der Intubation einen Wiederanstieg der Noradrenalinkonzentration nach Intubationsreiz. Die Adrenalinkonzentrationen bleiben entweder unverändert bzw. unterhalb des ursprünglichen Niveaus.{31, 58} Tierexperimentell wird eine verminderte Noradrenalinfreisetzung durch Propofol nachgewiesen.{23}

Adams ordnet die Totale Intravenöse Anästhesie mit Propofol den sympatholytischen hypodynamen Narkoseformen zu. Seine Arbeitsgruppe vergleicht die endokrine Streßreaktion bei orthopädischen Eingriffen zwischen einer TIVA mit Propofol/Fentanyl und einer Isoflurananästhesie mit Fentanylgabe bei Narkoseeinleitung. Sie zeigen auf, daß die Konzentrationen an Plasmakatecholaminen und Cortisol in der Propofolgruppe signifikant niedriger liegen als in der Isoflurangruppe bei vergleichbaren Verläufen von ADH und ACTH. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß die mittlere Fentanyldosis in der TIVA-Gruppe höher ist.{3} Propofol hat in vivo keine Auswirkungen auf die endogene Cortisolproduktion.{82}

Royston untersucht in einer Studie an kardiochirurgischen Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypassoperation unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation unterziehen, die Streßabschirmung unter Propofol/Remifentanyl im Vergleich zu Fentanyl. Als Parameter für die perioperative Streßabschirmung gilt u.a. der Sauerstoffverbrauch, der

in der Remifentanilgruppe nach Narkoseeinleitung extrem niedrig ist und auch in Phasen stärkster chirurgischer Manipulation nicht ansteigt. Er folgert daraus eine profunde Streßabschirmung unter Remifentanil.{75}

In einer Studie an kardiovaskulären Risikopatienten während allgemeinchirurgischer Eingriffe untersuchen Apitsch und Arbeitsgruppe die sympatho-adrenerge Reaktion in der frühen postoperativen Phase bis 60 Minuten nach Extubation. Die Patienten erhalten eine balancierte Anästhesie mit Isofluran (0,4–0,6 Vol %) und alternativ Remifentanil oder Alfentanil per infusionem. Die Autoren stellen hinsichtlich der Plasmatecholaminkonzentrationen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen fest. Im zeitlichen Verlauf liegen die Adrenalin- und Noradrenalin Spiegel nach Extubation signifikant höher als präoperativ mit einem Maximum 30 Minuten nach Extubation. Die hämodynamischen Reaktionen sind frühpostoperativ in der Remifentanilgruppe ausgeprägter.{7}

Über ausgeprägte sympatho-adrenerge Reaktionen oder abrupte Aufwachphasen in der Ausleitung nach Remifentanilnarkose berichten auch andere Untersucher. Das abrupte Erwachen nach Beendigung der Remifentanilzufuhr ist durch dessen Pharmakokinetik mit extrem kurzer Halbwertszeit zu erklären und wird als „on-off-effect“ bildlich beschrieben.{98} Dieser Effekt ist allerdings nicht in allen Studien reproduzierbar, denn die adjuvanten Anästhetika sind für das Aufwachverhalten mitentscheidend.{100} Im Vergleich zu anderen Opioiden werden endokrine Streßparameter unter Remifentanil offenbar in gleicher Weise beeinflusst.{78}

7.2.2 Die Streßreaktion bei Fentanyl und Isofluran

Eine Narkose auf der Grundlage hochdosierter Fentanylgaben ist in der Kardioanästhesie weit verbreitet, da Fentanyl nur geringe Interferenzen mit dem kardiovaskulären System aufweist.{90}

Eine Unterdrückung sympathoadrenerger Reaktionen im Sinne von Hypertension und Tachykardie läßt sich aber selbst unter Höchstdosen an Fentanyl nicht sicher unterdrücken.{48, 68} Bei der „high-dose“ Fentanyl-Narkose wird in Anlehnung an Stanley und Mitarbeiter eine Gesamtdosis an Fentanyl von 100 µg/kgKG zu Beginn der Anästhesie infundiert, wobei sehr hohe initiale Plasmaspiegel (bis 150 ng/ml) erreicht werden. Entsprechend der pharmakokinetischen Eigenschaften des Fentanyls kommt es dann

über Stunden zu einem langsamen Konzentrationsabfall. Kettler und Mitarbeiter beobachten in ihrer Studie an koronarchirurgischen Patienten sowohl unter „high-dose“ Fentanyl als auch unter einer „moderaten“ kontinuierlichen Dosierung einen deutlichen Abfall der Plasmacortisolspiegel bis zur extrakorporalen Zirkulation. Die Vergleichsgruppe mit Halothannarkose zeigt bis zur Sternotomie einen erheblichen Cortisol-Anstieg.{48} Stanley und Mitarbeiter beobachten unter „high-dose“-Fentanyl bei kardiochirurgischen Patienten keine Phasen mit Hypertension und Tachkardie. Die Plasmakonzentrationen an Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin bleiben unter Fentanylgabe von 24 µg/kg auch nach Intubation unverändert und nehmen nach weiterer Fentanylgabe (75 µg/kg) allesamt ab bis unterhalb des Ausgangslevels. Ein Anstieg von Katecholaminen und Cortisol setzt erst mit Beginn des kardiopulmonalen Bypasses ein.{90} In Verbindung mit Benzodiazepinen ist unter Fentanyl auch in niedriger Dosierung eine deutliche Abnahme der sogenannten Stresshormone meßbar. In einer Studie an 72 allgemeinchirurgischen Patienten vergleichen Fitzal und Mitarbeiter die endokrine Stressreaktion zwischen Isofluran, Halothan und einer Narkose mit Fentanyl (0,003 mg/kg) und Diazepam (0,2 mg/kg) nach Induktion mit Thiopental. Die Noradrenalininkonzentrationen sinken nach Narkoseeinleitung in der Fentanylgruppe deutlich ab und zeigen keine Veränderung nach Intubation, obwohl zu diesem Zeitpunkt Herzfrequenz und Blutdruck ansteigen. Im Vergleich zu den Inhalationsanästhetika sind in dieser Gruppe die geringsten hämodynamischen Veränderungen zu beobachten. Die Adrenalinpiegel sinken ebenfalls nach Narkoseeinleitung ab und bleiben auf niedrigem Niveau ohne signifikante Gruppenunterschiede zu den Inhalationsanästhetika.{30}

In dieser Studie ist unter Isoflurananästhesie bis zur Intubation ein Abfall des mittleren arteriellen Drucks bei nicht-signifikantem Anstieg der Herzfrequenz ersichtlich. Nach Intubation sind in dieser Gruppe die heftigsten hämodynamischen Reaktionen zu verzeichnen, die mit einem Noradrenalinanstieg einhergehen. Arroyo und Mitarbeiter beobachten unter Isofluranmonoanästhesie (0,4-1,5 Vol %) nach Schlafinduktion mit Thiopental einen signifikanten perioperativen Anstieg von ADH, ACTH und Cortisol im Vergleich zum präoperativen Ausgangsniveau bei gleichzeitigem moderaten, aber dennoch signifikantem Blutdruckabfall. Die Veränderungen sind unter Isofluran geringer ausgeprägt als unter Halothan.{8} Die Arbeitsgruppe um Crozier berichtet ebenfalls über perioperative Anstiege von ACTH und Cortisolkonzentrationen unter Isofluranmo-

noanästhesie, wobei die Konzentrationsanstiege mit dem Beginn der chirurgischen Eingriffe einsetzen. In der Isoflurangruppe sind diese Anstiege allerdings insgesamt weniger ausgeprägt als unter Halothan. Die Cortisolkonzentrationen sind unter Isofluran signifikant niedriger. Crozier diskutiert an diesem Punkt einen möglichen kausalen Zusammenhang mit einer reduzierten Splanchnikusdurchblutung unter Isofluran, da die Cortikoidsynthese auch von der Perfusion der Nebennieren abhängt. Er beobachtet klinisch allerdings keine parallele hämodynamische Depression. Die Plasmakatecholamine fallen in beiden Gruppen nach Narkoseeinleitung zunächst ab. Der Adrenalinabfall in der Halothangruppe ist dabei statistisch signifikant. Nach Hautschnitt läßt sich unter beiden Inhalationsanästhetika ein signifikanter Wiederanstieg von Adrenalin und Noradrenalin beobachten. Weder Isofluran noch Halothan blockieren die endokrine Streßreaktion in der unmittelbar postoperativen Phase. {22}

7.3 Diskussion der eigenen Ergebnisse

7.3.1 Hämodynamisches Verhalten

Das hämodynamische Verhalten während der Narkoseeinleitung war in beiden Untersuchungsgruppen auffallend ähnlich. Weder unter Remifentanil/Propofol (Gr1) noch unter Isofluran (Gr2) traten sympathoadrenerge Reaktionen im Sinne von Tachykardie oder Hypertension auf. In beiden Gruppen sank die Herzfrequenz im Mittel um 20 % ab, wobei in Einzelfällen erhebliche Bradykardien mit Frequenzen von 35-39/Minute beobachtet wurden. Diese Bradykardieneigung war sicherlich auf eine synergistische Wirkung von medikamentöser Betablockade und Narkosewirkung zurückzuführen. {24} Fentanyl und Remifentanil als morphinartige Opioide können via μ -Rezeptorstimulation eine Bradykardie hervorrufen, was insbesondere nach Bolusgabe eintritt. {81, 94} Auch unter Propofol sind negativ chronotrope Wirkungen beobachtet worden. {49} Neben der Herzfrequenzabnahme war zu diesem Zeitpunkt in beiden Gruppen ein konsekutiver Abfall des systolischen und diastolischen arteriellen Systemdrucks in Verbindung mit erniedrigtem cardiac index zu beobachten. Der Abfall des diastolischen Drucks war in der Remifentanil-Gruppe mit einer Reduktion um 33 % etwas stärker ausgeprägt als unter Isofluran, was aber keine statistische Signifikanz hatte. Ein mittlerer arterieller Druck von 70 mmHg wurde in keiner der Untersuchungsgruppen unterschritten. Dieses hämo-

dynamische Verhalten während der Narkoseeinleitung mit Propofol wurde von Seitz und Mitarbeitern in einer Studie bei koronarchirurgischen Patienten beschrieben. Auch sie beobachteten bei gleicher Einleitungs-dosis von 1 mg/kgKG Propofol in Kombination mit Fentanyl (7-10 µg/kgKG) trotz langsamer Injektion einen deutlichen Abfall des arteriellen Mitteldrucks.{84} Schlagvolumenindex und systemischer Gefäßwiderstand waren nach der Narkoseeinleitung ebenfalls erniedrigt, wobei sich kein wesentlicher Gruppenunterschied herauskristallisierte. Während der rechtsatriale Druck bis zu diesem Zeitpunkt unverändert blieb, fiel der pulmonalkapilläre Verschußdruck in beiden Gruppen ab. Pulmonalarterieller Mitteldruck und pulmonaler Gefäßwiderstand wurden unter beiden Narkoseformen deutlich herabgesetzt. Intraoperativ blieb die hämodynamische Depression in beiden Gruppen bestehen, wobei das Verhalten der einzelnen Kreislaufparameter unter TIVA und balancierter Anästhesie nahezu identisch war mit graduellen Unterschieden bezüglich des systemischen Blutdrucks und des Gefäßwiderstands im peripheren und pulmonalen System. Bei unveränderter bradykarder Herzfrequenz war ein weiteres Absinken von diastolischem, systolischem und arteriellen Mitteldruck zu beobachten, wobei die Druckabfälle unter Remifentanil/Propofol im Vergleich zur Isoflurangruppe insgesamt stärker ausgeprägt waren ohne statistische Signifikanz zu erlangen. Blutdruckabfälle sind in anderen Studien bei beiden Narkoseverfahren beschrieben worden.{11, 17, 27, 47, 49, 51, 55, 82, 84, 89, 91} Betrachtet man den diastolischen arteriellen Blutdruck als Hauptdeterminante des koronaren Perfusionsdrucks, so muß angemerkt werden, daß die zum Teil erhebliche Reduktion des diastolischen Drucks in beiden Gruppen den koronaren Perfusionsdruck auf kritische Werte absenkte und somit das Risiko einer koronaren Minderperfusion gegeben war. Cardiac index, Schlagvolumenindex sowie die Druckwerte im rechten Vorhof und in der Pulmonalarterie fielen ebenfalls in beiden Untersuchungsgruppen ab. Der periphere Gefäßwiderstand war intraoperativ unter Remifentanil/Propofol deutlich herabgesetzt. Ausgehend vom präoperativen Niveau war die Reduktion um 35 % in dieser Gruppe stärker ausgeprägt als unter Isofluran mit einem Abfall um 14 %, was aber statistisch nicht signifikant war. Der zu diesem Meßzeitpunkt höhere pulmonale Gefäßwiderstand in der Remifentanil-Gruppe erwies sich ebenfalls als nicht signifikant. Im Zusammenhang mit den pathophysiologischen Vorgängen während Ein-Lunge-Beatmung wäre eine unterschiedliche Beeinflussung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion unter TIVA und Inhalati-

onsanästhesie zu diskutieren. Insgesamt sprach das hämodynamische Verhalten bei beiden Narkoseformen für eine suffiziente intraoperative Streßabschirmung mit zuverlässiger Unterdrückung sympathoadrener Kreislaufreaktionen. Die Reduktion von Herzfrequenz und Blutdruck als wesentliche Faktoren des myokardialen Sauerstoffbedarfs war wünschenswert zur Aufrechterhaltung des myokardialen Sauerstoffgleichgewichts. Die mittlere Remifentanildosierung lag intraoperativ nach der Bolusgabe zur Einleitung im Mittel zwischen 0,2-0,4 µg/kgKG/Minute, was offenbar zu einer ausreichenden Analgesie führte. Dieser Dosisbereich entsprach bisherigen klinischen Erfahrungen. {24, 33, 42, 70, 75, 79, 98, 99} Die durchschnittliche Isoflurandosierung mit 1 Vol % lag unter der MAC von 1,4 Vol % ohne Lachgassupplementierung. Obwohl in dieser Gruppe das Analgetikum nach einer äquipotenten Einleitungs-dosis nicht mehr kontinuierlich zugeführt wurde, war auch in dieser Gruppe eine suffiziente Streßabschirmung, gemessen an der hämodynamischen Reaktion, zu konstatieren. Die anhaltende Analgesie war auf die pharmakokinetischen Eigenschaften des Fentanyls zurückzuführen. In Hinblick auf die hämodynamischen Anforderungen bei minimal invasiver Koronarchirurgie war insbesondere das stabile Herzfrequenzverhalten und die Blutdrucksenkung in beiden Gruppen als positiv einzustufen {40, 77}, wobei die anhaltende Betablockade neben der Reflexunterdrückung durch die Narkose sicher mitentscheidend war. Nach Extubation und in der frühen postoperativen Phase waren in beiden Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede im Kreislaufverhalten festzustellen. Unmittelbar nach Extubation zum vierten Meßzeitpunkt stiegen systolischer, diastolischer und arterieller Mitteldruck wieder an, wobei das Ausgangsniveau in keiner Gruppe erreicht wurde. Patienten beider Gruppen zeigten nach Extubation vereinzelt hypertensive Blutdruckspitzen bis 200 bzw. 217 mmHg, die eine medikamentöse Therapie erforderten. Der Anstieg der Herzfrequenz war im Vergleich zu den intraoperativen Werten nicht wesentlich und bei keinem Patienten kam es zu einer tachykarden Reaktion. Zu diesem Zeitpunkt waren unabhängig vom Narkoseverfahren hämodynamische Reaktionen während der Aufwachphase zu beobachten. Diese äußerten sich in Druckanstiegen des PAP , $PCWP$, SVR und PVR . Apitsch und Mitarbeiter beobachteten hingegen nach Remifentanilnarkose bei kardiovaskulären Risikopatienten ausgeprägtere hämodynamische Veränderungen mit höheren Blutdruckwerten und Herzfrequenzen als nach Alfentanilnarkose. Die Meßzeitpunkte waren in dieser Studie sehr engmaschig in zehnminütigen Abständen ge-

wählt.{7} Die plötzlich nachlassende Analgesie nach Beendigung der Remifentanilzufuhr, der „on-off-Effekt“, erklärte diese Reaktionen, wobei dieses Phänomen in anderen Studien nicht immer reproduzierbar ist und sicher auch von den supplementierenden Anästhetika beeinflusst wird.{55, 100}

In einer Untersuchung an kardiochirurgischen Patienten ließ sich bei TIVA mit Propofol und Remifentanil bezüglich der Hämodynamik kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu anderen Opioiden feststellen.{78} Das postoperative Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten war in beiden Untersuchungsgruppen stabil, wobei die Blutdruckwerte unterhalb des Ausgangsniveaus lagen. Je nach klinischer Erfordernis erhielten die Patienten in dieser Phase antihypertensive Medikamente. Der cardiac index stieg jeweils progredient an bei ebenfalls zunehmenden Schlagvolumina und lag zum Ende des Beobachtungszeitraums oberhalb der Ausgangswerte. Bei niedrigen Füllungsdrücken sank der periphere Gefäßwiderstand in beiden Gruppen ab.

7.3.2 Nachbeatmungsdauer, Analgetikabedarf

Bei gleicher Altersverteilung, aber unterschiedlicher Geschlechterverteilung in beiden Untersuchungsgruppen lag die Nachbeatmungsdauer mit 66 Minuten in der Isofluran-Gruppe höher als in der Remifentanilgruppe mit 44 Minuten. In diesem Zusammenhang war eine längere OP-Dauer in der Isoflurangruppe zu berücksichtigen, was allerdings keine statistisch signifikante Relevanz hatte. Das Aufwachverhalten und das Wiedereinsetzen einer suffizienten Spontanatmung wiesen insgesamt große individuelle Unterschiede auf. Der in der Literatur beschriebene „on-off-effect“ nach TIVA mit Remifentanil/Propofol ließ sich nicht immer beobachten, was unter pharmakodynamischen Gesichtspunkten auf das Propofol zurückzuführen war. Weitere Faktoren, wie die Prämedikationssubstanzen oder auch das Lebensalter können das Aufwachverhalten zusätzlich beeinflusst haben. Der Analgetikabedarf war in der Remifentanilgruppe signifikant höher als in der Isoflurangruppe, wobei fünf Patienten der Remifentanilgruppe eine zusätzliche Interkostalblockade zur ausreichenden Analgesie benötigten. Das frühere und oft abrupte Einsetzen der Wundschmerzen ist nach Remifentanilnarkosen eine Folge der extrem kurzen Halbwertszeit dieses Opioids. Nach thoraxchirurgischen Eingriffen kommt der Analgesie eine besondere klinische Bedeutung zu, da eine schmerzbedingte Hypoventilation zum Sekretverhalt führen kann und somit der Atelektasenbil-

dung Vorschub leistet. Neben der intravenösen Schmerztherapie haben sich bei Thorakotomien auch regionale Blockadeverfahren etabliert. Bachmann-Mennenga und Mitarbeiter untersuchten an vierzig thoraxchirurgischen Patienten den Einfluß von vier unterschiedlichen schmerztherapeutischen Verfahren in Hinblick auf die postoperative endokrine Streßreaktion. Sie verglichen Interpleuralanalgesie, Interkostalblockade, thorakale Periduralanalgesie und intravenöse Analgesie mit Buprenorphin. Das Verhalten der Plasmakatecholamine zeigte keine gruppenspezifische signifikanten Unterschiede. Während es in allen Gruppen nach Einsetzen der Schmerztherapie zu einem Abfall der Adrenalinpiegel kam, blieben die NoradrenalinKonzentrationen auf unverändertem hohen Niveau. Die ACTH-Spiegel fielen innerhalb des 240 minütigen Beobachtungsintervalls tendenziell ab ohne wesentliche Veränderungen der erhöhten Cortisol-Spiegel. Die Autoren beobachteten keine signifikanten Gruppenunterschiede. {10}

7.3.3 Verhalten der Plasmakatecholamine

Die präoperativen Plasmakatecholaminkonzentrationen lagen trotz Prämedikation bei den Patienten beider Gruppen oberhalb der angenommenen Normwerte und waren vom Größenbereich her vergleichbar. In der Remifentanilgruppe war eine ausgeprägte Suppression der Adrenalinpiegel bis zum dritten Meßzeitpunkt auffallend, während es in der Isoflurangruppe bereits intraoperativ zu einem Wiederanstieg der AdrenalinKonzentrationen kam, die ihren Gipfel zum vierten Meßzeitpunkt nach Extubation erreichten. Die Aufwachphase war auch nach TIVA von einem deutlichen Adrenalinanstieg begleitet, der sich im Gegensatz zum Verhalten der Isoflurangruppe in den folgenden zwei Stunden noch weiter fortsetzte. Dieser Effekt war möglicherweise durch die fehlende analgetische und sedierende Nachwirkung des ultrakurzwirksamen Remifentanils bedingt. Beim Verlauf der NoradrenalinKonzentrationen imponierte unter TIVA mit Remifentanil/Propofol während des gesamten Untersuchungsintervalls eine stärkere Suppression als unter Inhalationsanästhesie. In der frühen postoperativen Phase wurden in beiden Gruppen dabei anhaltend hohe Werte beobachtet, die deutlich oberhalb des Ausgangsniveaus lagen. Bei der Interpretation der Plasmakatecholamine ist grundsätzlich zu berücksichtigen, daß gemessene Plasmaspiegel die adrenerge Aktivität nur semiquantitativ widerspiegeln. Während Adrenalin durch Stimulation der Nebennierenrinde direkt in den Kreislauf sezerniert wird, repräsentiert der Noradrenalinplasmaspiegel nur

die Menge, die nach Wiederaufnahme in den synaptischen Spalt als „Überlauf“ in den Kreislauf gerät. {93} Gewebepfusion und die Clearancerate sind ebenfalls Einflußgrößen der Noradrenalinausschüttung. {23} Hohe Noradrenalinspiegel sind Ausdruck einer diffusen sympathischen Aktivierung, während Adrenalinausschüttungen als gezielte Reaktion auf eine bestimmte Stresssituation gelten. {2, 73} Ein Anstieg der Plasmakatecholamine kann durch unterschiedliche Stressauslöser getriggert werden: neben Schmerz, Angst und chirurgischem Trauma sind auch Hypotonie, Hypothermie und Hyperkapnie dabei zu berücksichtigen. Trotz der kurzen Halbwertszeit mit zwei bis drei Minuten bleiben die gemessenen Plasmaspiegel vom Verlauf her interpretierbar, wenn man davon ausgeht, daß sich bei anhaltender Belastung ein Fließgleichgewicht auf höherem Niveau einstellt. In der vorgelegten Studie kam es bei identischem Trauma intraoperativ unter beiden Narkoseformen zu einer vergleichbaren hämodynamischen Depression mit erheblichen Blutdruckabfall. Normokapnie konnte unter kontrollierter Beatmung bei allen Patienten gewährleistet werden und auch hinsichtlich der Körpertemperatur gab es keine wesentlichen Gruppenunterschiede. Bei vergleichbaren Rahmenbedingungen erwies sich die TIVA mit Remifentanyl/Propofol als Narkoseform mit ausgeprägter Suppression der endogenen Katecholaminfreisetzung. Die deutlich reduzierte Noradrenalinausschüttung unter TIVA war vermutlich auf die Propofolwirkung zurückzuführen und bestätigte die Beobachtungen von anderen Autoren, die unter Propofolgabe einen deutlich sympatholytischen Effekt sahen einhergehend mit stark erniedrigten Noradrenalinwerten. {3, 23, 31} Remifentanyl schien nach bisherigen Erkenntnissen im Vergleich zu anderen Opioiden die endogene Katecholaminantwort quantitativ nicht anders zu beeinflussen. {7, 78} Remifentanyl wurde im Rahmen der TIVA kontinuierlich zugeführt, während die Patienten der Isoflurangruppe das Analgetikum in äquipotenter Dosierung nur als initiale Bolusgabe erhielten. Unter Berücksichtigung der wesentlich längeren Halbwertszeit und Wirkdauer des Fentanyl war trotz unterschiedlicher Applikationsformen von einer suffizienten intraoperativen Analgesie auszugehen. In einer Studie an koronarchirurgischen Patienten stellten Philbin und Mitarbeiter allerdings fest, daß eine profunde Analgesie mit hohen Plasmakonzentrationen an Opioiden die Katecholaminausschüttung nach Laryngoskopie und Sternotomie nicht unterdrücken konnten. {68} Monk und Mitarbeiter stellten in diesem Zusammenhang dar, daß die intraoperative Stressantwort nicht ausschließlich durch das Analgetikum moduliert werden

konnte, sondern ebenso durch die Gabe eines Hypnotikums, in diesem Fall Propofol, wirksam zu beeinflussen war, was sich anhand der Katecholaminspiegel nachvollziehen ließ. Die erhöhten ADH-Spiegel nach maximalem chirurgischem Stimulus blieben davon allerdings unberührt. {62} Interessanterweise machten Adams und Mitarbeiter während der Ausleitungsphasen nach Inhalationsanästhesie die Beobachtung, daß eine Extubation in Narkose von wesentlich höheren Noradrenalinspiegeln begleitet war als eine Wachextubation. Das Verhalten des Noradrenalins als schnell reagierender Streßparameter war erstaunlich, da der Extubationsvorgang per se als starker Streßauslöser gilt. {4} Orientiert man sich am Plasmakatecholaminverlauf, so war unter Isoflurananästhesie keine wesentliche Suppression dieser Achse der endokrinen Streßantwort zu beobachten; insbesondere in Hinblick auf die mittleren Noradrenalinspiegel. Diese Beobachtung machten auch Monk und Mitarbeiter in einer vergleichenden „Streßstudie“ bei abdominaler Prostatektomie. {63} Der Verlauf der NoradrenalinKonzentrationen konnte als Ausdruck einer insuffizienten Unterdrückung der Streßantwort gedeutet werden, aber es blieb eine mögliche intrinsische sympathomimetische Eigenschaft des Isoflurans zu berücksichtigen. Takki und Tammisto differenzierten in diesem Kontext sympathomimetische und sympatholytische Anästhetika. Sympathomimetische Anästhetika können bei Blockade der Katecholaminrezeptoren über einen positiven feedback-Mechanismus die Katecholaminsynthese steigern bzw. die Wiederaufnahme von Noradrenalin am synaptischen Spalt inhibieren. Dieser Mechanismus wurde beispielsweise für Neuroleptika und Äther beschrieben. {93} Eine möglicherweise unzureichende Narkosetiefe war in diesem Zusammenhang ebenfalls zu berücksichtigen, obwohl sich dafür vom hämodynamischen Verhalten und von vegetativen Reaktionen her kein Anhalt ergab. In der frühen postoperativen Phase blieben in beiden Gruppen erhöhte Noradrenalinspiegel bestehen, wobei die Plasmaspiegel nach Remifentanyl/Propofol auf insgesamt deutlich niedrigerem Niveau lagen. Es stellt sich die Frage nach der klinischen Bedeutung erhöhter Plasmakatecholaminspiegel beim koronarkranken Patienten. Grundsätzlich sind drei Mechanismen streßinduzierter myokardialer Ischämien beschrieben worden. Eine katecholaminvermittelte Zunahme von Herzfrequenz, arteriellem Blutdruck und Schlagvolumen erhöht den myokardialen Sauerstoffverbrauch und kann das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffverbrauch und koronarem Blutfluß empfindlich stören. Die Sauerstoffextraktionsrate des Herzens liegt mit 80 bis 85 % per se

sehr hoch. Als Anpassung an eine Steigerung der Herzarbeit, die den Sauerstoffverbrauch weiter erhöht, muß der koronare Blutfluß gesteigert werden, um das Sauerstoffangebot sicherzustellen. Insbesondere bei Patienten mit Koronarstenosen kann dieser Mechanismus eine Dysbalance zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch hervorrufen, woraus myokardiale Ischämien resultieren. Eine katecholamininduzierte Zunahme des Sauerstoffverbrauchs kann im Verhältnis zur Herzarbeit unproportional hoch sein. In Bezug auf die vorgelegten Ergebnisse spielte dieser Mechanismus zumindest intraoperativ keine Rolle. Nach Beendigung der Narkose stiegen arterieller Blutdruck und cardiac index zwar an, allerdings nicht auf Werte oberhalb des Ausgangsniveaus. Die Herzfrequenz blieb im wesentlichen unverändert bei eher bradykardem Frequenzbereich. Als weiterer Mechanismus streßbedingter myokardialer Ischämien gilt die katecholamininduzierte koronare Vasokonstriktion durch Stimulierung alpha-adrenerger Gefäßrezeptoren. Die Bedeutung dieses Phänomens in Verbindung mit der Inzidenz perioperativer Myokardischämien ist noch nicht abschließend geklärt. Eine koronare Vasokonstriktion, durch Katecholaminausschüttung induziert, kann andererseits durch Anhebung des Perfusionsdrucks, der unter Katecholaminen ebenfalls ansteigt, kompensiert werden. Eine wirksame Störung des myokardialen Blutflusses wäre in dieser Situation denkbar, wenn der Perfusionsdruck absinkt. { 16 }

Die deutlich erhöhten Noradrenalin Spiegel unter Isoflurannarkose bei zumindest intraoperativer hämodynamischer Depression waren unter diesem Aspekt als potentiell gefährlich einzustufen. Die mittels kontinuierlicher ST-Segmentanalyse registrierten ST-Streckenveränderungen traten in beiden Gruppen nur nach Anschlingen und Okklusion des Ramus interventrikularis anterior auf und waren nach Freigabe der Anastomose aber reversibel.

Streßhormone können desweiteren über Veränderungen der plasmatischen Gerinnung im Sinne einer Hyperkoagulopazität das Risiko thrombotischer Ereignisse erhöhen. { 16 } Dieser Aspekt war jedoch für die Fragestellung der vorgelegten Studie nicht relevant.

7.3.4 Verhalten der Streßhormone

Die Beurteilung der endokrinen Streßantwort orientierte sich in der vorgelegten Studie an den Plasmakatecholaminen und den sogenannten Streßhormonen ADH, ACTH

und Cortisol. Bis zum zweiten Meßzeitpunkt nach Narkoseeinleitung bewegten sich die Plasmaspiegel aller drei Streßhormone in beiden Gruppen auf niedrigem Niveau ohne nennenswerte Veränderungen. Ein eklatanter Gruppenunterschied kristallisierte sich intraoperativ zum dritten Meßzeitpunkt heraus. Unter Isofluran kam es zu einem hochsignifikanten Anstieg von ADH, ACTH und Cortisol, während die Hormonkonzentrationen unter Remifentanil/Propofol zunächst unverändert niedrig blieben. Ein deutlicher Anstieg der Streßhormone war in dieser Gruppe zeitversetzt zum fünften Meßzeitpunkt, also zwei Stunden nach Extubation zu beobachten. Die Wertigkeit endokriner Streßparameter muß differenziert betrachtet werden. So ergeben sich allein aus den unterschiedlich langen Plasmahalbwertszeiten entsprechende Interpretationen. ADH mit einer kurzen Halbwertszeit von etwa 1 Minute reagiert sehr viel schneller als beispielsweise Cortisol, daß aufgrund einer deutlich längeren Halbwertszeit von etwa 90 Minuten Streßreaktionen verzögert anzeigt. Cortisol unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit physiologischen Spitzenspiegeln zwischen 3 und 8 Uhr bzw. 18 bis 24 Uhr, die durch intermittierende ACTH-Sekretion aus dem Hypophysenvorderlappen gesteuert werden. ACTH und Cortisol interagieren durch einen negativen feedback-Mechanismus, d. h. hohe periphere Cortisolspiegel hemmen die ACTH-Sekretion. Im Zusammenhang mit einer Streßsituation durch Operation und Anästhesie können sowohl die zirkadiane Rhythmik als auch der feedback-Mechanismus aufgehoben sein.{65, 95} Die Plasmahalbwertszeit von ACTH wird zwischen 10 und 15 Minuten angegeben. Axelrod und Reisine beschreiben auf molekularer Ebene zusätzliche Interaktionen zwischen Katecholaminen und ACTH in dem Sinne, daß Katecholamine die ACTH-Sekretion in vivo und in vitro stimulieren können.{9} Seitz weist darauf hin, daß zwischen ACTH- und Cortisolspiegeln keine quantitativen Beziehungen herzustellen sind.{83}

Cortisol und ACTH werden in „Streßstudien“ als relevante Streßparameter beschrieben; ihre Validität wird jedoch unterschiedlich beurteilt. Einige Autoren stellen heraus, daß beide Parameter in Abhängigkeit vom Schweregrad des operativen Traumas ansteigen und als Gradmesser der Streßsituation dienen können. Die erhöhten Plasmaspiegel persistieren dabei häufig auch in der postoperativen Phase.{65, 95, 96} Die Arbeitsgruppe um Bormann stellt dagegen ADH als validen Streßparameter mit einer hohen Sensibilität gegenüber Streß-Schmerzbelastung in den Mittelpunkt. In dieser Studie werden Plasmakatecholaminspiegel allerdings nicht berücksichtigt.{14}

In der vorgelegten Studie ergaben sich im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede im Verhalten der ACTH- und Cortisolspiegel. Neben den bereits dargestellten Unterschieden war außerdem auffallend, daß die Cortisolsekretion in der Remifentanilgruppe bis zur Extubation deutlich supprimiert wurde, aber bereits zwei Stunden später um das fünffache angestiegen war und sich dem Niveau der Isoflurangruppe anglich. Die Beobachtung, daß die ACTH-Konzentrationen zu diesem Zeitpunkt bereits wieder deutlich abfielen, bestätigte das bereits erwähnte Phänomen der aufgehobenen Korrelation beider Parameter unter Streßbedingungen. Roth-Isigkeit und Mitarbeiter beobachteten bei einem Kollektiv koronarchirurgischer Patienten, daß es nach einem perioperativen Anstieg von ACTH und Cortisol am Abend des ersten und zweiten postoperativen Tages zu einem Wiederabsinken des ACTH kam bei konstant hohen Cortisolspiegeln. Die Operation erfolgte bei den untersuchten Patienten unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bei balancierter Anästhesie mit Sufentanil, Isofluran und Midazolam. Mit dem Hinweis auf Studien anderer operativer Fächer betrachten die Autoren dieses dissoziative Hormonverhalten als Ausdruck des Schweregrades der Traumatisierung. {74} Das Verhalten der ADH-Plasmakonzentrationen in der vorgelegten Arbeit verdeutlichte die Beobachtung, daß die endokrine Streßreaktion intraoperativ unter Remifentanil/Propofol suffizienter unterdrückt wurde als unter Isofluran.

In diesem Zusammenhang muß berücksichtigt werden, daß eine vermehrte ADH-Sekretion aus dem Hypophysenhinterlappen während Anästhesie und Chirurgie nicht nur streßinduziert erfolgt, sondern natürlich auch von Veränderungen der Hämodynamik und des Volumenstatus abhängt. Zu den wichtigen physiologischen Regelgrößen der ADH-Sekretion zählen die Serumosmolalität, der arterielle Mitteldruck und das zirkulierende Blutvolumen; dabei erfolgt die Informationsübertragung an das hypothalamische-hypophysäre System mittels Osmorezeptoren im Hypothalamus, Barorezeptoren im Carotissinus bzw. Volumenrezeptoren im linken Atrium. Diese Steuerungsmechanismen sind allerdings nur innerhalb des normalen Konzentrationsbereiches von ADH wirksam. Streßinduzierte ADH-Anstiege liegen in der Regel weit oberhalb der physiologischen Spannbreite. Wir sahen bei den untersuchten Kollektiven ADH-Anstiege um das zehnfache bzw. siebzehnfache als Ausdruck einer relevanten endokrinen Streßreaktion. Intra- und postoperative Volumenmangelzustände, Ventilationsstörungen mit Hypoxie oder Hyperkapnie sowie Hypothermie können die ADH-Sekretion zusätzlich be-

einflussen. Anstiege des $p\text{CO}_2$ waren postoperativ in beiden Untersuchungsgruppen zu beobachten. Unmittelbar nach Extubation wurden maximale CO_2 -Partialdrücke von 58 mmHg gemessen ohne gruppenspezifische Häufung. Hypoxische Zustände oder ausgeprägte Hypovolämien konnten als klinisch bedeutsamer Auslöser der ADH-Sekretion ausgeschlossen werden. Die Anästhesie- und Analgesiequalität gelten als weitere relevanter Faktoren der ADH-Sekretion. {14, 64, 65, 66, 67} Vom klinischen Standpunkt aus gab es keinen Anhalt für eine mangelnde Anästhesietiefe, die allerdings nicht mittels Neuromonitoring überwacht wurde.

8 Fazit

In der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, daß beide Narkoseverfahren im Rahmen der minimal invasiven Koronarchirurgie gut einsetzbar sind und den speziellen hämodynamischen Anforderungen dieser Operationstechnik gerecht werden. Sowohl bei der Totalen Intravenösen Anästhesie als auch bei dem balancierten Anästhesieverfahren kam es zu einer zuverlässigen Unterdrückung intraoperativer hämodynamischer Streßantworten im Sinne von Tachykardie oder Hypertension.

Das hämodynamische Verhalten beider Patientengruppen war während des gesamten Untersuchungszeitraumes auffallend ähnlich. In Bezug auf die endokrine Streßantwort kristallisierte sich intraoperativ ein signifikanter Gruppenunterschied heraus. Bei TIVA mit Remifentanyl/Propofol ließ sich eine deutlich stärkere Supprimierung der Katecholamin- und Streßhormonausschüttung beobachten als im anderen Kollektiv mit Isoflurannarkose.

Die endokrine Streßreaktion bei Isoflurannarkose korrelierte dabei nicht mit den erhobenen hämodynamischen Meßwerten. Sie entsprach vielmehr fehlender Isofluran-immanenter Sympathikolyse, wie sie Propofol zugeschrieben wird. Trotzdem war für beide Narkoseverfahren in Hinblick auf eine narkosebedingte Koronarinsuffizienz – ST-Segment-Veränderungen – kein unterschiedliches Verhalten zu beobachten. Somit können beide hier untersuchten Narkoseverfahren als für MIDCAB-Operationen praktikabel und geeignet bezeichnet werden.

9 Zusammenfassung

Die Bedeutung der endokrinen Streßreaktion in der Anästhesie ist in zahlreichen Publikationen thematisiert worden. Es erscheint dabei nicht sinnvoll, die Streßreaktion per se zu unterdrücken. Die Zielsetzung des anästhesiologischen Managements mit differenziertem Einsatz unterschiedlicher Narkose- und Schmerztherapieverfahren sollte vielmehr darauf ausgerichtet sein, diese Reaktion so zu modulieren, dass die negativen Auswirkungen der Streßantwort verringert werden ohne die Kompensationsmechanismen des Organismus völlig zu unterbinden.

Die perioperative Streßantwort betrifft den Metabolismus, die Hämodynamik, den Hormonhaushalt und beeinflusst außerdem die Immunabwehr des Organismus. Hämodynamische Streßreaktionen, gekennzeichnet durch katecholamininduzierte Tachykardie und Hypertension, können insbesondere den koronarkranken Patienten durch eine Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs gefährden, da sich bei eingeschränkter Koronarreserve ein Mißverhältnis zwischen myokardialem Sauerstoffverbrauch und -angebot entwickeln kann. Die katecholaminvermittelte koronare Vasokonstriktion stellt einen weiteren Mechanismus in Hinblick auf mögliche Ischämiegefährdung dar. Im Rahmen der endokrinen Streßantwort kommt es zu einer rasch einsetzenden Katecholaminausschüttung und zur gesteigerten Sekretion sogenannter Streßhormone. Antidiuretisches Hormon (ADH), Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und Cortisol gelten dabei als valide Streßparameter, wobei das ADH aufgrund seiner kürzeren Halbwertszeit am schnellsten reagiert.

Grundlage der vorgelegten Arbeit ist eine Studie an 30 koronarchirurgischen Patienten, die sich einem „minimal invasive direct coronary artery bypass grafting“ (MIDCAB) unterziehen mußten. Wir verglichen dabei zwei unterschiedliche Narkoseverfahren - Totale Intravenöse Anästhesie mit Remifentanyl/Propofol und Balancierte Anästhesie mit Isofluran - mit der Fragestellung, welche Auswirkungen das jeweilige Narkoseverfahren auf die endokrine Streßantwort und das hämodynamische Verhalten hat. Ein weiterer Aspekt war die klinische Eignung der Narkoseformen bei einem kardiochirurgischen OP-Verfahren ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine.

Bei beiden Narkoseverfahren kam es intraoperativ zu einem signifikanten Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks und des Cardiac Index bei reduziertem Schlagvolumenindex und peripherem Gefäßwiderstand. Die Herzfrequenz war intraope-

rativ signifikant erniedrigt. Abfälle des pulmonalarteriellen Mitteldrucks und des pulmonalkapillären Verschußdrucks wurden in beiden Gruppen beobachtet.

Im Gegensatz zu diesem nahezu parallelem hämodynamischen Verlauf kristallisierte sich intraoperativ ein deutlicher Gruppenunterschied hinsichtlich der endokrinen Streßreaktion heraus. Bei Isoflurannarkose kam es zu einem signifikanten Anstieg von Plasmakatecholaminen, ADH, ACTH und Cortisol, während bei TIVA sowohl die endogenen Katecholaminspiegel als auch die Hormonkonzentrationen deutlich supprimiert waren. Die endokrine Streßreaktion setzte in diesem Kollektiv postoperativ ein. Die Plasmakatecholamine stiegen zum vierten Meßzeitpunkt kurz nach Extubation an, während ein Anstieg der sogenannten Streßhormone zeitversetzt zwei Stunden nach Extubation zu beobachten war. Am Ende des Untersuchungszeitraumes fielen die AdrenalinKonzentrationen in beiden Gruppen wieder deutlich ab. Die NoradrenalinKonzentrationen hingegen blieben jeweils auf hohem Niveau bestehen. Ein ähnliches Verhalten zeigten die Cortisolspiegel, die postoperativ ebenfalls weiterhin signifikant erhöht waren, während die ACTH- und ADH-Konzentrationen bereits wieder deutlich abgesunken waren.

Aufgrund der endokrinen Veränderungen zwischen den ersten vier Untersuchungsintervallen mußte bei Isoflurannarkose von einer deutlichen Streßreaktion ausgegangen werden, die sich intraoperativ allerdings nicht hämodynamisch auswirkte. Die unmittelbar postoperative Phase nach Extubation war in beiden Kollektiven durch Anstiege des systemischen und pulmonalartriellen Druckes gekennzeichnet bei gleichzeitig erhöhten peripheren und pulmonalen Gefäßwiderständen. Tachykardien wurden nicht beobachtet. Das hämodynamische Verhalten war im weiteren Verlauf stabil.

In Hinsicht auf die Nachbeatmungsdauer ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Der Analgetikabedarf war in der Remifentanilgruppe signifikant höher als in der Isoflurangruppe, was sicherlich im Zusammenhang mit der ultrakurzen Wirksamkeit des Remifentanils stand.

Beide Narkoseverfahren eigneten sich klinisch im Einsatz bei minimal invasiver Koronarchirurgie mit suffizienter Unterdrückung intraoperativer sympathoadrenerger Streßreaktionen. Dabei muß kritisch angemerkt werden, daß die hämodynamische De-

pression, vor allem in Bezug auf die Blutdrucksenkung zum Teil kritische Grenzen erreichte.

10 Tabellen

Variable	Einheiten	Mittelwert	Median	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Meßwerte Gruppe 1 (Remifentanyl)						
<i>HR</i> 1	Schläge/Min	65,73	64,00	10,66	47,00	81,00
<i>HR</i> 2	Schläge/Min	53,07	50,00	10,86	37,00	75,00
<i>HR</i> 3	Schläge/Min	53,40	53,00	9,34	37,00	69,00
<i>HR</i> 4	Schläge/Min	63,13	68,00	9,40	46,00	80,00
<i>HR</i> 5	Schläge/Min	65,87	65,00	13,06	47,00	93,00
<i>HR</i> 6	Schläge/Min	73,93	73,00	15,72	50,00	109,00
<i>SAP</i> 1	mm Hg	175,20	172,00	33,35	114,00	235,00
<i>SAP</i> 2	mm Hg	107,53	109,00	20,61	77,00	143,00
<i>SAP</i> 3	mm Hg	82,60	81,00	21,27	54,00	125,00
<i>SAP</i> 4	mm Hg	159,40	151,00	29,90	123,00	217,00
<i>SAP</i> 5	mm Hg	141,73	142,00	22,53	96,00	192,00
<i>SAP</i> 6	mm Hg	143,93	144,00	15,29	120,00	177,00
<i>DAP</i> 1	mm Hg	83,27	82,00	11,65	62,00	110,00
<i>DAP</i> 2	mm Hg	56,33	56,00	8,79	43,00	69,00
<i>DAP</i> 3	mm Hg	46,73	46,00	14,24	28,00	76,00
<i>DAP</i> 4	mm Hg	83,40	85,00	15,35	55,00	110,00
<i>DAP</i> 5	mm Hg	70,53	71,00	10,01	53,00	90,00
<i>DAP</i> 6	mm Hg	68,60	65,00	10,51	52,00	88,00
<i>MAP</i> 1	mm Hg	119,67	117,00	19,20	84,00	152,00
<i>MAP</i> 2	mm Hg	74,53	78,00	11,89	55,00	90,00
<i>MAP</i> 3	mm Hg	58,20	56,00	15,64	37,00	86,00
<i>MAP</i> 4	mm Hg	112,73	110,00	19,73	79,00	147,00
<i>MAP</i> 5	mm Hg	94,20	93,00	12,95	69,00	114,00
<i>MAP</i> 6	mm Hg	94,00	91,00	11,35	77,00	118,00
<i>CI</i> 1	l/min×m ²	2,81	2,80	0,48	2,20	3,60
<i>CI</i> 2	l/min×m ²	2,05	2,00	0,44	1,20	2,80
<i>CI</i> 3	l/min×m ²	1,94	1,90	0,50	0,80	2,80
<i>CI</i> 4	l/min×m ²	2,52	2,50	0,61	1,70	4,20
<i>CI</i> 5	l/min×m ²	2,67	2,60	0,79	1,60	4,00
<i>CI</i> 6	l/min×m ²	3,20	3,10	0,85	1,90	5,20
<i>SVI</i> 1	CO/HR	43,07	42,00	6,49	31,00	55,00
<i>SVI</i> 2	CO/HR	39,20	38,00	7,55	21,00	56,00
<i>SVI</i> 3	CO/HR	36,07	39,00	6,15	22,00	45,00
<i>SVI</i> 4	CO/HR	40,00	40,00	6,74	25,00	51,00
<i>SVI</i> 5	CO/HR	40,93	44,00	10,42	23,00	56,00
<i>SVI</i> 6	CO/HR	43,00	45,00	8,26	27,00	55,00
\bar{PAP} 1	mm Hg	27,40	28,00	6,52	15,00	41,00
\bar{PAP} 2	mm Hg	18,53	19,00	2,72	14,00	22,00

Variable	Einheiten	Mittelwert	Median	Std. Deviation	Minimum	Maximum
$\overline{PAP} 3$	mm Hg	17,87	17,00	4,09	14,00	31,00
$\overline{PAP} 4$	mm Hg	28,33	27,00	9,05	18,00	51,00
$\overline{PAP} 5$	mm Hg	20,33	20,00	5,89	13,00	37,00
$\overline{PAP} 6$	mm Hg	20,93	20,00	4,70	12,00	32,00
$\overline{PCWP} 1$	mm Hg	15,20	16,00	2,73	9,00	21,00
$\overline{PCWP} 2$	mm Hg	12,47	13,00	2,23	8,00	15,00
$\overline{PCWP} 3$	mm Hg	11,20	11,00	3,61	8,00	22,00
$\overline{PCWP} 4$	mm Hg	16,80	15,00	5,72	9,00	30,00
$\overline{PCWP} 5$	mm Hg	11,07	11,00	3,06	6,00	16,00
$\overline{PCWP} 6$	mm Hg	10,40	10,00	3,27	6,00	16,00
$\overline{RAP} 1$	mm Hg	10,80	11,00	2,54	7,00	15,00
$\overline{RAP} 2$	mm Hg	10,87	11,00	1,36	8,00	13,00
$\overline{RAP} 3$	mm Hg	9,13	9,00	1,68	7,00	13,00
$\overline{RAP} 4$	mm Hg	12,53	12,00	3,58	6,00	20,00
$\overline{RAP} 5$	mm Hg	8,00	7,00	2,39	5,00	12,00
$\overline{RAP} 6$	mm Hg	7,27	7,00	2,34	4,00	13,00
$\overline{SVR} 3$	dyn×sec×cm ⁻⁵	1110,80	978,00	331,77	643,00	1689,00
$\overline{SVR} 4$	dyn×sec×cm ⁻⁵	1762,27	1752,00	466,19	1059,00	2612,00
$\overline{SVR} 5$	dyn×sec×cm ⁻⁵	1482,00	1371,00	496,14	962,00	2933,00
$\overline{SVR} 6$	dyn×sec×cm ⁻⁵	1268,73	1109,00	501,07	714,00	2775,00
$\overline{PVR} 1$	dyn×sec×cm ⁻⁵	192,80	151,00	96,76	98,00	432,00
$\overline{PVR} 2$	dyn×sec×cm ⁻⁵	133,53	124,00	50,91	55,00	218,00
$\overline{PVR} 3$	dyn×sec×cm ⁻⁵	156,60	160,00	58,41	43,00	320,00
$\overline{PVR} 4$	dyn×sec×cm ⁻⁵	203,47	186,00	77,25	101,00	329,00
$\overline{PVR} 5$	dyn×sec×cm ⁻⁵	165,07	143,00	74,79	89,00	356,00
$\overline{PVR} 6$	dyn×sec×cm ⁻⁵	148,47	136,00	73,67	38,00	284,00
ADR 1	pg/ml	228,53	197,00	181,07	44,00	713,00
ADR 2	pg/ml	53,00	42,00	54,92	11,00	243,00
ADR 3	pg/ml	70,73	49,00	71,21	19,00	290,00
ADR 4	pg/ml	566,07	486,00	423,81	120,00	1347,00
ADR 5	pg/ml	961,93	1017,00	531,16	262,00	1917,00
ADR 6	pg/ml	313,40	266,00	198,84	92,00	700,00
NOR 1	pg/ml	459,07	433,00	242,70	183,00	909,00
NOR 2	pg/ml	255,53	193,00	187,09	68,00	818,00
NOR 3	pg/ml	333,27	300,00	254,26	44,00	1080,00
NOR 4	pg/ml	653,07	477,00	446,40	168,00	1553,00
NOR 5	pg/ml	765,40	667,00	408,90	319,00	1931,00
NOR 6	pg/ml	540,53	499,00	256,02	180,00	1139,00

Variable	Einheiten	Mittelwert	Median	Std. Deviation	Minimum	Maximum
ADH 1	pg/ml	8,02	4,40	7,70	1,00	28,30
ADH 2	pg/ml	9,98	4,70	18,31	0,50	74,60
ADH 3	pg/ml	7,70	4,80	6,98	0,50	21,20
ADH 4	pg/ml	41,83	19,70	43,02	0,90	118,90
ADH 5	pg/ml	71,43	76,10	18,17	38,90	96,60
ADH 6	pg/ml	42,25	41,00	19,49	7,80	84,40
ACTH 1	pg/ml	23,96	8,70	58,77	1,30	235,50
ACTH 2	pg/ml	14,13	8,70	17,59	0,70	64,10
ACTH 3	pg/ml	17,86	8,10	19,24	0,90	64,10
ACTH 4	pg/ml	116,97	69,40	120,98	4,50	321,30
ACTH 5	pg/ml	384,99	374,30	241,17	87,50	1036,30
ACTH 6	pg/ml	154,57	122,70	146,28	21,10	502,30
CORT 1	ng/ml	118,07	80,00	109,22	31,00	436,00
CORT 2	ng/ml	105,80	62,00	113,28	21,00	429,00
CORT 3	ng/ml	103,20	62,00	114,89	14,00	464,00
CORT 4	ng/ml	182,07	103,00	172,62	17,00	557,00
CORT 5	ng/ml	381,53	365,00	105,28	226,00	664,00
CORT 6	ng/ml	392,87	360,00	173,18	74,00	808,00

Meßwerte Gruppe 2 (Isofluran)						
<i>HR 1</i>	Schläge/Min	62,87	62,87	9,95	40,00	79,00
<i>HR 2</i>	Schläge/Min	51,27	51,27	6,25	39,00	65,00
<i>HR 3</i>	Schläge/Min	53,13	53,13	6,80	43,00	66,00
<i>HR 4</i>	Schläge/Min	60,80	60,80	7,07	48,00	76,00
<i>HR 5</i>	Schläge/Min	63,20	63,20	14,14	46,00	98,00
<i>HR 6</i>	Schläge/Min	76,93	76,93	14,14	53,00	105,00
<i>SAP 1</i>	mm Hg	158,93	158,93	29,74	103,00	202,00
<i>SAP 2</i>	mm Hg	101,73	101,73	17,91	74,00	139,00
<i>SAP 3</i>	mm Hg	95,33	95,33	20,43	50,00	137,00
<i>SAP 4</i>	mm Hg	156,73	156,73	20,15	132,00	200,00
<i>SAP 5</i>	mm Hg	146,00	146,00	22,89	109,00	197,00
<i>SAP 6</i>	mm Hg	144,93	144,93	19,26	107,00	172,00
<i>DAP 1</i>	mm Hg	78,20	78,20	13,62	45,00	101,00
<i>DAP 2</i>	mm Hg	58,40	58,40	12,24	38,00	93,00
<i>DAP 3</i>	mm Hg	55,33	55,33	11,22	28,00	77,00
<i>DAP 4</i>	mm Hg	80,27	80,27	12,48	59,00	101,00
<i>DAP 5</i>	mm Hg	72,33	72,33	11,87	59,00	106,00
<i>DAP 6</i>	mm Hg	71,20	71,20	9,04	58,00	92,00
<i>MAP 1</i>	mm Hg	115,27	115,27	29,45	66,00	198,00
<i>MAP 2</i>	mm Hg	72,00	72,00	12,26	48,00	96,00
<i>MAP 3</i>	mm Hg	68,40	68,40	14,69	35,00	102,00

Variable	Einheiten	Mittelwert	Median	Std. Deviation	Minimum	Maximum
MAP 4	mm Hg	109,87	109,87	15,75	84,00	140,00
MAP 5	mm Hg	99,93	99,93	29,06	74,00	199,00
MAP 6	mm Hg	94,73	94,73	12,44	74,00	121,00
CI 1	l/min×m ²	2,71	2,71	0,59	1,60	3,70
CI 2	l/min×m ²	1,93	1,93	0,32	1,40	2,80
CI 3	l/min×m ²	1,83	1,83	0,46	1,10	2,80
CI 4	l/min×m ²	2,64	2,64	0,61	2,00	4,00
CI 5	l/min×m ²	2,63	2,63	0,56	1,80	3,60
CI 6	l/min×m ²	3,19	3,19	0,92	1,60	5,10
SVI 1	CO/HR	43,47	43,47	9,10	31,00	62,00
SVI 2	CO/HR	38,07	38,07	8,15	27,00	56,00
SVI 3	CO/HR	34,53	34,53	7,18	22,00	45,00
SVI 4	CO/HR	43,60	43,60	8,85	33,00	66,00
SVI 5	CO/HR	43,13	43,13	10,59	28,00	64,00
SVI 6	CO/HR	41,67	41,67	9,93	24,00	60,00
PAP [̄] 1	mm Hg	27,73	27,73	5,56	21,00	38,00
PAP [̄] 2	mm Hg	19,67	19,67	2,72	15,00	25,00
PAP [̄] 3	mm Hg	17,73	17,73	2,40	13,00	21,00
PAP [̄] 4	mm Hg	24,40	24,40	5,90	16,00	39,00
PAP [̄] 5	mm Hg	21,40	21,40	4,29	17,00	32,00
PAP [̄] 6	mm Hg	21,20	21,20	4,49	13,00	29,00
PCW [̄] P 1	mm Hg	15,87	15,87	2,23	12,00	19,00
PCW [̄] P 2	mm Hg	13,93	13,93	2,22	10,00	17,00
PCW [̄] P 3	mm Hg	12,33	12,33	2,53	7,00	16,00
PCW [̄] P 4	mm Hg	15,60	15,60	3,83	9,00	22,00
PCW [̄] P 5	mm Hg	10,53	10,53	3,34	7,00	21,00
PCW [̄] P 6	mm Hg	9,27	9,27	2,22	6,00	13,00
RAP [̄] 1	mm Hg	11,47	11,47	2,80	5,00	16,00
RAP [̄] 2	mm Hg	11,40	11,40	2,03	8,00	15,00
RAP [̄] 3	mm Hg	9,07	9,07	2,63	4,00	14,00
RAP [̄] 4	mm Hg	11,33	11,33	3,62	6,00	18,00
RAP [̄] 5	mm Hg	8,60	8,60	2,26	5,00	13,00
RAP [̄] 6	mm Hg	7,73	7,73	2,40	4,00	12,00
SVR 1	dyn×sec×cm ⁻⁵	1537,20	1537,20	521,43	600,00	2834,00
SVR 2	dyn×sec×cm ⁻⁵	1298,47	1298,47	838,68	743,00	2267,00
SVR 3	dyn×sec×cm ⁻⁵	1336,13	1336,13	369,58	720,00	2133,00
SVR 4	dyn×sec×cm ⁻⁵	1547,13	1547,13	495,39	951,00	2508,00
SVR 5	dyn×sec×cm ⁻⁵	1370,67	1370,67	366,69	852,00	2062,00

Variable	Einheiten	Mittelwert	Median	Std. Deviation	Minimum	Maximum
SVR 6	dyn×sec×cm ⁻⁵	1259,13	1259,13	503,30	631,00	2688,00
PVR 1	dyn×sec×cm ⁻⁵	185,80	185,80	91,33	83,00	389,00
PVR 2	dyn×sec×cm ⁻⁵	126,27	126,27	48,25	77,00	267,00
PVR 3	dyn×sec×cm ⁻⁵	127,87	127,87	54,89	46,00	267,00
PVR 4	dyn×sec×cm ⁻⁵	146,40	146,40	77,67	41,00	303,00
PVR 5	dyn×sec×cm ⁻⁵	173,00	173,00	60,57	97,00	274,00
PVR 6	dyn×sec×cm ⁻⁵	174,07	174,07	83,77	94,00	375,00
ADR 1	pg/ml	135,40	135,40	84,50	30,00	304,00
ADR 2	pg/ml	40,97	40,97	13,18	19,00	60,00
ADR 3	pg/ml	437,80	437,80	363,66	116,00	1253,00
ADR 4	pg/ml	720,53	720,53	420,82	183,00	1671,00
ADR 5	pg/ml	550,53	550,53	370,88	116,00	1507,00
ADR 6	pg/ml	246,87	246,87	159,39	82,00	628,00
NOR 1	pg/ml	359,73	359,73	128,17	138,00	548,00
NOR 2	pg/ml	357,00	357,00	136,85	145,00	610,00
NOR 3	pg/ml	568,40	568,40	304,72	200,00	1474,00
NOR 4	pg/ml	766,33	766,33	453,53	173,00	2056,00
NOR 5	pg/ml	766,80	766,80	237,31	398,00	1192,00
NOR 6	pg/ml	674,20	674,20	264,24	308,00	1353,00
ADH 1	pg/ml	12,89	12,89	18,71	0,50	64,00
ADH 2	pg/ml	5,89	5,89	5,38	0,40	20,60
ADH 3	pg/ml	61,85	61,85	22,57	21,00	106,90
ADH 4	pg/ml	63,65	63,65	24,69	15,20	106,20
ADH 5	pg/ml	53,53	53,53	27,47	22,00	110,60
ADH 6	pg/ml	38,63	38,63	34,14	4,80	109,80
ACTH 1	pg/ml	53,36	53,36	162,23	1,60	639,00
ACTH 2	pg/ml	22,33	22,33	65,29	1,50	257,80
ACTH 3	pg/ml	228,57	228,57	203,00	70,90	846,50
ACTH 4	pg/ml	31,66	31,66	170,16	91,60	689,90
ACTH 5	pg/ml	171,91	171,91	120,01	36,00	384,10
ACTH 6	pg/ml	70,62	70,62	101,15	2,10	368,40
CORT 1	ng/ml	98,33	98,33	44,09	39,00	183,00
CORT 2	ng/ml	86,87	86,87	41,01	36,00	158,00
CORT 3	ng/ml	235,73	235,73	41,37	173,00	301,00
CORT 4	ng/ml	387,73	387,73	83,11	277,00	552,00
CORT 5	ng/ml	385,87	385,87	70,49	233,00	503,00
CORT 6	ng/ml	311,47	311,47	162,08	22,00	615,00

11 Literatur

Die Literatur wird im Text als Ziffer in geschweiften Klammern zitiert

1. Adams-HA, Börner-U, Ludolf-K, Hempelmann-G
Einführung in die Methodik der Katecholamin-Bestimmung am Beispiel einer Stabilitätsprüfung von Notfallspritzen
Fortschritte der Anästhesiologie, Notfallmedizin und Intensivmedizin. 1987; 2: 81-83
2. Adams-HA; Hempelmann-G
Die endokrine Streßreaktion in Anästhesie und Chirurgie – Ursprung und Bedeutung.
Anaesthesiologie-Intensivmedizin-Notfallmedizin-Schmerztherapie. 1991; 26 (6): 294-305
3. Adams-HA; Schmitz-CS; Balthes-Goetz-B
Endokrine Streßreaktion, Kreislauf- und Aufwachverhalten bei totaler intravenöser und Inhalationsanästhesie. Propofol versus Isofluran.
Anaesthesist. 1994; 43(11): 730-737
4. Adams-HA; Tengler-R; Hempelmann-G
Die Streßreaktion in der Ausleitungsphase von Halothan- und Isofluran-Narkosen.
Anaesthesist. 1991; 40(8): 446-451
5. Adt-M; Baumert-JH; Schmucker-P; Reimann-HJ
Cardiovascular reaction and plasma histamine concentration after application of atracurium and pancuronium with and without previous prophylaxis with H1- and H2-receptor antagonists.
Journal of Cardiothoracic Anesthesia. 1989; 3(5 Suppl 1): 23
6. Andreev-A; Rouby-JJ; Léger-P ; Devilliers-C; Durand-F; Poete-P; Cabrol-C; Viars-P
Peripheral vascular effects of propofol.
Anesthesiology. 1988; 69: A 567
7. Apitzsch-H; Olthoff-D; Thieme-V; Wiegel-M; Bohne-V; Vetter-B
Remifentanil und Alfentanil: Sympathiko-adrenerge Effekte in der frühen postoperativen Phase beim kardiovaskulären Risikopatienten.
Anaesthesist. 1999; 48: 301-309

8. Arroyo-JL; Dawson-E; Reiner-RP; Gonima-E; Carrascosa-F
Effect of isoflurane and halothane on the endocrine system.
Anaesthesiologie und Intensivmedizin. 1986; 182: 317-322
9. Axelrod-J; Reisine-TD
Stress hormones: Their interaction and regulation.
Science. 1984; 224: 452-459
10. Bachmann-Mennenga-B; Biscopig-J; Kuhn-DFM; Schürg-R; Ryan-B; Erkens-U;
Hempelmann-G
Intercostal nerve block, interpleural analgesia, thoracic epidural block or systemic
opioid application for pain relief after thoracotomy?
European Journal of Cardiothoracic Surgery. 1993; 7(1): 12-18
11. Ben Ammeur-MB; Coriat-P; Bruere-D; Baron-JF; Bertrand-M; Viars-P
Hemodynamics and LV function response to propofol induction.
Anesthesiology. 1988; 69: A 567
12. Bilfinger-TV
Fehleranalyse der Thermo-Indikator-Methode zur Bestimmung des Herzzeitvolu-
mens.
Anästh. Intensivth. Notfallmed. 1982; 17: 215-219
13. Black-TE; Kay-B; Healy-TEJ
Reducing the hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation.
Anaesthesia. 1984; 39: 883-887
14. Bormann,von-B; Sturm-G; Kling-D; Scheld-HH; Boldt-J; Hempelmann-G
Wertigkeit endokriner Streß-Parameter.
Anaesthesist. 1985; 34: 280-286
15. Bortz-J
Statistik für Sozialwissenschaftler
Berlin, Heidelberg, New York; Springer 1993
16. Breslow-MJ
The role of stress hormones in perioperative myocardial ischemia.
In: Beattie-C; Fleisher-LA(eds) Perioperative myocardial ischemia and infarction.
International Anesthesiology Clinics. 1992; 30: 81-100

17. Brüssel-T; Theissen-JL; Vigfusson-G; Lunkenheimer-PP; Van Aken-H; Lawin-P
Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: Negative inotropic properties of propofol.
Anesthesia and Analgesia. 1989; 69: 35-40
18. Bürkle-H; Dunbar-S; Van Aken-H
Remifentanyl: a novel, short-acting, μ -opioid.
Anesthesia and Analgesia. 1996; 83(3): 646-651
19. Chang-KSK; Davis-RF
Propofol produces endothelium-independent vasodilation and may act as a Ca^{2+} channel blocker.
Anesthesia and Analgesia. 1993; 76: 24-32
20. Chernow-B; Alexander-HR; Smallridge-RC; Thompson-WR; Cook-D; Beardsley-D; Fink-MP; Lake-CR; Fletcher-JR
Hormonal responses to graded surgical stress.
Archives of Internal Medicine. 1987; 147: 1273-1278
21. Claeys-MA; Gepts-E; Camu-F
Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol.
British Journal of Anaesthesia. 1988; 60: 3-9
22. Crozier-TA; Morawietz-A; Drobnik-L; Rieke-H; Sydow-M; Radke-J; Kettler-D
The influence of isoflurane on peri-operative endocrine and metabolic stress responses.
European Journal of Anesthesiology. 1992; 9(1): 55-62
23. Deegan-R; He-HB; Wood-AJJ; Wood-M
Effects of anesthesia on norepinephrine kinetics.
Anesthesiology. 1991; 75: 481-488
24. Dershwitz-M; Randel-GI; Rosow-CE; Fragen-RJ; Connors-PM; Librojo-ES; Shaw-DL; Peng-AW; Jamerson-BD
Initial clinical experience with remifentanyl, a new opioid metabolized by esterases.
Anesthesia and Analgesia. 1995; 81: 619-623

25. Egan-TD
Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics.
Clinical Pharmacokinetics. 1995; 29: 80-94
26. Egan-TD; Lemmens-HJ; Fiset-P; Hermann-DJ; Muir-KT; Stanski-DR; Shafer-SL
The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers.
Anesthesiology. 1993 Nov; 79(5): 881-892
27. Fairfield-JE; Dritsas-A; Beale-RJ
Haemodynamic effects of propofol:induction with 2,5 mg kg⁻¹.
British Journal of Anaesthesia. 1991; 67: 618-620
28. Fegler-G
Measurement of cardiac output in anesthetized animals by a thermodilution method.
Quarterly Journal of Experimental Physiology. 1954; 39: 153-164
29. Ferres-CJ; Carson-IW; Lyons-SM; Patterson-CC; Clarke-RSJ
Haemodynamic effects of vecuronium,pancuronium and atracurium in patients with coronary artery disease.
British Journal of Anaesthesia. 1987; 59: 305-311
30. Fitzal-S; Spiss-C; Schwarz-S; Weindlmayr-Göttel-M; Winkler-M
Plasma levels of stress hormones under isoflurane anaesthesia in comparison to other anaesthetic techniques.
Anaesthesiologie und Intensivmedizin. 1986;182: 257-266
31. Frankenfeld-Erb-C; Krump-W, Koellnen-Mlitzko-B
Streßfreie Anaesthesie mit Propofol? Verhalten der Plasmakatecholamine während Narkoseeinleitung und –aufrechterhaltung mit Propofol.
Anaesthesist. 1991; [Suppl 1] 40: S133
32. Gayes-JM; Emery-RW; Nissen-MD
Anesthetic considerations for patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass surgery: mini-sternotomy and mini-Thoracotomy approaches.
Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 1996; 10 (4): 531-535

33. Geisler-F
The efficacy of remifentanil in coronary artery surgery: an intraoperative, randomised, double blind dose evaluation study.
Anaesthesiology Abstract book. 11th World Congress of Anaesthesiologists, April 1996, Sydney
34. Gepts-E; Camu-F; Cockshott-ID; Douglas-EJ
Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusion in humans.
Anesthesia and Analgesia. 1987; 66: 1256-1263
35. Glass-PSA
Pharmacology of remifentanil.
European Journal of Anaesthesiology-Suppl. 10; 1995 (12): 73-74
36. Glass-PSA
Remifentanil: A new opioid.
Journal of Clinical Anesthesia. 1995; 7: 558-563
37. Glass-PSA; Iselin-Chaves-IA; Goodman-D; DeLong-E; Hermann-DJ
Determination of the potency of remifentanil compared with alfentanil using ventilatory depression as the measure of opioid effect.
Anesthesiology. 1999; 90: 1556-1563
38. Hackett-GH; Jantzen-JPAH; Earnshaw-G
Cardiovascular effects of vecuronium, atracurium, pancuronium, metocurone and RHG-4201 in dogs.
Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 1989; 33: 298-303
39. Hempelmann-G; Adams-HA
Streß und Anästhesie.
Anästhesiologie-Intensivmedizin-Notfallmedizin-Schmerztherapie. 1991; 26: 293
40. Heres-EK; Marquez-J; Malkowski-MJ; Magovern-JA; Gravlee-GP
Minimally invasive direct coronary artery bypass: anesthetic, monitoring, and pain control considerations
Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 1998; 12 (4): 385-389

41. Hines-R; Barash-PG
Pulmonal Artery Catheterization. In: Blitt-CD, Monitoring in Anesthesia and Critical Care Medicine. 2nd ed., New York, Churchill Livingstone 1990
42. Hogue-CW Jr; Bowdle-TA; O'Leary-C; Duncalf-D; Miguel-R; Pitts-M; Streisand-J
A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol for elective inpatient surgery.
Anesthesia and Analgesia. 1996; 83 (2): 279-285
43. Hughes-MA; Glass-PSA; Jacobs-JR
Context sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs.
Anesthesiology. 1992; 76 (3): 334-341
44. Hänel-F; Werner-C
Remifentanyl.
Anaesthesist. 1997; 46 (10): 897-908
45. Jacobsohn-E, Young-CJ, Solomon-A; Ferdinand-FD; Albertucci-M
The role of ischemic preconditioning during minimally invasive coronary artery bypass surgery.
Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 1997; 11 (6): 787-92
46. James-MK; Vuong-A; Grizzle-MK; Schuster-SV; Shaffer-JE
Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1992; 263 (1): 84-91
47. Jantzen-JP
Forene: Inhalationsanästhetikum; Isofluran-Kompendium.
Wiesbaden, Wiss. Verl.-Abt., Dt. Abbott 1986
48. Kettler-D; Hasse-F; Hensel-I
Streßfreie Anästhesie in der Herzchirurgie durch hohe Opiatdosen - gibt es so etwas?
In: Schara-J(Hrsg) Deutscher Anästhesiekongreß, Hauptvorträge und Panels, Wiesbaden
Anaesthesiologie und Intensivmedizin. 1986; 174: 204-213

49. Kling-D; Laubenthal-H; Börner-U; Boldt-J; Hempelmann-G
Vergleichende hämodynamische Untersuchung der Narkoseeinleitung mit Propofol (Diprivan), Thiopental, Methohexital, Etomidat und Midazolam bei Koronarpatienten.
Anaesthesist. 1987; 36: 541-547
50. Larsen-R; Hilfiker-O; Philbin-DM; Sonntag-H
Isofluran: Koronardurchblutung und Myokardstoffwechsel bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.
Anaesthesist. 1986; 35: 284-290
51. Larsen-R; Rathgeber-J; Bagdahn-A; Lange-H; Rieke-H
Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients.
Anaesthesia. 1988; 43 (Suppl): 25-31
52. Lauven-PM; Hellenthal-A
Update Intravenöse Anästhetika.
Anästhesiologie und Intensivmedizin. 1996; 9 (37): 449-456
53. Lauven-PM; Röper-A
Grundlagen der Pharmakokinetik
Anaesthesist. 1995; 44: 663-676
54. Lauven-PM; Schüttler-J
Pharmakodynamik und Pharmakokinetik neuerer intravenöser Hypnotika
In: Dick-W et al (Hrsg): Totale intravenöse Anästhesie. Heidelberg Berlin New York, Springer 1993; 3-10
55. Lehmann-A; Boldt-J; Zeitler-C; Thaler-E; Werling-C
Total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol for implantation of cardioverter-defibrillators in patients with severely reduced left ventricular function.
Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 1999; 13 (1): 15-19
56. Lemmens-HJ
Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for opioids in balanced anaesthesia.
Clinical Pharmacokinetics. 1995; 29 (4): 231-242

57. Leung-JM; Goehner-P; O'Kelly-BF; Hollenberg-M; Pineda-N; Cason-BA; Mangano-DT
Isoflurane anesthesia and myocardial ischemia: comparative risk versus sufentanil anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery.
Anesthesiology. 1991; 74 (5): 838-847
58. Lindgren-L; Yli-Hankala-A; Randell-T; Kirvelä-M; Scheinin-M; Neuvonen-PJ
Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone.
British Journal of Anaesthesia. 1993; 70: 306-310
59. Martin-DE; Rosenberg-H; Aukburg-SJ; Bartkowski-RR; Eswards-MW; Greenow-DF; Klinberg-PL
Low dose fentanyl blunts circulatory responses to tracheal intubation.
Anesthesia and Analgesia. 1982; 61: 680-684
60. Minto-CF; Schnider-TW; Shafer-SL
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application.
Anesthesiology. 1997; 86 (1): 24-33
61. Mittmann-U
HZV-Messung durch Thermodilution. In: Jesch-F; Peter-K, Hämodynamisches Monitoring. *Anaesthesiologie und Intensivmedizin*. 1983; 156
62. Monk-TG; Ding-Y; White-PF
Total intravenous anesthesia: effects of opioid versus hypnotic supplementation on autonomic responses and recovery.
Anesthesia and Analgesia. 1992; 75 (5): 798-804
63. Monk-TG; Mueller-M; White-PF
Treatment of stress response during balanced anesthesia. Comparative effects of isoflurane, alfentanil, and trimethaphan.
Anesthesiology. 1992; 76 (1): 39-45
64. Oyama-T
Influence of anaesthesia on the endocrine system.
Anaesthesiologie und Intensivmedizin. 1980; 132: 39-51

65. Oyama-T; Wakayama-S
The endocrine responses to general anesthesia.
International Anesthesiology Clinics. 1988; 26: 176-181
66. Philbin-DM; Coggins-CH
Plasma antidiuretic hormone levels in cardiac surgical patients during morphine and halothane anesthesia.
Anesthesiology. 1978; 49: 95-98
67. Philbin-DM; Coggins-CH
The effect of anesthesia on antidiuretic hormone levels.
Anaesthesiologie und Intensivmedizin. 1980; 132: 76-82
68. Philbin-DM; Rosow-CE; Schneider-RC; Koski-G; D'Ambra-MN
Fentanyl and sufentanil anesthesia revisited: How much is enough?
Anesthesiology. 1990; 73: 5-11
69. Poulton-BB; Baddoo-HHK, Doyle-AR; Stevens-JJWM; Kirkham-AJT; Duthie-DJR
Remifentanyl by infusion achieves predictable blood concentrations.
British Journal of Anaesthesia. 1996; 76: A.15
70. Poulton-BB; Duthie-DJR
Remifentanyl – A Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to cardiac anaesthesia.
Cardiovascular Engineering. 1997; 2 (3): 174-176
71. Reiz-S; Bålfors-E; Sorensen-MB; Ariola-S; Friedman-A; Truedsson-H
Isofluran – A powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease.
Anesthesiology. 1983; 59: 91-97
72. Rosow-C
Remifentanyl: a unique opioid analgesic.
Anesthesiology. 1993; 79 (5): 875-876
73. Roth-Isigkeit-A; Brechmann-J; Dibbelt-L; Sievers-HH; Raasch-W; Schmucker-P
Persistent endocrine stress response in patients undergoing cardiac surgery.
Journal of Endocrinology Investigations. 1998; 21 (1): 12-19

74. Roth-Isigkeit-A; Schmucker-P
Postoperative dissociation of blood levels of cortisol and adrenocorticotropin after coronary artery bypass grafting surgery.
Steroids. 1997; 62 (11): 695-699
75. Royston-D
Remifentanil in cardiac surgery.
European Journal of Anaesthesiology. 1995; 12 (Suppl.10): 77-79
76. Royston-D; Kirkham-A; Adt-M; van Aken-H; Dupeyron-J, Duthie-D; Estanove-S; Lange-S de; Mansfield-M
Remifentanil based total intravenous anaesthesia (TIVA) in primary CABG surgery patients: use a sole induction agent and hemodynamic responses throughout surgery.
Anesthesiology. 1996; 85 No 3A: A83
77. Schaff-HV
New surgical techniques: implications for the cardiac anesthesiologist: mini-thoracotomy for coronary revascularization without cardiopulmonary bypass.
Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 1997; 11(2 Suppl 1): 6-9
78. Schindler-E; Müller-M; Osmer-C; Pack-A; Gehron-J; Wozniak-G
Hämodynamik, Aufwachverhalten und endogene Streßreaktion herzchirurgischer Patienten unter Remifentanil-, Sufentanil-, Alfentanil- und Fentanyl-Narkose.
Anästhesiologie-Intensivmedizin-Notfallmedizin-Schmerztherapie. 1998; (Suppl.3) 33: S201
79. Scholz-J; Steinfath-M
Ist Remifentanil ein ideales Opioid für das anästhesiologische Management im 21. Jahrhundert?
Anästhesiologie-Intensivmedizin-Notfallmedizin-Schmerztherapie. 1996; 31: 592-607
80. Schraag-S; Georgieff-M
Intravenöse Anaesthesie – Aktuelle Aspekte
Anaesthesiologie-Intensivmedizin-Notfallmedizin-Schmerztherapie. 1995; 30: 469-478

81. Sebel-PS; Hoke-JF; Westmoreland-C; Hug-CC Jr; Muir-KT; Szlam-F
Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl.
Anesthesia and Analgesia. 1995; 80 (5): 990-993
82. Sebel-PS; Lowdon-JD
Propofol: a new intravenous anesthetic.
Anesthesiology. 1989; 71: 260-277
83. Seitz-W
Streß und Endokrinium. Ein Beitrag zur Wertigkeit endokriner Parameter unter
Anästhesie und Operation.
Anaesthesiologie und Reanimation. 1991; 16 (3): 147-158
84. Seitz-W; Lübke-N; Schaps-D; Haverich-A; Kirchner-E
Propofol zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Hypnose bei koronarchirurgi-
schen Eingriffen.
Anaesthesist. 1991; 40: 145-152
85. Selye-H
Geschichte und Grundzüge des Streßkonzepts. In:Nitsch-J (Hrsg): Streß: Theori-
en, Untersuchungen, Maßnahmen. Bern Stuttgart Wien, Huber (1981): 163-230
86. Servin-F
Remifentanyl: when and how to use it.
European Journal of Anaesthesiology. Suppl. 1997; 15: 41-44
87. Shafer-A; Doze-A van; Shafer-SL; White-PF
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general
anesthesia.
Anesthesiology. 1988; 69 (3): 348-356
88. Smith-I; White-PF; Nathanson-M; Gouldson-R
Propofol. An update on its clinical use.
Anesthesiology. 1994; 81 (4): 1005-1043
89. Sorbara-C; Pittarello-D; Rizzoli-G; Pasini-L; Armellini-G; Bonato-R; Giron-GP
Propofol-fentanyl versus isoflurane-fentanyl anesthesia for coronary artery bypass
grafting: effect on myocardial contractility and peripheral hemodynamics.
Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 1995; 9 (1): 18-23

90. Stanley-TH; Berman-L; Green-O; Robertson-D
Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl-oxygen anaesthesia for coronary-artery operations.
Anesthesiology. 1980; 53: 250-253
91. Stephan-H; Sonntag-H; Schenk-HD; Kettler-D; Khambatta-HJ
Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease.
British Journal of Anaesthesia. 1986; 58: 969-975
92. Taeger-K
Grundlagen der Pharmakologie.
Anaesthesiologie-Intensivmedizin-Notfallmedizin-Schmerztherapie. 1997; 32: 307-321
93. Takki-S; Tammisto-T
Effects of anaesthesia and surgery on catecholamines.
In: Stoeckel-H; Oyama-T(eds) Endocrinology in anaesthesia and surgery.
Anaesthesiologie und Intensivmedizin. 1980; 132: 69-75
94. Thompson-JP; Hall-AP; Rusell-J; Cagney-B; Rowbotham-DJ
Effect of remifentanil on the haemodynamic response to orotracheal intubation.
British Journal of Anaesthesia. 1998; 80 (4): 467-469
95. Traynor-C, Hall-GM
Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implications.
British Journal of Anaesthesia. 1981; 53: 153-160
96. Weissmann-C
The metabolic response to stress: An overview and update.
Anesthesiology. 1990; 73: 308-327
97. Westmoreland-CL; Hoke-JF; Sebel-PS; Hug-CC jr; Muir-KT
Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery
Anesthesiology. 1993; 79 (5): 893-903
98. Wilhelm-W; Biedler-A; Larsen-R
Remifentanil. Erste klinische Erfahrungen bei 3100 Patienten.
Anaesthesist. 1997; 46: 992-997

99. Wilhelm-W; Grüneß-V; Kleinschmidt-S; Larsen-R
Anästhesie-Konzepte mit Remifentanil
Anästhesiologie und Intensivmedizin. 1998; 39: 353-361
100. Wilhelm-W; Huppert-A; Brün-K; Grüneß-V; Larsen-R
Remifentanil mit Propofol oder Isofluran.
Anaesthesist. 1997; 46: 335-338

Lebenslauf

Anke Eva-Maria Grams
Friedenstr.11
34277 Fuldabrück

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 24.3.1962
Geburtsort: Oldenburg/i.O.
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: Deutsche
Konfession: keine
Eltern: Arnold Grams, geb.am 8.12.1926
Eva-Maria Grams,geb.Nottelmann am 21.12.1930

Ausbildungsdaten

08.1968-07.1972	Grundschule Haarentor, Oldenburg
08.1972-05.1981	Neues Gymnasium Oldenburg
	Abschluß mit Allgemeiner Hochschulreife
1981-1988	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
28.04.1988	Abschluß mit Drittem Staatsexamen
17.05.1988	Approbation als Ärztin

Beruflicher Werdegang

27.04.1987–27.03.1988	Praktisches Jahr am Roten Kreuz Krankenhaus Kassel (Innere, Chirurgie) und an den Städtischen Kliniken Kassel (Gynäkologie)
01.01.1989–30.04.1992	Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Rotes Kreuz Krankenhaus Kassel, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Marburg (CA Dr. G. Hammami-Hauasli)
01.05.1992–30.06.1993	Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Herz- und Kreislaufzentrum Rotenburg a.d.F. (CA Dr. D.Kling)
01.07.1993–30.06.1994	Assistenzärztin in der Zentralen Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin, Städtische Kliniken Kassel, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Marburg (CA Dr.K. Zinganel)
seit 01.07.1994	Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin , Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Herz- und Kreislaufzentrum Rotenburg a. d. F. (CA Dr. D. Kling)
12.10.1994	Anerkennung als Fachärztin für Anästhesiologie

Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei allen, die an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. D. Kling für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung bei der Durchführung des praktischen Teils und seine Beratung.

Meinen Kolleginnen, Kollegen und dem Pflegepersonal der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin danke ich für ihre Unterstützung und Toleranz während der klinischen Studie, Herrn Prof. Dr. med. H.-A. Adams und Frau P. Erbe für die Durchführung der laborchemischen Analysen, Herrn Dipl.-Math. W. Pabst für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung, meiner Freundin Karin und allen anderen Freundinnen und Freunden für viele aufmunternde Worte.