

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
und operative Intensivmedizin  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. van Aken

Hämodynamische Stabilität bei koronarchirurgischen  
Operationen. Ein doppelblind randomisierter Vergleich  
zwischen einer Remifentanil- und einer Fentanyl- basierten  
Anästhesietechnik.

INAUGURAL-DISSERTATION  
Zur Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Ermert, Thomas  
aus Siegen  
2005

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan :

Univ. Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter :

Prof. Dr. med. H. Bürkle

2. Berichtersatter :

PD Dr. med. Ch. Krieglstein

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. hc. H. van Aken

Referent : Prof. Dr. med. H. Bürkle

Koreferent : PD Dr. med. Ch. Krieglstein

## **Zusammenfassung**

Hämodynamische Stabilität bei koronarchirurgischen Operationen. Ein doppelblind randomisierter Vergleich zwischen einer Remifentanil- und einer Fentanyl- basierten Anästhesietechnik.

Thomas Ermert

Operationsstress im Rahmen koronarchirurgischer Interventionen kann eine Sympathikusaktivierung mit Herzfrequenz- und Blutdrucksteigerung induzieren. Dabei kommt es zum konsekutivem Anstieg des Sauerstoffverbrauchs im Herzmuskel und somit zu einer Beeinträchtigung des Operationsergebnis. Es zeigt sich, dass unter der Abschirmung von hohen Dosen von Opioiden eine Unterdrückung der Sympathikusaktivierung erreicht werden kann. Problematisch waren jedoch bislang steigende Opioid-Dosierungen durch die damit verbundene schlechtere pharmakologische Steuerbarkeit der typischen Opioidnebenwirkungen und daraus folgend verlängerte Aufenthaltszeiten auf einer Intensivstation. Sogenannte „fast-track“-Anästhesieverfahren versuchen sowohl eine Sympathikusblockierung als auch eine verkürzte Intensivtherapiedauer durch neue pharmakologische Substanzen wie das synthetische Opioid Remifentanil zu erreichen. Die vorgelegte Untersuchung stellt im Vergleich mit einem traditionellen Opioid, Fentanyl, dar, dass durch die kontinuierliche Applikation von Remifentanil während aortokoronarer Bypassoperationen eine erwünschte stabile Hämodynamik durch Sympathikusblockade erzielt werden kann. Trotz der theoretisch besseren Pharmakokinetik, ließ sich in der vorliegenden klinischen Studie jedoch kein Vorteil für Remifentanil behandelte Patienten bezüglich einer schnelleren Extubation oder eines klinisch bedeutsamen schnelleren Erreichens von Verlegungskriterien von der Intensivstation beobachten.

Aus ökonomischen Gesichtspunkten kann daher eine teure Remifentanil-basierte Anästhesietechnik bei aortokoronaren Bypassoperationen unter den dargestellten Studienbedingungen nicht empfohlen werden.

Tag der mündlichen Prüfung : 6.04.2005

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>2</b>
1.1	Remifentanyl .....	5
1.2	Fentanyl .....	8
<b>2</b>	<b>Studienziel</b> .....	<b>12</b>
2.1	Ziel der Studie .....	12
2.2	Fragestellungen.....	12
2.2.1	Primäre Fragestellung.....	12
2.2.2	Sekundäre Fragestellungen .....	12
<b>3</b>	<b>Studiendesign und Methodik</b> .....	<b>13</b>
3.1	Studienplanung .....	13
3.2	Studienvoraussetzung.....	13
3.3	Studiendesign.....	14
3.3.1	Monitoring .....	14
3.3.2	Einleitung der Anästhesie.....	15
3.3.3	Intraoperative Sympathikusaktivierung.....	16
3.3.4	Quantitativ erhöhte Anästhesie .....	17
3.3.5	Intensivbehandlungsphase.....	17
3.4	Statistische Auswertung .....	19
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>20</b>
4.1	Demographische Daten.....	20
4.2	Hämodynamische Stabilität.....	21
4.3	Studienmedikamenten-Verbrauch .....	28
4.4	Postoperativer Analgetikaverbrauch.....	30
4.5	Extubationszeiten und Verlegungszeiten .....	30
4.6	Nebenwirkungen .....	31
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>32</b>
<b>6</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>39</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>40</b>

## 1 Einleitung

Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung stellen aufgrund der veränderten demographischen Struktur unserer Gesellschaft sowie einer Zunahme der Operationshäufigkeiten bei Patienten > 65 Jahre einen stetig steigenden Anteil der anästhesiologisch zu betreuenden Patienten dar. Neben der häufig eingeschränkten Myokardfunktion haben diese Patienten im Zusammenhang mit einer generalisierten Arteriosklerose oft weitere Organerkrankungen wie zum Beispiel eine Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Störungen oder und eine periphere arterielle Verschlusskrankung. Aufgrund der genannten Komorbiditäten und einer hohen Ischämiewahrscheinlichkeit wird an eine optimierte Allgemeinanästhesie für diese Patienten eine Vielzahl von Anforderungen gestellt:

Operationsstress kann eine Sympathikusaktivierung mit konsekutivem Anstieg des Sauerstoffverbrauchs induzieren (s. Abbildung 1) Hier spielen pathophysiologisch die Zunahme der Herzfrequenz, eine Zunahme der Vor- und Nachlast mit initialer konsekutiver erhöhter Kontraktilitätssteigerung, sowie eine dadurch bedingte Erhöhung der myokardialen Wandspannung bei der Imbalanz zu Ungunsten des erhöhten Sauerstoffverbrauchs eine entscheidende Rolle. Alle perioperativen Tätigkeiten und therapeutischen Optionen des Anästhesisten zielen auf eine Aufrechterhaltung des Sauerstoffangebots an ischämiegefährdete Organsysteme ab.

## Perioperative Ischämie Imbalanz O<sub>2</sub> -Angebot / O<sub>2</sub> -Verbrauch

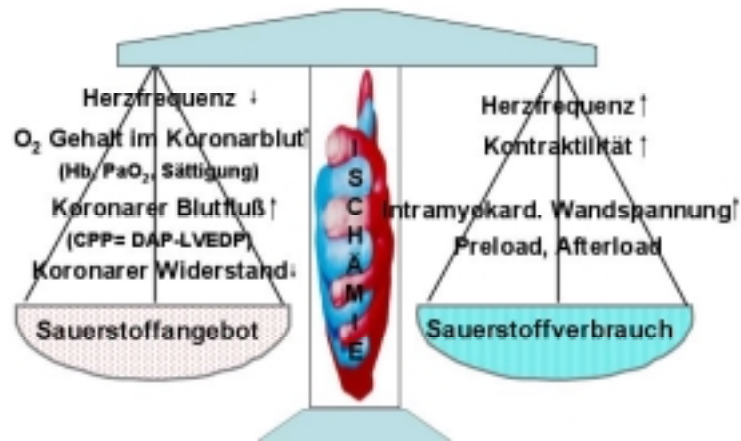


Abbildung 1: Ungleichgewicht der Sauerstoffversorgung das durch Operationsstress hervorgerufen werden kann

Operationen am offenen Herzen gehen mit erhöhten Katecholaminspiegel des Patienten einher.(75; 67; 29) Die Integrität der Myokardzellen wird hier potentiell gefährdet. Zur Unterdrückung der humoralen und metabolischen Stressantwort des Körpers auf den Operationsreiz haben sich Opiode als besonders geeignet gezeigt. Dabei konnte beobachtet werden, dass sogenannte „high-dose“ Opioid-Anästhesietechniken durch Unterdrückung der genannten sympathischen Stressantwort zu einer Verbesserung der Morbidität und Mortalität nach einer koronarchirurgischen Intervention beitragen.(2; 50) Der Entwicklung dieser Therapieform lag zugrunde, dass hohe Opioid-Dosen selbst nicht kardiodepressiv sind und ebenfalls selbst keine hämodynamischen Instabilitäten hervorrufen.(83) Im Rahmen dieses therapeutischen Verfahrens haben sich jedoch sehr hohe Einzelgaben, respektive viele kleine Einzeldosierungen, die in ihrer Summe zu einer Kumulation führen, als problematisch erwiesen. Die hierdurch auftretende postoperative Atemdepression führte zu einer ungewollt langen postoperativen Nachbeatmung und konsekutiv verlängertem Intensivstationsaufenthalt.(50) In einer Zeit immer knapper werdender personeller und finanzieller Ressourcen muss nach Behandlungsalternativen gesucht werden.

Aus diesen medizinökonomischen Überlegungen heraus entwickelte sich ein „low / medium dose“ Opioidregime für koronarchirurgische Operationen. Die einzelnen Bolusdosen wurden deutlich reduziert, so dass sowohl die Extubationszeit als auch der postoperative Aufenthalt auf der Intensivstation für Patienten, die nach diesen Vorgaben behandelt wurden, reduziert werden konnten.(15; 14; 11)

Neuere Studien zu diesem Thema zeigen, dass diese Anästhesietechnik keinen negativen Einfluss auf das postoperative Ergebnis bei Herzoperationen hat. (10; 5) Diese Hinweise werden begleitet von Beobachtungen, dass der intraoperative Grad an Schmerzfreiheit und die daraus resultierende Beeinflussung von hypertensiven Phasen und möglichen Tachykardien einen deutlichen Einfluss auf die Inzidenz von postoperativ auftretenden Herzinfarkten hat.(49; 50)

Pharmakologisch wünschenswert wäre ein hochpotentes Opioid-Analgetikum mit einer kurzen Halbwertszeit, welches eine starke Analgesie ohne gleichzeitige postoperative Atemdepression nach kontinuierlicher, perioperativer Applikation, vermittelt.



## 1.1 Remifentanyl

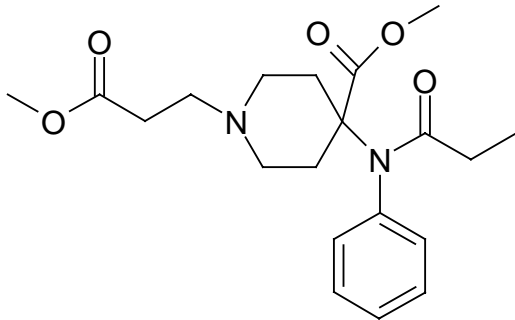


Abbildung 2: Chemische Strukturformel von Remifentanyl

Mit der Einführung von Remifentanyl, einem neu synthetisierten 4-Anilidopiperidin-Derivat mit Esterseitenkette, waren 1993 die pharmakologischen Voraussetzungen für ein neues Opioid-basiertes Behandlungskonzept geschaffen.(34)

Remifentanyl ist ein reiner  $\mu$ -Rezeptor Agonist mit einer 20-30 fach höheren Potenz als Alfentanyl, dem bislang am kürzesten wirkenden Opioid.(34)

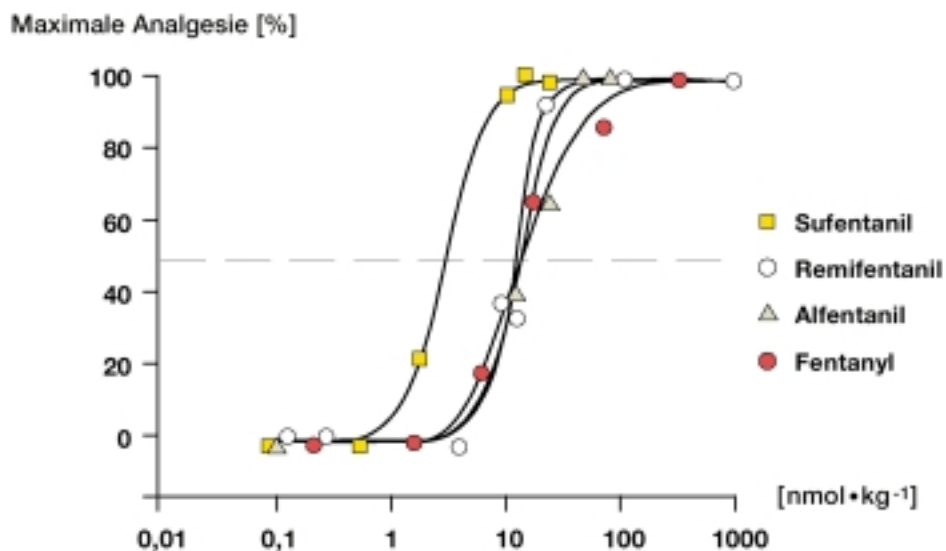


Abbildung 3: Potenz häufig verwendeter Opiode modifiziert nach (18)

Remifentanyl vermittelt neben den typischen  $\mu$ -Opioidrezeptor-Wirkungen, wie spinale und supraspinale Analgesie ebenfalls Atemdepression, Miosis, Sedierung, Hustendämpfung, Obstipation und Erbrechen dosisabhängig. Als Bolus bis zu einer Dosierung von  $2 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  appliziert, ergeben sich nur minimale kardiovaskuläre Effekte.(33) Bradykardien oder Hypotension treten erst mit höheren Dosierungen oder in Kombination mit bekanntermaßen vasodilatierenden Medikamenten wie Propofol auf. (39) Um arterielle Hypotensionen zu vermeiden, sollte vor allem bei hypovolämen Patienten die Flüssigkeitsbilanz aufgrund der Erniedrigung des systemischen arteriellen Widerstands vor Induktion ausgeglichen werden.(28)

Die Besonderheit von Remifentanyl liegt in seiner Metabolisierung und konsekutiv in seiner Pharmakokinetik; Remifentanyl zeichnet sich durch einen organunabhängigen (Leber, Niere) Abbau aus, so dass selbst bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht mit klinisch relevanten pharmakokinetischen Eigenschaften gerechnet werden muss.(40; 19) Die Esterstruktur von Remifentanyl wird durch unspezifische Blut- und Gewebsesterasen gespalten und das Opioid inaktiviert.(6) Diese Esterasen kommen beim Menschen ubiquitär in höchsten Mengen vor. Die entstehenden Abbauprodukte haben jedoch keine intrinsische Aktivität am  $\mu$ -Rezeptor.(18) Aufgrund dieses Abbauweges ergibt sich eine Eliminationshalbwertszeit von 10 min.(34; 26)

Selbst bei kontinuierlicher Zufuhr akkumuliert Remifentanyl nicht und hat eine kontextsensitive Halbwertszeit von 3-4 min. (53; 16) Untersuchungen an Computermodellen sagen eine 80% Reduktion der Plasmakonzentration in weniger als 15 min, bei Unabhängigkeit von der Dauer der Infusion voraus.(44) In Zusammenhang mit oben genannten Eigenschaften und einer schnellen Äquilibrierungszeit zwischen Blut- und Gehirnkonzentration von 1 - 1,5 min machen Remifentanyl zu einem Medikament, das sich hervorragend titrieren lässt.(16). Eine Toleranz bei länger andauernder kontinuierlicher Infusion entwickelt sich jedoch nicht.(17; 37) Bei Untersuchungen an Tieren, die sich im hämorrhagischen Schock befanden, wurde eine Unabhängigkeit der Elimination von Remifentanyl festgestellt.(43) Es ist bei akuten Volumenänderungen im Patienten nicht mit einer Abbauveränderung zu rechnen.

Aufgrund des Remifentanilabbaus über Enzyme sind Änderungen in der kontextsensitiven Halbwertszeit nur durch Temperaturänderungen zu erwarten. Während der Hypothermiephase des kardiopulmonalen Bypasses wird die Remifentanil-Clearance im Durchschnitt um etwa 20% vermindert, dies ist durch Temperatureffekte auf die unspezifischen Esterasen zurückzuführen.(68) Während des kardiopulmonalen Bypasses sollte deshalb eine Dosisreduktion von 30% für 5°C Temperaturabfall durchgeführt werden.(52)

Aufgrund der beschriebenen Eigenschaften sollte man mit Remifentanil in der Lage sein, ein „High-Dose“ Opioid-Regime bei kardiochirurgischen Eingriffen zu verwenden, das gleichzeitig eine hervorragende hämodynamische Stabilität und sehr gute intraoperative Analgesie verspricht. Dabei sollte das Risiko eines Opiatüberhanges bzw. eine verzögerte Aufwachzeit wie bei herkömmlichen Opiaten durch die originäre Metabolisierung bzw. Pharmakokinetik nahezu ausgeschlossen sein.

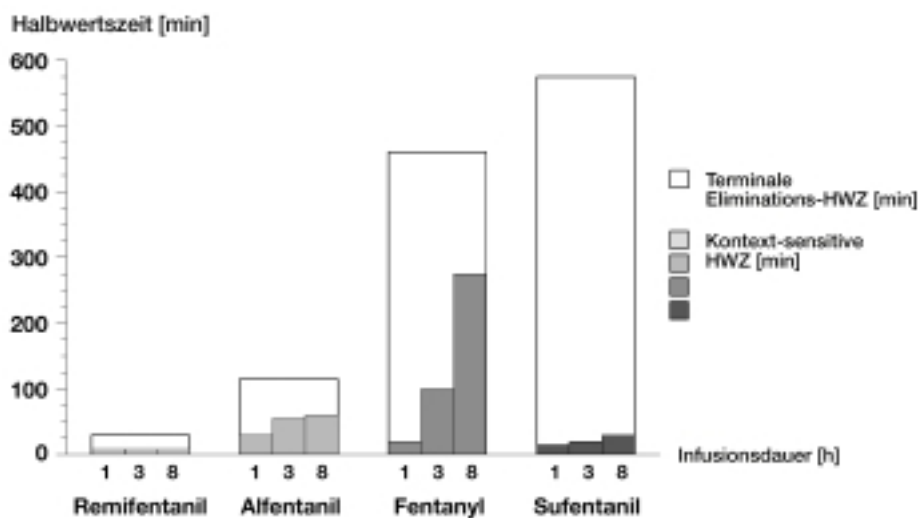


Abbildung 4: Kontext-sensitive Halbwertszeiten nach unterschiedlich langer i.v.-Applikation von verschiedenen Opioiden modifiziert nach (27; 82; 44)

## 1.2 Fentanyl

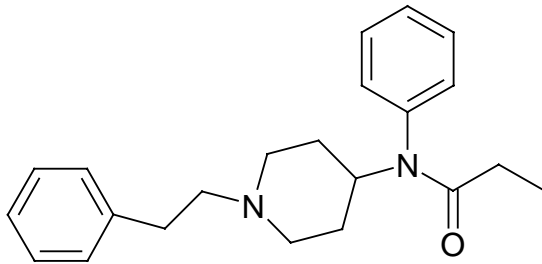


Abbildung 5: chemische Strukturformel von Fentanyl

Remifentanyl gegenüber steht Fentanyl, welches ebenfalls zur Substanzklasse der Anilido-Piperidine gehört. Es wirkt sowohl am  $\mu$ - als auch am  $\kappa$ -Opioidrezeptor als Agonist. Hierdurch treten nicht nur die typischen  $\mu$ -Opioidrezeptor-Wirkungen, sondern auch die über  $\kappa$ -Opioidrezeptoren vermittelten Wirkungen wie Analgesie, Sedierung und Dysphorie auf. Die zusätzliche sedierende Komponente welche durch den  $\kappa$ -Opioidrezeptor vermittelt wird, lässt sich durch die Darstellung der Messung von EEG-Aktivität unter Opiatgabe veranschaulichen. Misst man die spektralen Eckfrequenzen nach einer definierten Gabe von Fentanyl im Vergleich zu Remifentanyl so zeigt sich ein höherer Abfall der Eckfrequenz, welcher auch nach Beendigung der Infusion deutlich bestehen bleibt.(71; 27)

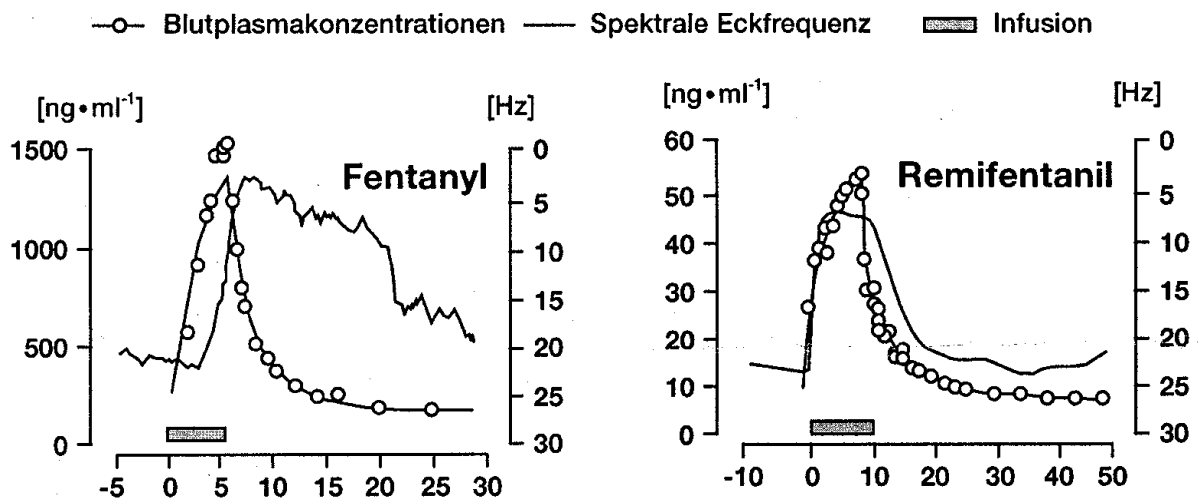


Abbildung 6: Hypnotische Potenz gemessen an der EEG-Aktivität von Remifentanyl im Vergleich zu Fentanyl. Modifiziert nach (71; 70)

Die Beziehung zwischen Serumkonzentration und spektraler Eckfrequenz wird als Maß für die Steuerbarkeit eines Opioids interpretiert.

Bei Einzelgabe von Fentanyl wird die Klinik durch eine relative schnelle Verteilungsphase (kurze  $\alpha$ -Halbwertszeit) bestimmt, wobei die Fentanyl-Plasmakonzentration dosisabhängig steil ansteigt, um dann entsprechend der Umverteilung in andere Gewebe steil unter die therapeutische Plasmakonzentration abzufallen. Nur in diesem Fall verhält sich Fentanyl wie ein sehr kurzwirksames Opioid.

Fentanyl unterscheidet sich von Remifentanil des Weiteren beträchtlich in der Pharmakokinetik, d. h. Absorption und Verteilung sowie Biotransformation und Exkretion. Mittels eines 3-Kompartiment-Modells wird die Verteilung der Substanz in ein zentrales Kompartiment ( $V_{dc}$ ) sowie ein Äquilibrium zwischen Blut und Gewebe ( $V_{ds}$  = steady state) beschrieben. Vom Zeitpunkt des Gleichgewichts an fällt die Konzentration durch Elimination ( $Cl$  = Clearance)

	Lipidlöslichkeit nicht ionisierter Anteil (%)	
<b>Fentanyl</b>	816	9
<b>Remifentanil</b>	18	75

	$V_{dc}$ (Liter)	$V_{ds}$ (Liter)	$Cl$ (l/min)
<b>Fentanyl</b>	14	339	0,6
<b>Remifentanil</b>	8	22	2,9

Pharmakokinetische Kenndaten der in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Opiode (30)

Bei repetierter, kontinuierlicher Gabe werden in Abhängigkeit von der Gewebepfusion und der Gesamtdosis verschiedene Gewebereservoirs aufgefüllt bzw. aufgesättigt. 240 min nach Fentanylgabe ist die Plasmakonzentration niedriger als im Muskelkompartiment, in welches bis zu 55 % einer i.v.-Fentanyl-ED sequestrieren kann. Die Verteilung der

Fentanylfraktionen beträgt 10 Teile Fentanyl im ZNS gegenüber 1 Teil Fentanyl im Intravasalvolumen. Das basische Fentanyl sequestriert zudem teilweise in die saure Magenschleimhaut; ebenfalls wird eine Lungensequestration beschrieben. (79; 80)

Nach dem Ende der Fentanylinfusion findet entsprechend dem Konzentrationsgefälle und der Gewebepfusion die Rückdiffusion bzw. Rückverteilung mit der gleichen Geschwindigkeit statt, wie sie aufgebaut wurde. Durch diese langsame Rückverteilung resultiert eine Kumulation im Plasma nach mehrmaliger Applikation.

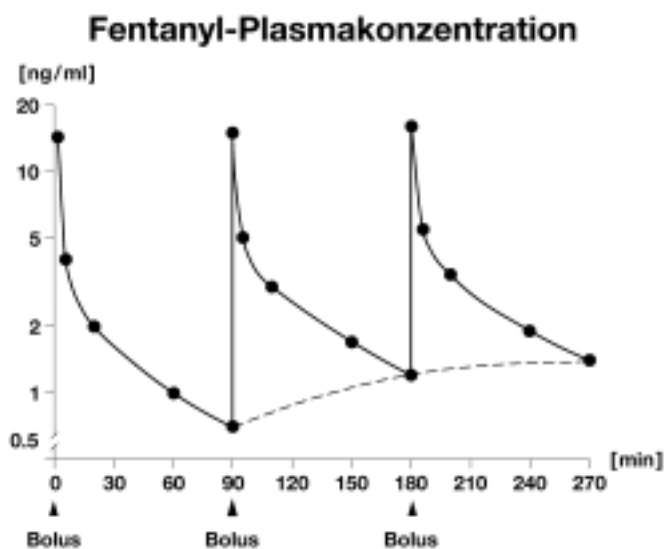


Abbildung 7: Fentanyl-Plasmakonzentrationen bei repetitiver Bolusgabe (56)

Konventionelle auf dem 2- oder 3-Kompartimentmodell basierende pharmakokinetische Parameter, wie die  $\alpha$ - oder  $\beta$ -HWZ, beschreiben die klinischen Eigenschaften von Fentanyl im Kontext einer repetierten oder kontinuierlichen Anwendung nur ungenau. Bei festgelegten Dosierungsschemata stellen die klassischen Eliminationshalbwertszeiten keinen verlässlichen Parameter dar, um einen Abfall der Konzentration der einzelnen Opiode im zentralen Kompartiment vorherzusagen. Vielmehr ist, wie oben dargestellt, der Verteilungsprozess aus dem Plasma in das periphere Kompartiment und zurück ins zentrale Kompartiment der entscheidende Faktor.

Um die Pharmakokinetik einzelner Substanzen wie Fentanyl besser im klinischen Kontext, d. h. mit wiederholten Applikationen oder kontinuierlicher Zufuhr darzustellen, ist deshalb die kontextsensitive Halbwertszeit (42; 69) als klinischer pharmakologischer Parameter eingeführt worden. Diese wird bei Substanzen, welche organabhängig metabolisiert werden, mit zunehmender Infusionsdauer oder Bolushäufigkeit ansteigen.(1) Die kontextsensitive Halbwertszeit von Fentanyl zeigt ein fast lineares Ansteigen bereits nach 2-stündiger, computergesteuerter intravenöser Gabe, (42) was früher als „Reboundphänomen“ beschrieben wurde.

## **2 Studienziel**

### **2.1 Ziel der Studie**

Das Ziel dieser Studie ist der Vergleich der Effizienz und der Sicherheit von Remifentanil in Kombination mit Propofol gegenüber einem herkömmlichen low/medium Dosisregime mit Fentanyl in Kombination mit Propofol. Untersucht wurden dazu Patienten, die sich einer elektiven koronarchirurgischen Operation unterziehen mussten und potentiell für eine schnelle Extubation und frühe Verlegung von der Intensivstation geeignet waren.

Dabei sollte festgestellt werden, ob Remifentanil in der verwendeten Dosierung eine ausreichende hämodynamische Stabilität der Patienten bei koronarchirurgischen Eingriffen gewährleistet, ohne dabei eine verlängerte Beatmungsdauer oder eine längere Aufenthaltszeit auf der Intensivstation hervorzurufen.

### **2.2 Fragestellungen**

#### **2.2.1 Primäre Fragestellung**

Ist die intraoperative hämodynamische Stabilität unter dem verwendeten Remifentanil-Regime besser als unter einem herkömmlichen Fentanyl-Regime?

#### **2.2.2 Sekundäre Fragestellungen**

1. Gibt es Unterschiede bei den Patienten bezüglich der postoperativen Verweildauer auf der Intensivstation ?
2. Gibt es Unterschiede bei den Patienten in der postoperativen Beatmungszeit ?



### **3 Studiendesign und Methodik**

#### **3.1 Studienplanung**

Die vorliegende Untersuchung wurde als doppelblind, randomisierte klinische prospektive Studie geplant und durchgeführt. (47; 61)

#### **3.2 Studienvoraussetzung**

Nach Erhalt des positiven Votums der Ethikkommission des UKM und schriftlicher Einverständniserklärung der Patienten nach ausführlicher Aufklärung wurden 26 Patienten im Alter zwischen 56 und 75 Jahren in die Studie eingeschlossen.

Als Eingangsvoraussetzung zur Studie galten eine elektive Aortokoronare-Bypasschirurgie am Herzen bei Patienten, die nach Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) den Klassen II-IV zugeordnet werden konnten. Ein Mindestalter von 18 Jahren sowie eine Ejektionsfraktion von  $> 0,3$  und ein Körpergewicht, das nicht mehr als 50% überhalb des Idealgewichtes des Patienten lag, waren weitere Eingangsvoraussetzungen.

Als Ausschlusskriterien der Studienteilnahme wurden kombinierte Herzeingriffe definiert, die zusätzlich zu der koronarchirurgischen Intervention andere Interventionen mit einschlossen (z.B. Herzklappenersatz oder Carotidesobliterationen). Ausgeschlossen wurden weiterhin Patienten mit bekannten präoperativen Arrhythmien, eine präoperativ angelegten intraaortalen Ballongegenpulsation, präoperativer Katecholamintherapie, schwerem kongenitalen Herzfehler, schweren Lungenerkrankungen, psychiatrischen Erkrankungen, schwerer Organdysfunktion wie Diabetes mellitus sowie akutem oder chronischem Leberversagen, chronischem Opiatgebrauch oder bekannte Allergien auf die verwendeten Substanzen.

Die Patienten konnten sich zu jedem Zeitpunkt selbst aus der Studie ausschließen, oder vom behandelnden Anästhesisten aus der Studie ausgeschlossen werden.

### 3.3 Studiendesign

Die Patienten wurden präoperativ in eine der zwei Behandlungsgruppen randomisiert, in der sie entweder mit Remifentanyl oder mit Fentanyl als Opioid-Analgetikum anästhesiert wurden.

Durch ein doppelblindes Design wurde ein kontinuierliches Dosisregime von Remifentanyl mit intermittierenden Bolusapplikationen von Fentanyl verglichen. Die Patienten in der Untersuchungsgruppe erhielten als Bolus Placebo und Remifentanyl kontinuierlich über Perfusor. Den Patienten der Kontrollgruppe wurde Fentanyl als Bolus appliziert und eine kontinuierliche Placeboinfusion infundiert.

Tabelle 1: Verlaufsschema der Studienmedikamentengabe

Zeitraum	Einleitung		Aufrechterhaltung		Intensivstation	
Propofol	0,5mg/kg + 10mg alle 10 Sekunden bis der Bewusstseinsverlust auftritt		3mg/kg/h (Anpassung möglich bei unzureichender Sedierung)		0,5 mg/kg/h (Anpassung möglich bei unzureichender Sedierung)	
Studiengruppen	Remifentanyl	Fentanyl	Remifentanyl	Fentanyl	Remifentanyl	Fentanyl
kontinuierliche Infusion	1µg/kg/min (Änderung nach Protokoll)	Placebo	1µg/kg/min (Änderung nach Protokoll)	Placebo	1µg/kg/min (Änderung nach Protokoll)	Placebo
Einleitungsbolus	Placebo	15µg/kg				
Aufrechterhaltung			1µg/kg/	2 µg/kg		
Analgesiebolus					0,15 mg/kg	Placebo

#### 3.3.1 Monitoring

Alle Vitalparameter wurden während der gesamten Beobachtungszeit bei den Patienten mit einer invasiven Blutdruckmessung durch Kanülierung der A. radialis, 5-Kanal-EKG, Pulsoxymetrie und kontinuierlicher ZVD-Messung mit einem Hellige Maquet- Monitoringsystem überwacht.

Die Vitalparameter, bestehend aus Herzfrequenz (HF), systolischem Blutdruck (SBD), diastolischem Blutdruck (DBD), arteriellem Mitteldruck (MBD), wurden vor der Anästhesie-Induktion des Patienten sowie jeweils zu unterschiedlichen, vorab definierten anästhesiologischen und operativen Manipulationen mit den

folgenden 2 Minuten aufgezeichnet: Die Untersuchungspunkte wurden definiert als Einleitung, Intubation, Hautschnitt, Sternotomie, maximale Thorax-Spreizung durch Thoraxklammern und Sternumverschluß.

Es wurde zum einen die Zeit bis zur Extubation des Patienten und zum anderen die postoperative Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ermittelt.

### **3.3.2 Einleitung der Anästhesie**

Patienten beider Gruppe wurden 1 Stunde präoperativ mit 10 mg Diazepam (oral) prämediziert. Alle Patienten erhielten 0,05 mg/kg Midazolam i.v. vor Anlage der invasiven Blutdrucküberwachung und des zentralen Venenkatheters.

Vor Einleitung wurden alle Patienten mindestens 3 Minuten mittels einer Gesichtsmaske mit 100% Sauerstoff unter ihrer Spontanatmung präoxygeniert. Die Narkose wurde mit Propofol 0,5mg/kgKG gestartet und im weiteren Verlauf alle 10 Sekunden 10 mg Propofol gegeben, bis der Patient nicht mehr auf Ansprache reagierte. Zu diesem Zeitpunkt wurde 0,1 – 0,15 mg Pancuronium injiziert, um die orotracheale Intubation vorzubereiten. Gleichzeitig wurde eine Propofolinfusion mit 3 mg/kgKG/h gestartet.

Mit Start der Propofolinfusion wurde dem Patienten dann die Studienmedikation intravenös appliziert. Je nach Zuordnung des Patienten zur Kontroll- oder Behandlungsgruppe erhielt er entweder eine Infusion mit 1 µg/kgKG/min Remifentanil und als Bolus Placebo, oder eine Placeboinfusion mit einer Bolusdosis Fentanyl von 15 µg/kgKG.

Um den pharmakodynamischen Effekten von Fentanyl, welches seine maximale analgetische Wirkung nach etwa 5-6 Minuten nach Verabreichung hat, gerecht zu werden, wurde der Intubationszeitpunkt auf 6 Minuten nach Opiatgabe festgelegt.

### **3.3.3 Intraoperative Sympathikusaktivierung**

#### **3.3.3.1 Definition**

Während der Aufrechterhaltung der Narkose wurden Reaktionen des Patienten auf chirurgische Stimuli folgendermaßen definiert:

- Ein länger als 1 Minute dauernder Anstieg des systolischen arteriellen Blutdrucks auf 15 mmHg oberhalb des präoperativ gemessenen Ausgangsdruckes oder das Überschreiten der Grenze von 140 mmHg.
- Ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks über 80 mmHg während der kardiopulmonalen Bypassphase.
- Ein Anstieg der Herzfrequenz für über 1 Minute oberhalb 90 Schläge pro Minute vor Bypass respektive nicht stimulierter Herzrhythmus > 100 Schläge pro Minute nach dem Bypass.
- Somatische Reaktionen des Patienten wie Bewegungen, Schlucken, Grimassieren oder das Öffnen der Augen.
- Autonome Reaktionen wie z.B. Schwitzen, Augentränen

#### **3.3.3.2 Behandlungsvorgaben**

Alle auftretenden Stressreaktionen des Patienten wurden nach den gleichen Richtlinien behandelt. Es wurde ein Bolus gegeben, der je nach Behandlungsgruppe, aus 1 µg/kgKG Remifentanil oder 2µg/kgKG Fentanyl bestand. Gleichzeitig wurde die kontinuierliche Infusion von Remifentanil bzw. Placebo um 0,5 bis 1 µg/kgKG erhöht. Maximal durfte die Remifentanilinfusion beziehungsweise das Placeboäquivalent auf 4 µg/kg/min laufen. War die Stressreaktion innerhalb 5 min nach Bolusgabe und Infusionserhöhung nicht behandelt, konnte die Propofoldosis nach Ermessen des Anästhesisten gesteigert werden. Konnte auch hiermit kein befriedigender Zustand erreicht werden, durften Adjuvantien wie Nitroprussidnatrium oder Betablocker verwendet werden. Erreichte der Patient einen hämodynamisch stabilen Zustand wurde bei gleichbleibender Rate der Studienmedikation die Propofolinfusion niedriger titriert. Diese Opioidinfusion wurde erst wieder angepasst, wenn der Patient arterielle Blutdruckveränderung, im Sinne einer arteriellen Hypotension, zeigte.

### **3.3.4 Quantitativ erhöhte Anästhesie**

#### **3.3.4.1 Definition**

Während der Aufrechterhaltung der Narkose wurden Reaktionen des Patienten, welche auf eine zu tiefe Narkose hindeuteten, folgendermaßen definiert:

- Abfall des systolischen Blutdruckes unter 80 mmHg für über 1 Minute
- Abfall des arteriellen Druckes während des kardiopulmonalen Bypasses unter 4 mmHg für über 1 Minute
- Abfall der Herzfrequenz unter 40 Schläge pro Minute für über 1 Minute

#### **3.3.4.2 Behandlungsvorgaben**

Auftretende Hypotensionen wurden bei Hypovolämie der Patienten primär durch Volumengabe behandelt. War ein Volumenmangel nicht der Grund für die Hypotension wurde die Dauerinfusion um 50% der Laufrate reduziert, respektive in Schritten, die einem Remifentaniläquivalent von 0,25-0,5 µg/kgKG entsprach. Fiel der arterielle Druck jedoch stark ab, konnte diese Reduktion durch gleichzeitige Gabe von Vasopressoren unterstützt werden.

Bradykardien wurden durch äquivalente Dauerinfusionsreduktion therapiert. Erwies sich dieses Regime nicht als erfolgreich konnte die Dosis von Propofol reduziert oder anticholinerge Medikamente appliziert werden.

#### **3.3.5 Intensivbehandlungsphase**

Nach Beendigung der Operation wurde bei Ankunft auf der Intensivstation die Propofolinfusion auf 0,5mg/kgKG reduziert und die kontinuierliche Infusion von Remifentanil respektive Placebo auf 1 µg/kgKG titriert.

### **3.3.5.1 Weaningkriterien**

Die Applikation der Studienmedikation wurde so lange fortgeführt, bis der Patient die Kriterien für den Start des Entwöhnungsprozesses (Weaning) vom Respirator erfüllt hatte.

Kriterien für den Weaningprozess

- Normothermie
- hämodynamische Stabilität
- keine unkontrollierten Arrhythmien
- keine übermäßige Nachblutung
- Diurese mehr als 0,5 ml/kgKG/h

Die Propofoldosierung konnte nach Ermessen des behandelnden Intensivstationsarztes an die aktuelle Situation des Patienten angepasst werden. Benötigte der Patient über die verabreichte Dosis hinaus weitere Analgesie, konnte er Morphin erhalten, um eine adäquate analgetische Therapie zu gewährleisten.

### **3.3.5.2 Extubation und Verlegung von der Intensivtherapiestation**

Bei Erreichen der Weaningkriterien wurde dem Patienten unter doppel-blinden Studienbedingungen ein Analgesiebolus verabreicht. In der Behandlungsgruppe erhielt der Patient 0,15mg/kgKG Morphin, in der Kontrollgruppe wurde Placebo gegeben. 10 Minuten nach Verabreichen des Analgesiebolus startete der Weaningprozess. wobei im 10 minütigen Intervall die kontinuierliche Studienmedikation um 50 % verringert und nach 30 Minuten vollständig gestoppt wurde. Benötigte der Patient während dieser Phase weitergehende Analgesie, konnte ihm 0,05 mg/kgKG Morphin verabreicht werden. Der Patient wurde extubiert, sobald er auf Ansprache adäquat reagierte, eine SpO<sub>2</sub> von mindestens 95% bei einer FiO<sub>2</sub> von 0,5, pH nicht kleiner als 7,25 und einen paCO<sub>2</sub> kleiner als 56 mmHg hatte. Fernerhin musste sein Atemminutenvolumen

ausreichend sein, um die obengenannten Kriterien auch nach Extubation zu halten um eine ausreichende Oxygenierung sicherzustellen.

Erreichte der Patient die Extubationskriterien nicht innerhalb von 4,5 Stunden nach Eintreffen auf der Intensivstation, wurde die Extubationssequenz trotzdem mit einem 30- minütigen Zeitfenster begonnen.

Die Patienten wurden als verlegungsfähig erachtet, sobald folgende Kriterien erreicht wurden: Hämodynamische Stabilität musste weiterhin gewährleistet sein. Der Patient durfte keine positiv inotropen oder vasopressiven Substanzen erhalten. Eine Sauerstoffsättigung über 90% unter einer maximalen Vorlage von 50 % Sauerstoff musste konstant erreicht werden. Die Thoraxdrainagen durften nicht mehr als 50 ml/h über die letzten 2 Stunden gefördert haben. Die Urinausscheidung sollte eine adäquate Rate von mindestens 0,5 ml/kgKG/h haben.

### **3.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mit Sigma Stat 2.03 durchgeführt. Die Berechnung der demographischen Daten konnte nach Überprüfung auf Normalverteilung mit Kolmogorov-Smirnov Test auf Signifikanzen mit dem Mann-Whitney Rank Sum Test bzw. dem Student´s t-Test durchgeführt werden. Der Vergleich der Gruppen bezüglich der benötigten Opiatmengen sowie der Zeiten für den Beginn der Extubationssequenz, der Extubationsdauer sowie der Verlegungszeit wurde mit dem Student´s t-Test durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographische Daten

Insgesamt schlossen wir 31 Patienten in diese Studie ein. In die Behandlungsgruppe wurden 16 Personen randomisiert, die übrigen 15 Patienten wurden in der Kontrollgruppe geführt. Die durchgeführten statistischen Tests bezüglich der Gruppengleichheit ergaben keine signifikante Unterschiede bezüglich Alter, Größe und Gewicht. In beiden Behandlungsgruppen war der Frauenanteil signifikant unterrepräsentiert im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

Tabelle 2: Demographische Daten

	<b>Fentanyl</b>	<b>Remifentanyl</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	63,5	66,8	ns
<b>Größe (cm)</b>	173	172	ns
<b>Gewicht (kg)</b>	78,7	74,9	ns
<b>Geschlecht (w/m)</b>	1/14	3/13	ns
<b>ASA II/III</b>	0/15	1/15	ns
<b>NYHA 2/3/4</b>	12/3/0	10/5/1	ns
<b>EF</b>	0,62	0,54	ns

Die Einstufung aller eingeschlossenen Patienten fand anhand der Richtlinien der American Society of Anesthesiologist in die ASA-Klasse III statt. Die präoperative Evaluation der kardialen Auswurfleistung ergab im Mittel bei der Behandlungsgruppe 0,54% und bei der Kontrollgruppe 0,62% wobei kein signifikanter Unterschied vorhanden war (Tab 4.1).

Alle Patienten unterzogen sich ihrer ersten Bypassoperation und benötigten mindestens 2 aortokoronar-venöse Bypässe. Beide Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich des Operations-Verfahrens. Die benötigte Zeit für die Operation sowie der Zeitraum des Einsatzes der Herzlungenmaschine und die Ischämiezeit waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.



Tabelle 3: Vergleich der chirurgischen Arbeitszeit beider Gruppen

	Remifentanil	Fentanyl	P-Wert
OP-Zeit	157	151	0,61
Bypass zeit	76	69	0,39
X-clamp	45	41	0,41

## 4.2 Hämodynamische Stabilität

Ingesamt wurden hämodynamische Daten zu sechs intraoperativ festgelegten Zeitpunkten erhoben.

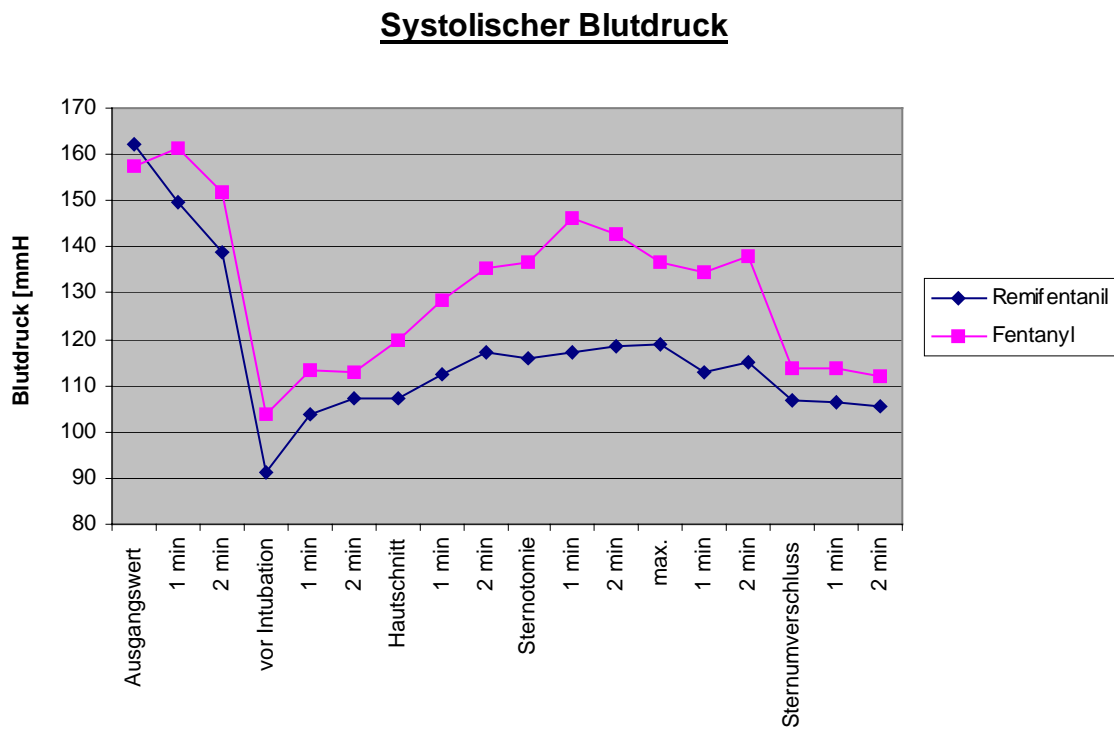


Abbildung 8: Veränderung des Systolischen Blutdruckes im Verlauf aller Messpunkte

### Diastolischer Blutdruck

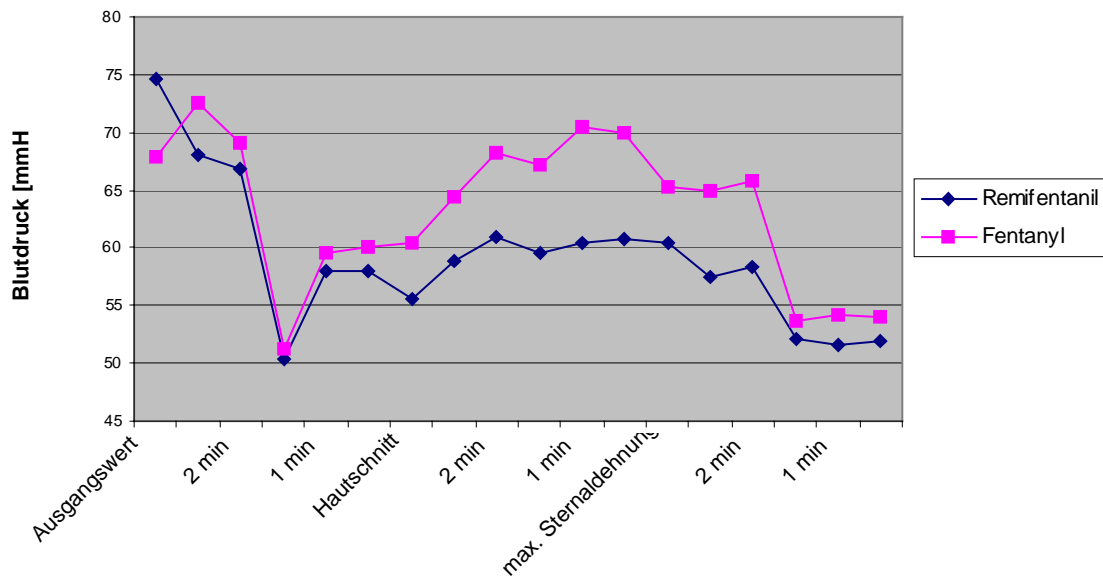


Abbildung 9: Veränderung des diastolischen Blutdruckes im Verlauf aller Messpunkte

### Mittlerer Arterieller Druck

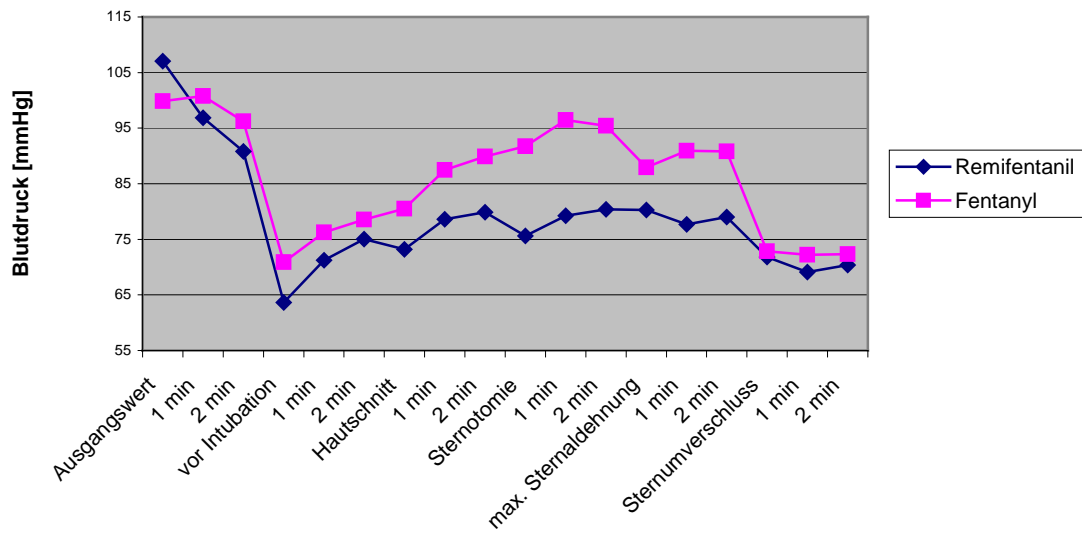


Abbildung 10: Veränderung des mittleren arteriellen Blutdruckes im Verlauf aller Messpunkte

## Herzfrequenz

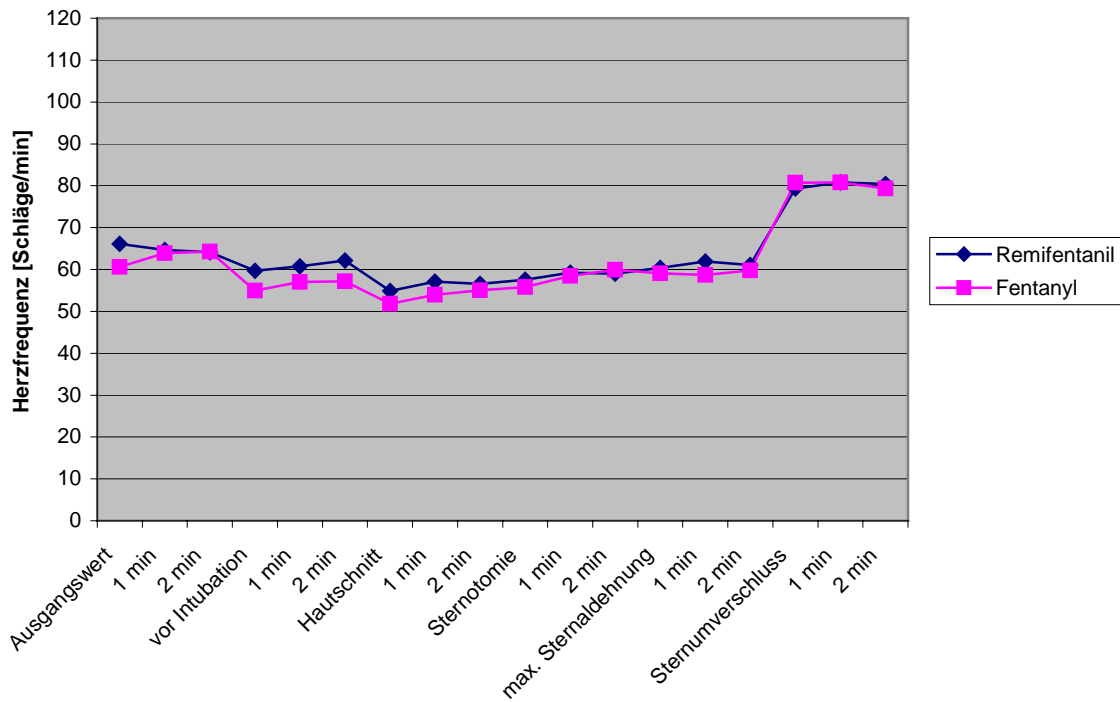


Abbildung 11: Veränderung der Herzfrequenz im Verlauf aller Messpunkte

Die als Ausgangswert angenommenen Daten, welche vor der Injektion der Einleitungsmedikamente erhoben wurden, unterschieden sich nicht signifikant in den beiden zu untersuchenden Gruppen.

### Blutdruck vor Einleitung

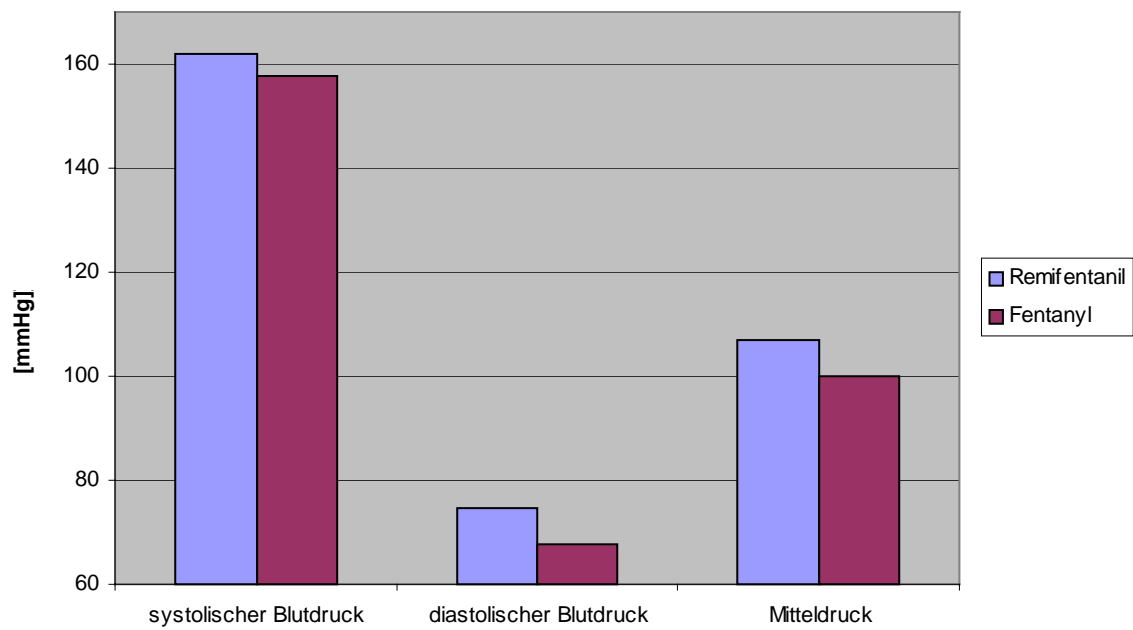


Abbildung 12: Vergleich der Ausgangsblutdruckwerte

### Herzfrequenz vor Einleitung

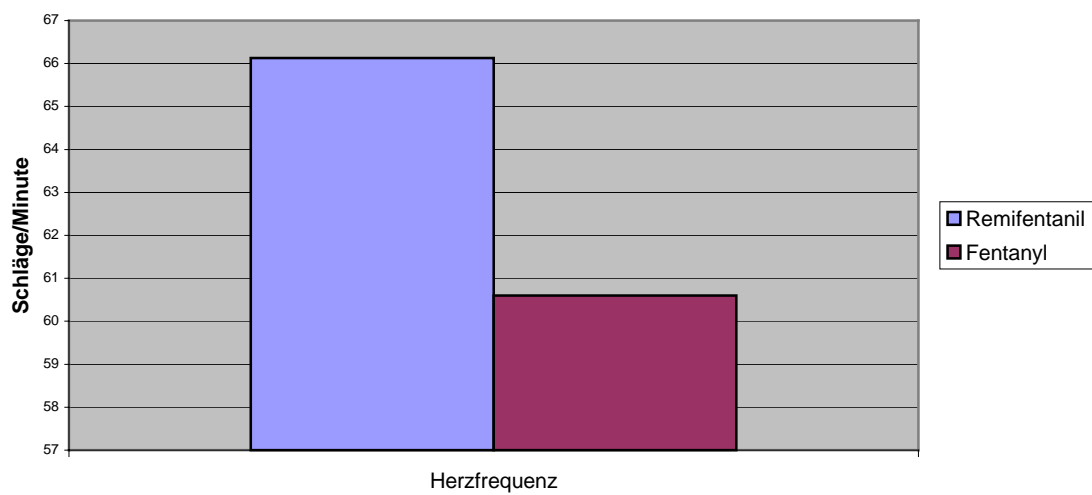


Abbildung 13: Vergleich der Ausgangsherzfrequenz

Bei weiterer Untersuchung der Vitalparameter ergab sich ein signifikanter Abfall der Blutdruckwerte unter Einleitung mit Remifentanil. Die Patienten, die Fentanyl zu Einleitung erhielten hatten einen nicht signifikanten Blutdruckanstieg.

Die Berechnung der Vitalparameter zum Zeitpunkt der Intubation ergab keine signifikanten Änderungen in der Remifentanilgruppe. Die Beobachtungen der Fentanylgruppe waren bis auf die diastolischen Blutdruckwerte ebenfalls nicht signifikant. Der diastolische Blutdruck stieg jedoch im Vergleich des Zeitpunktes vor Intubation mit dem Zeitpunkt 1 Minute nach Intubation bei einem P-Wert von 0,036 signifikant um 8 mmHg und blieb auf diesem Wert konstant.

Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich zu diesen Zeitpunkten nicht. Das nächste untersuchte Stressereignis stellte der Hautschnitt dar. Der systolische, mittlere und diastolische Druck der Remifentanilgruppe zeigte sich als etwas niedriger als in der Kontrollgruppe, unterschied sich jedoch nicht signifikant. Auch der Vergleich der Daten innerhalb der Gruppen über die Zeit ergab bis auf eine Ausnahme keinen signifikanten Unterschied. Im Vergleich des systolischen Ausgangsblutdruckwertes der Fentanylgruppe mit dem Wert 2 Minuten nach Inzision ergab sich ein signifikanter P-Wert von 0,027 bei einem mittleren Blutdruckanstieg von 16 mmHg.

Zum Zeitpunkt der Sternotomie zeigten sich sowohl unter den Gruppen als auch im Verlauf über die Zeit innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Unter dem maximalen Schmerzreiz der Operation verhielten sich beide Gruppen sehr druck- und herzfrequenzstabil. Es ergaben sich in der Remifentanilgruppe keine signifikanten Änderungen der Vitalparameter innerhalb der Gruppe über die Zeit betrachtet. In der Fentanylgruppe zeigten sich ebenso keine signifikanten Änderungen. Beim Betrachten der einzelnen Zeitpunkte gegeneinander zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede. Der systolische Blutdruck der Fentanylgruppe war zu allen drei gemessenen Zeitpunkten der maximalen Sternaldehnung signifikant höher als in der Remifentanilgruppe. Signifikante Unterschiede ergaben sich auch beim Mitteldruck. Vor der maximalen Sternaldehnung unterschieden sich die beiden

Gruppen nicht. Bei den beiden weiteren Messungen ergaben sich jedoch signifikante Unterschiede, wobei der mittlere Blutdruck sowohl 1 Minute nach als auch 2 Minuten nach maximaler Sternaldehnung in der Fentanylgruppe höher war. Die Herzfrequenz beider Gruppen unterschied sich zu keinem Zeitpunkt.

### Systolischer Druck zur maximalen Sternaldehnung (MSS)

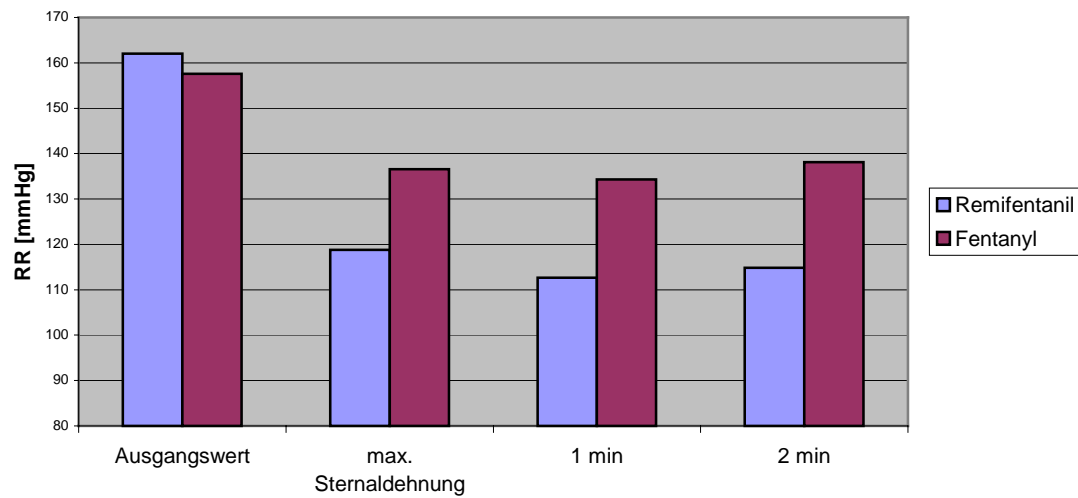


Abbildung 14: Veränderung des Systolischen Blutdruckes zum Zeitpunkt der maximalen Sternaldehnung

**Diastolischer Druck zur maximalen Sternaldehnung  
(MSS)**

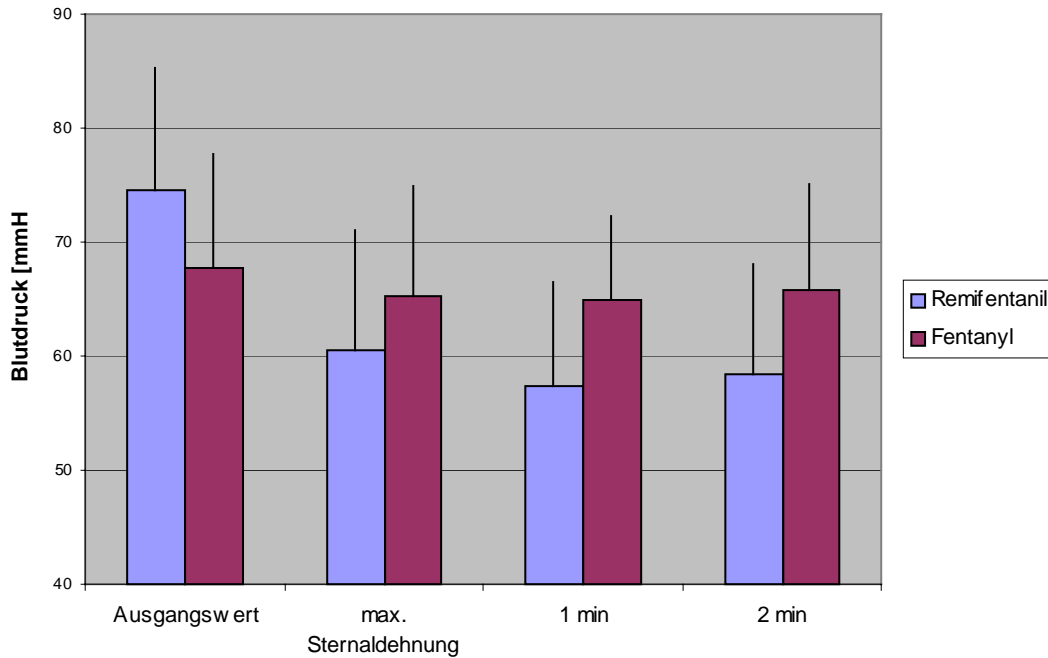


Abbildung 15: Veränderung des diastolischen Blutdruckes zum Zeitpunkt der maximalen Sternaldehnung

**Mittlerer arterieller Druck zur maximalen Sternaldehnung  
(MSS)**

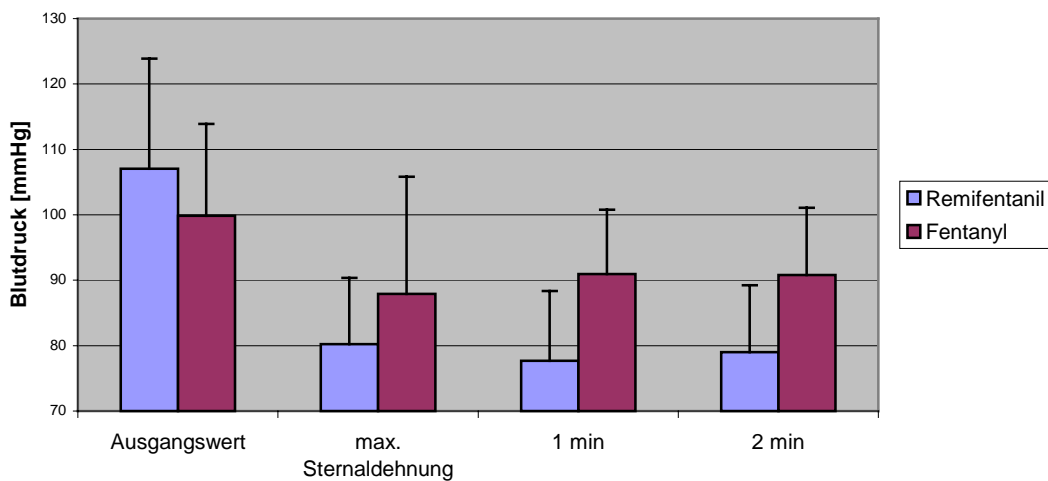


Abbildung 16: Veränderung des mittleren arteriellen Blutdruckes zum Zeitpunkt der maximalen Sternaldehnung

### Herzfrequenz zur maximalen Sternaldehnung (MSS)

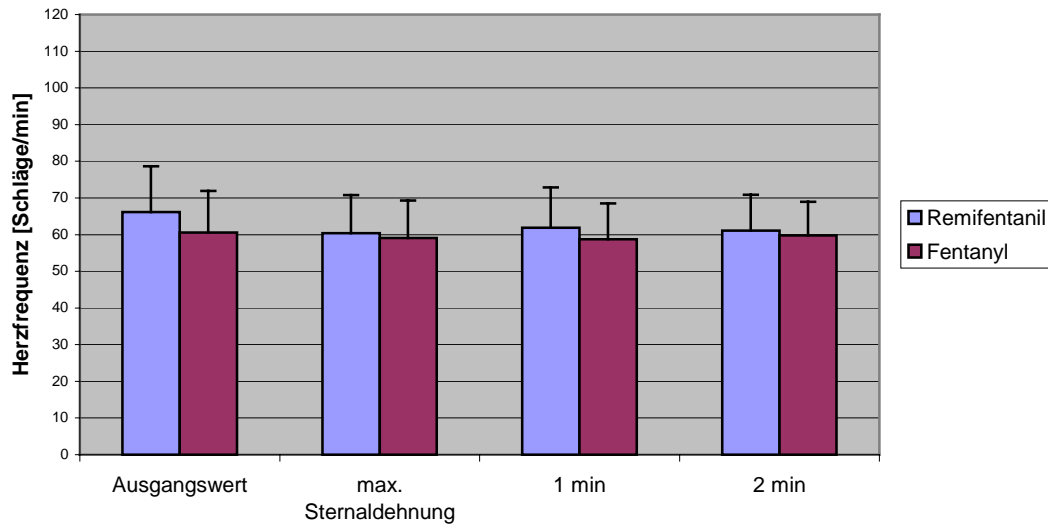


Abbildung 17: Veränderung der Herzfrequenz zum Zeitpunkt der maximalen Sternaldehnung

Zum Zeitpunkt des Sternumverschlusses zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch im Vergleich der einzelnen Gruppen über die Zeit ergaben sich keine signifikanten Änderungen der Vitalparameter.

#### **4.3 Studienmedikamenten-Verbrauch**

Die Häufigkeit der notwendigen Dosisanpassungen variierte signifikant zwischen beiden Gruppen. Im Schnitt waren 1,628 Dosiserhöhungen in der Remifentanylgruppe notwendig. In der Fentanylgruppe mussten im Schnitt 4,74 Anpassungen der Dosis erfolgen. Bei 62,5% der Patienten der Remifentanylgruppe brauchte keine Änderungen vorgenommen werden. Nur bei 6,6% der Patienten der Fentanylgruppe wurde keine Dosisanpassung benötigt. Die Gesamtmenge der verabreichten Opiate belief sich in der Remifentanylgruppe auf 374,75µg/kgKG Remifentanyl. In der Fentanylgruppe wurden 24,4466µg/kgKG Fentanyl verabreicht.



Das verabreichte Gesamtvolumen des Studienperfusors unterschied sich signifikant mit einem verbrauchten Volumen von 112,313ml in der Remifentanilgruppe zu 161,133ml in der Fentanylgruppe. Damit lag ebenfalls das infundierte Bolusvolumen in der Fentanylgruppe signifikant höher.

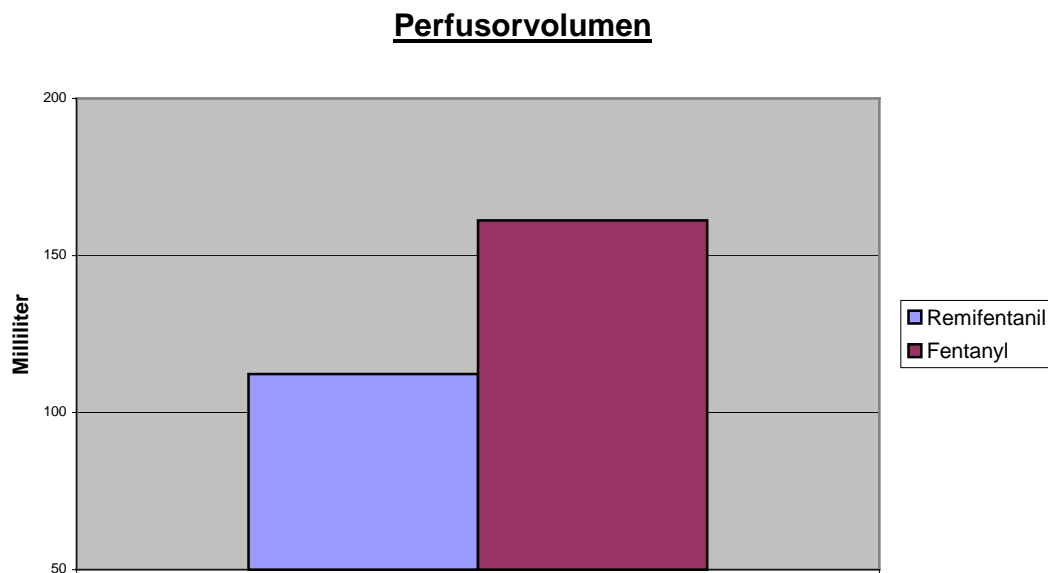


Abbildung 18: Verbrauchtes Studienperfusorvolumen

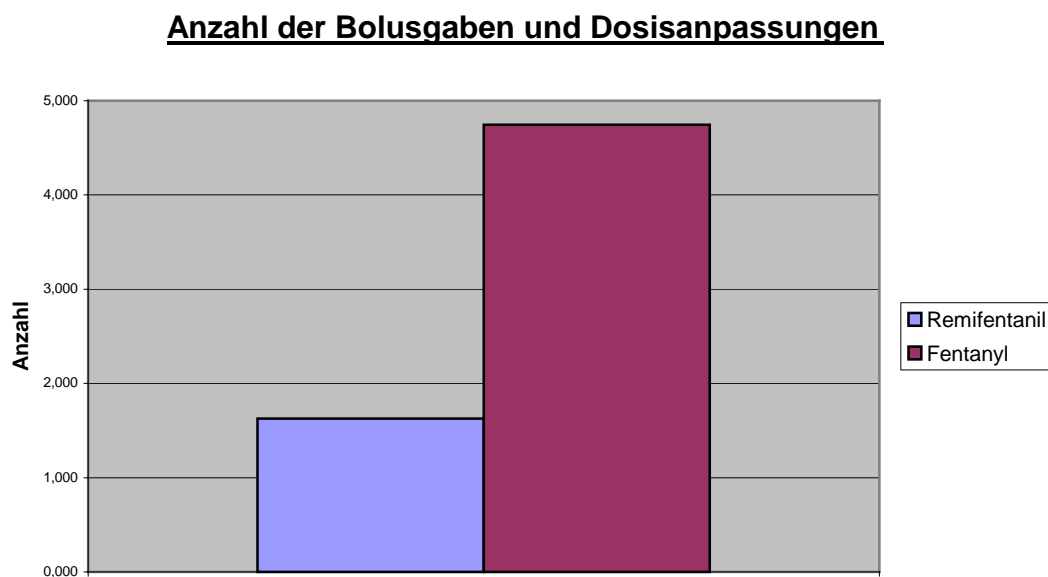


Abbildung 19: Anzahl der benötigten Dosisanpassungen des Studienmedikamentes

#### 4.4 Postoperativer Analgetikaverbrauch

In der postoperative Phase wurde den Patienten zusätzlich zur vorgegebenen Studienmedikation Morphin als Analgetikum verabreicht. Zwei Patienten in der Fentanylgruppe benötigten während ihres Intensivaufenthaltes keine zusätzliche Gabe von Morphin. Beim Vergleich der durchschnittlich gegebenen Menge an Opiat war kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlungs- und Kontrollgruppe festzustellen.

#### 4.5 Extubationszeiten und Verlegungszeiten

Im Vergleich der Extubationszeiten zeigt sich, dass es keinen signifikanten Unterschied der Zeiten zwischen den Gruppen gibt. Der Mittelwert des Beginns der Extubationssequenz liegt bei der Remifentanylgruppe bei 59 Minuten und in der Fentanylgruppe bei 54 Minuten. Extubiert werden konnten die Patienten der Behandlungsgruppe im Schnitt nach 4:19 Stunden und die Patienten der Fentanylgruppe nach 4:39 Stunden. Die mittlere Verlegungszeit betrug in der Remifentanylgruppe 11:25 Stunden und in der Fentanylgruppe 10:10 Stunden. Auch hier ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

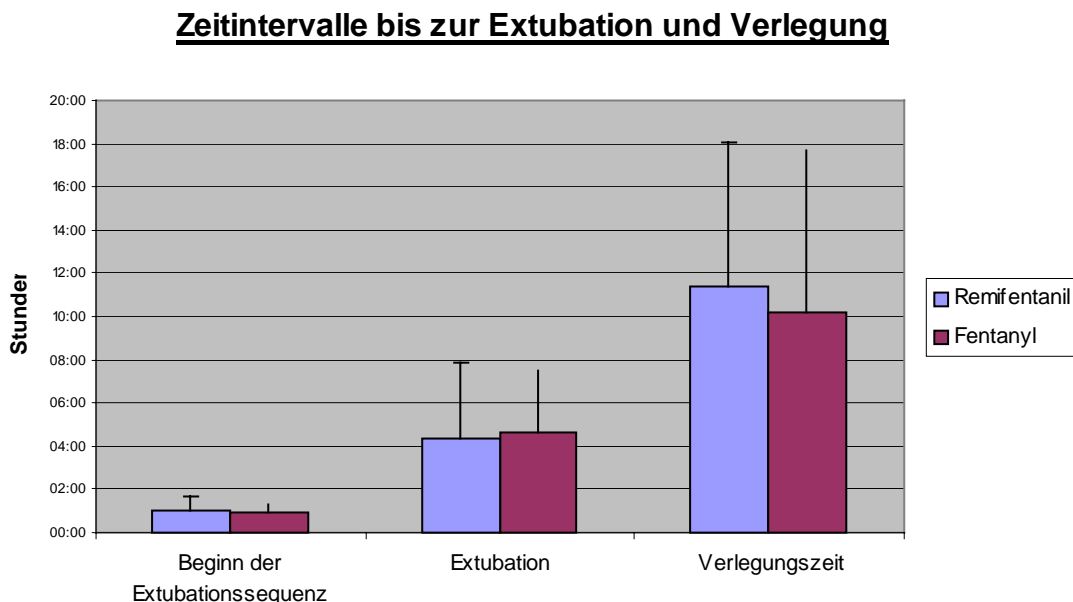


Abbildung 20: Extubations- und Verlegungszeiten

## 4.6 Nebenwirkungen

In der Fentanylgruppe traten folgende Nebenwirkungen auf: Zwei Patienten wurden aufgrund von postoperativ aufgetretenen Myokardischämien vor Beginn der Extubationssequenz aus dem weiteren Studienverlauf ausgeschlossen. Ein Patient entwickelte ein relevantes Thoraxhämatom. Er musste rethorakotomiert werden und wurde aufgrund dieser Tatsache ebenfalls postoperativ ausgeschlossen. Bei drei Patienten trat postoperativ Shivering auf. Je ein mal wurde Übelkeit, Hypertension und Tachykardie registriert.

In der Behandlungsgruppe wurde 1 Patient aufgrund eines Mesenterialinfarktes, der am 3. postoperativen Tag auftrat, von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen. Bei fünf Patienten trat Shivering auf, zwei der Patienten gerieten in ein Durchgangssyndrom. Je zweimal wurde postoperativ eine Hypertension sowie Vorhofflimmern beobachtet, es trat eine postoperative Tachykardie auf und 4 Patienten klagten über postoperative Übelkeit.

Die perioperative Kontrolle der CK-MB Werte zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Behandlungsgruppe.

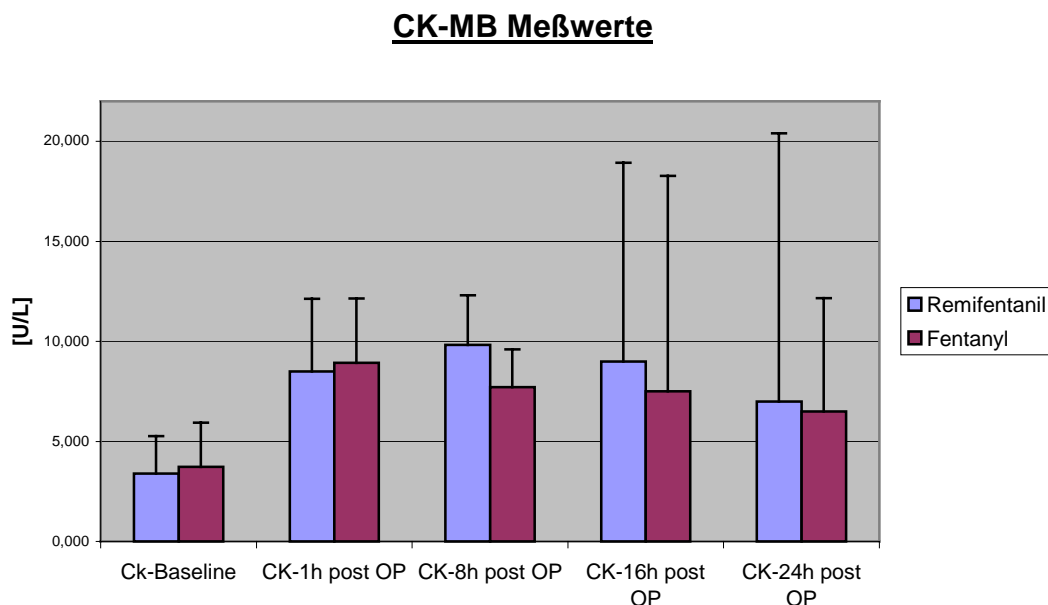


Abbildung 21: CK-MB werte der eingeschlossenen Patienten

## 5 Diskussion

Ökonomische Überlegungen der letzten Jahre führten zwangsläufig zu einem Umdenken des perioperativen Managements von Herzoperationen. (15; 81; 9; 8; 7) In den 80er Jahren setzte sich ein Opioid-basiertes intraoperatives anästhesiologisches Management durch, da gezeigt werden konnte, dass selbst bei Patienten mit einem präoperativ deutlich eingeschränkten myokardialen Status eine gute hämodynamische Stabilität perioperativ gewährleistet werden konnte.(48; 75)

Aufgrund der verwendeten Opioiddosen ergab sich eine postoperativ verlängerte Beatmungszeit, die bis zu 24 Stunden betragen konnte. Der gesteigerte Bedarf an koronarchirurgischen Interventionen, bei sich deutlich veränderndem Patientenspektrum in den letzten Jahren, zog einen erhöhten Bedarf an intensivmedizinischer Kapazität nach sich. Um eine optimale Ausnutzung der immer knapper werdenden Ressourcen zu gewährleisten, war die Entwicklung des sogenannten „fast-track“ mit früher Extubation, verkürztem Intensivaufenthalt und kürzerer Hospitalisierungsphase nur eine logische Konsequenz. Diesen Überlegungen folgend zeigte sich sehr schnell, dass eine frühzeitige Extubation sowohl den Patientenkomfort als auch die kardiale Funktion verbessert. Es ergab sich eine geringere Rate an respiratorischen Komplikationen (38) und eine geringere arteriovenöse Shuntfraktion 4 Stunden nach Extubation. (10; 11)

Über diese Überlegungen hinaus spielt heutzutage nicht nur die reine Aufenthaltsdauer des einzelnen Patienten eine wesentliche Rolle, sondern vor allem auch eine Kosteneffektivität verschiedener Behandlungsalgorithmen.(76; 81; 11; 73; 7; 8; 20; 13)

Eines der größten Probleme und Gefahren der Behandlung von herzchirurgischen Patienten ist jedoch die perioperative Myokardischämie respektive der Myokardinfarkt. (49; 50) Von der Arbeitsgruppe um Mangano wurde gezeigt, dass verlängerte optimierte Schmerzfreiheit die Inzidenz an postoperativen Myokardischämien verringern kann.(50) Als einfachstes und probatestes Mittel ergibt sich daraus eine verlängerte Analgo-sedierung, bei der

eine suffiziente Schmerztherapie mit weitergeführt höheren Dosen an Opiaten gegeben wird. Demgegenüber stehen jedoch eine Vielzahl von Publikationen die gezeigt haben, dass es keine erhöhte Rate von perioperativer Myokardinfarzierung und Mortalität durch ein „fast-track“ Regime gibt. (65; 4; 66; 55; 11; 57; 5; 74; 60; 59; 58)

Mit der Entwicklung von neuen Opioiden wie Remifentanil, das eine hohe Potenz mit einer kurzen Wirkdauer und somit guter Steuerbarkeit kombiniert, ist ein  $\mu$ -Opioid synthetisiert worden, das für die aortokoronare Bypasschirurgie unter den genannten Konditionen zumindest pharmakologisch als besonders interessant angesehen werden muss.(27; 34; 32; 6; 62; 54; 33; 51; 16; 52)

Ziel dieser Studie war es zu zeigen, dass mit einer auf Remifentanil basierten Anästhesie eine bessere intraoperative hämodynamische Stabilität gegenüber einem gängigen low/medium-Dose „fast-track“-Regime gewährleistet werden kann.

Um die hämodynamische Stabilität der verwendeten Anästhesieregime zu untersuchen wurden intraoperative Messzeitpunkte verwendet, die mit einer Aktivierung des Sympathikus einhergehen und diese sympathischen Stressreaktionen anhand von Blutdruck und Herzfrequenzänderungen miteinander verglichen.

Der intraoperative Verlauf der gemessenen Herzfrequenzen zeigte zu keinem Messpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Ebenfalls wurden innerhalb der Gruppen im Verlauf der Zeit keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Die Herzfrequenzstabilität ist wahrscheinlich zurückzuführen auf die präoperative Gabe von  $\beta$ -Blockern, die von über 2/3 der Patienten beider Behandlungsgruppen genommen wurden. Obwohl in der Literatur signifikante Bradykardien im Zusammenhang mit der Gabe von Remifentanil bei herzchirurgischen Patienten beobachtet wurden,(28) konnten in unserer Untersuchung keine signifikanten Bradykardien festgestellt werden. Im Unterschied zur Studie von Elliott(28) wurden hier jedoch keine Bolusgaben von Remifentanil appliziert. In einer Studie von Wang(78) wurde Remifentanil in Kombination mit Sevoflurane® gegen ein Fentanyl-Etomidate Regime getestet. Auch hier traten in der Remifentanilgruppe schwere Bradykardien auf.

Anzumerken ist jedoch, dass signifikant mehr Patienten der Remifentanilgruppe mit  $\beta$ -Blockern oder Diltiazem vorbehandelt waren als in der Kontrollgruppe.(78) Den Hauptindikator für eine Stressreaktion stellte eine Blutdruckänderung dar. Vergleicht man jedoch die Änderungen der Blutdruckwerte über die Zeit, zeigten sich zu den einzelnen Messpunkten nur wenige signifikante Änderungen. Obwohl ein Anstieg des Blutdruckes während der Intubation in der Fentanylgruppe nachzuweisen war, stellt sich dieser klinisch als unbedeutsam dar. Ein weiterer Anstieg der Blutdruckwerte trat in der Fentanylgruppe während des Hautschnittes auf, wobei hier ein signifikanter Anstieg im systolischem Blutdruck zwischen den Wert vor Hautschnitt und 2 min nach Hautschnitt zu verzeichnen war. Ein weiterer Anstieg des Blutdruckes war auch zum Sternotomiezeitpunkt vorhanden. Zu den im weiteren Verlauf vorhandenen Messzeitpunkten zeigte sich jedoch kein weiterer Anstieg.

Die Patienten in der Remifentanilgruppe hatten einen signifikanten Abfall des systolischen, diastolischen und mittlerem arteriellen Blutdruckes. Eine Stressreaktion auf die orotracheale Intubation war somit nicht zu verzeichnen. Dies deckt sich mit schon früher gemachten Untersuchungen.(39; 63; 77) Patienten beider Gruppen kamen jedoch mit eher hypertonen Kreislaufwerten in die Einleitung, was mit einer, trotz Prämedikation, erhöhten Sympathikusaktivität und mit KHK oft vergesellschaftetem arteriellen Hypertonus zu erklären ist. Es ist bekannt, dass Remifentanil zu einer erhöhten Vagusaktivität und reduzierter Sympathikusaktivität führt.(72) Der Abfall der Blutdruckwerte ist somit wahrscheinlich auf die bessere Unterdrückung der neuronalen Stressantwort zu verstehen. Ein kritischer Abfall des mittleren arteriellen Druckes ist jedoch nicht zu verzeichnen gewesen und alle Hypotensionen waren mit Volumengabe gut therapierbar. Die Patienten blieben auf dem Blutdruckniveau nach Induktion während der kompletten Narkose stabil.

Die vorliegende Studie zeigt, dass mit dem angewendeten Remifentanilregime eine bessere intraoperative hämodynamische Stabilität gegenüber einem „low/medium-Dose“ Fentanylregime gewährleistet wurde, ähnliche Ergebnisse konnten von anderen Arbeitsgruppen ermittelt werden. (12; 41)

Untermauert wird dies ebenfalls durch die Anzahl der Dosisanpassungen respektive Bolusgaben in den einzelnen Gruppen. Im Schnitt waren 1,6 Dosisanpassungen in der Remifentanilgruppe und 4,7 Dosisanpassungen in der Fentanylgruppe notwendig, um Stressreaktionen zu behandeln. In der Remifentanilgruppe benötigten 10 von 16 Patienten keine Anpassung der Opiatdosierung, wobei in der Fentanylgruppe nur 2 von 15 Patienten ohne weitere Bolusgaben auskamen. Dieser Effekt muss bei kritischer Betrachtung jedoch zu einem großen Teil dem Studienregime zugeschrieben werden. Das Problem des Vergleiches zwischen einem kontinuierlichen und einem bolusbasierten Opiatregime ist auch in der Studie von Howie als problematisch beschrieben worden.(41) Die verwendeten Applikationsformen der Opiatdosierung reflektieren jedoch den derzeitigen Stand der Applikationsweise. Angaben in der Literatur zeigen, dass  $1\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$  eine durchaus gängige Ausgangsdosierung für herzchirurgische Eingriffe ist.(3; 24; 25; 31; 21; 84)

Zu erwähnen ist, dass im Vergleich die signifikanten Änderungen der Vitalparameter in der Fentanylgruppe zu Beginn der Narkose auftraten, im weiteren Verlauf sistierten und bei den später gelegenen Messzeitpunkten kaum noch ein Anstieg der Blutdruckwerte zu verzeichnen war. Ein Erklärungsversuch könnte die kumulative Dosis von Fentanyl sein. Im Mittelwert wurde eine Kumulativdosis von  $24,5\mu\text{g}/\text{kgKG}$  verabreicht. Bei einer durchschnittlichen Operationszeit von 151 Minuten und einer relativen Wirkungsdauer von 60 –120 Minuten einer Einzeldosis Fentanyl kumulieren die nachfolgenden Gaben von Fentanyl und erreichen in den Patienten mehr eine Sättigungskinetik.(30) Vergleicht man die gegebenen Mengen an Fentanyl mit denen in der Literatur beschriebenen Dosierungen von Fentanyl, so wird die gegebene Dosis sogar eher einem „high-Dose“ Regime zugeordnet. (58)

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten zeigen, dass 2 Patienten der Fentanylgruppe aufgrund einer perioperativ aufgetretenen Myokardischämie aus dem weiteren Studienverlauf ausgeschlossen werden mussten, jedoch kein Patient der Remifentanilgruppe. Die hier in der Studie beobachtete Inzidenz an

myokardialen Ischämien entspricht der derzeitigen Literatur.(35) Dabei konnte in den postoperativ erhobenen CK-MB Werten keine signifikante Erhöhung zwischen den Gruppen beobachtet werden. Remifentanil erscheint in der vorgelegten Studie gleich sicher wie Fentanyl bezüglich der myokardialen Beeinträchtigung durch ein Opioid. Beide verwendeten Substanzen zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den postoperativ ermittelten Nebenwirkungen.

Ein Vorteil, der sich durch die kontinuierliche Gabe eines potenten Opiats wie Remifentanil ergibt, ist die wahrscheinlich geringere Inzidenz von Awareness. Ausgehend von einer höheren Wahrscheinlichkeit von Awareness für Patienten, die am kardiopulmonalen Bypass operiert werden, (64) ist ein positiver Effekt für die kontinuierliche Zufuhr von sedierenden Medikamenten während der Bypassphase bekannt.(23) Auch hier hat man aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Remifentanil einen positiven Effekt zu erwarten. Aufgrund der hohen Fallzahlen, die zu einer sicheren Aussage diesbezüglich benötigt werden, konnte in der vorliegenden Studie diese Frage nicht explizit untersucht werden.

Nach dem Transport der Patienten auf die Intensivstation erhielten beide Gruppen die äquivalente Dosis Propofol, in Kombination mit einer kontinuierlichen Remifentanilinfusion respektive Placeboinfusion in der Fentanylgruppe.

Bei Erreichen der Entwöhnungskriterien vom Respirator wurde dem Patienten ein „geblindeter“ Analgesiebolus verabreicht. Die Patienten in der Behandlungsgruppe erhielten 0,15mg/kgKG Morphin, die Patienten der Kontrollgruppe ein Placeboäquivalent. Die Schmerzwahrnehmung aller behandelten Patienten unterschied sich während des Intensivaufenthaltes nicht. Als Ausdruck der nicht differierenden Schmerzintensität zwischen den Gruppen nach Extubation ist die Menge des verabreichten Morphins während des Intensivaufenthaltes anzusehen. In der Remifentanilgruppe wurde im Schnitt 13 mg Morphin und in der Fentanylgruppe 10 mg Morphin verabreicht ( $p < 0.05$ ).

Aufgrund des pharmakologischen Profils von Remifentanil ist ein schneller Abfall der Wirkkonzentration während der Extubationssequenz zu erwarten.



Eine erhöhte Rate an Hypertension konnte in der Remifentanilgruppe jedoch nicht festgestellt werden. Auffällig war jedoch, dass in der Remifentanilgruppe bei 31,25% der Patienten Shivering während des Intensivaufenthaltes festgestellt wurde, jedoch nur bei 20% der mit Fentanyl behandelten Patienten. Die Gabe von Morphin als postoperatives Schmerzmedikament entspricht mit seinem pharmakologischen Profil nicht einer optimalen Behandlung der Patienten nach Remifentanilapplikation. Somit rückt die Überlegung einer angepassten Schmerztherapie nach Gabe eines kurz-wirksamen Opiates wie Remifentanil in den Mittelpunkt. Unterschiedliche Behandlungsregime für postoperativen Schmerz sind untersucht worden,(45) wobei sich die intrathekale Gabe von Morphin (46; 84) oder eine Epiduralanalgesie als signifikant besser herausgestellt haben.(22)

In vorausgegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass dem gewählten Anästhesieregime eine große Bedeutung für den postoperativen Entwöhnungsprozess vom Respirator beikommt.(36) In der vorliegenden Studie ergab der Vergleich der Extubationszeiten und Verlegungszeiten der Patienten jedoch keinerlei signifikanten Unterschied. Im Schnitt wurden Patienten beider Gruppen nach ungefähr 4:30 Stunden extubiert und konnten nach 10:10 und 11:25 Stunden auf eine Observationseinheit verlegt werden. Somit wurden alle behandelten Patienten in einem „fast-track“-Modus extubiert.(4; 11; 58) Einen großen Einfluss auf die Extubationszeiten der Patienten scheint jedoch das aktive Management der Patienten zu sein. Nur durch aktive Intervention, die auf ein schnelles Respirator-Entwöhnen der Patienten ausgelegt ist und ein bekanntes und akzeptiertes „fast-track“-Regime ist eine optimale Patientenbetreuung und schnelle Extubation zu gewährleisten.(3; 21)

Zusammenfassend zeigt die vorgelegte Untersuchung, dass mit der kontinuierlichen Applikation des neuen gut steuerbaren  $\mu$ -Opioids Remifentanil eine im Vergleich zu dem herkömmlichen Opioid Fentanyl gleich sichere und hämodynamisch bessere Stabilität während aortokoronarer Bypassoperationen erzielt werden kann. Trotz der theoretisch besseren Pharmakokinetik, ließ sich in der vorliegenden Studie jedoch kein Vorteil für Remifentanil behandelte Patienten bezüglich einer schnelleren Extubation oder eines klinisch

bedeutsamen schnelleren Erreichens von Verlegungskriterien von der Intensivstation beobachten. Da die hier vorgestellte Anästhesietechnik durch die höheren Medikamentenkosten von Remifentanyl in eine Kostensteigerung mündet, kann aus den genannten ökonomischen Gesichtspunkten eine Remifentanyl-basierte Anästhesietechnik bei aortokoronaren Bypassoperationen unter den dargestellten Kautelen dieser Studie nicht empfohlen werden.

## 6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ungleichgewicht der Sauerstoffversorgung das durch Operationsstress hervorgerufen werden kann

Abbildung 2: Chemische Strukturformel von Remifentanil

Abbildung 3: Potenz häufig verwendeter Opiode modifiziert nach (18)

Abbildung 4: Kontext-sensitive Halbwertszeiten nach unterschiedlich langer i.v.-Applikation von verschiedenen Opioiden modifiziert nach (27; 82; 44)

Abbildung 5: chemische Strukturformel von Fentanyl

Abbildung 6: Hypnotische Potenz gemessen an der EEG-Aktivität von Remifentanil im Vergleich zu Fentanyl. Modifiziert nach (71; 70)

Abbildung 7: Fentanyl-Plasmakonzentrationen bei repetitiver Bolusgabe (56)

Abbildung 8: Veränderung des Systolischen Blutdruckes im Verlauf aller Messpunkte

Abbildung 9: Veränderung des diastolischen Blutdruckes im Verlauf aller Messpunkte

Abbildung 10: Veränderung des mittleren arteriellen Blutdruckes im Verlauf aller Messpunkte

Abbildung 11: Veränderung der Herzfrequenz im Verlauf aller Messpunkte

Abbildung 12: Vergleich der Ausgangsblutdruckwerte

Abbildung 13: Vergleich der Ausgangsherzfrequenz

Abbildung 14: Veränderung des Systolischen Blutdruckes zum Zeitpunkt der maximalen Sternaldehnung

Abbildung 15: Veränderung des diastolischen Blutdruckes zum Zeitpunkt der maximalen Sternaldehnung

Abbildung 16: Veränderung des mittleren arteriellen Blutdruckes zum Zeitpunkt der maximalen Sternaldehnung

Abbildung 17: Veränderung der Herzfrequenz zum Zeitpunkt der maximalen Sternaldehnung

Abbildung 18: Verbrauchtes Studienperfusorvolumen

Abbildung 19: Anzahl der benötigten Dosianpassungen des Studienmedikamentes

Abbildung 20: Extubations- und Verlegungszeiten

Abbildung 21: CK-MB werte der eingeschlossenen Patienten

## 7 Literaturverzeichnis

1. Ahonen, J., K. T. Olkkola, et al. (2000). "A comparison of remifentanyl and alfentanyl for use with propofol in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass surgery." *Anesth Analg* 90(6): 1269-74.
2. Anand, K. J. and P. R. Hickey (1992). "Halothane-morphine compared with high-dose sufentanyl for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery." *N Engl J Med* 326(1): 1-9.
3. Bacon, R., V. Chandrasekan, et al. (1995). "Early extubation after open-heart surgery with total intravenous anaesthetic technique." *Lancet* 345(8942): 133-4.
4. Bell, J., J. Sartain, et al. (1994). "Propofol and fentanyl anaesthesia for patients with low cardiac output state undergoing cardiac surgery: comparison with high-dose fentanyl anaesthesia." *Br. J. Anaesth.* 73(2): 162-.
5. Berry, P. D., S. D. Thomas, et al. (1998). "Myocardial ischaemia after coronary artery bypass grafting: early vs late extubation." *Br J Anaesth* 80(1): 20-5.
6. Burkle, H., S. Dunbar, et al. (1996). "Remifentanyl: a novel, short-acting, mu-opioid." *Anesth Analg* 83(3): 646-51.
7. Cheng, D. C. (1998). "Fast track cardiac surgery pathways: early extubation, process of care, and cost containment." *Anesthesiology* 88(6): 1429-33.
8. Cheng, D. C. (1998). "Fast-track cardiac surgery: economic implications in postoperative care." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12(1): 72-9.
9. Cheng, D. C. (1998). "Impact of early tracheal extubation on hospital discharge." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12(6 Suppl 2): 35-40; discussion 41-4.
10. Cheng, D. C., J. Karski, et al. (1996). "Morbidity outcome in early versus conventional tracheal extubation after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized controlled trial." *J Thorac Cardiovasc Surg* 112(3): 755-64.

11. Cheng, D. C., J. Karski, et al. (1996). "Early tracheal extubation after coronary artery bypass graft surgery reduces costs and improves resource use. A prospective, randomized, controlled trial." *Anesthesiology* 85(6): 1300-10.
12. Cheng, D. C., M. F. Newman, et al. (2001). "The efficacy and resource utilization of remifentanil and fentanyl in fast-track coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomized, double-blinded controlled, multi-center trial." *Anesth Analg* 92(5): 1094-102.
13. Cheng, D. C., C. Wall, et al. (2003). "Randomized assessment of resource use in fast-track cardiac surgery 1-year after hospital discharge." *Anesthesiology* 98(3): 651-7.
14. Chong, J. L., C. Grebenik, et al. (1993). "The effect of a cardiac surgical recovery area on the timing of extubation." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 7(2): 137-41.
15. Chong, J. L., R. Pillai, et al. (1992). "Cardiac surgery: moving away from intensive care." *Br Heart J* 68(4): 430-3.
16. Cohen, J. and D. Royston (2001). "Remifentanil." *Curr Opin Crit Care* 7(4): 227-31.
17. Cortinez, L. I., V. Brandes, et al. (2001). "No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anaesthesia." *Br J Anaesth* 87(6): 866-9.
18. Cox, E. H., M. W. Langemeijer, et al. (1999). "The comparative pharmacodynamics of remifentanil and its metabolite, GR90291, in a rat electroencephalographic model." *Anesthesiology* 90(2): 535-44.
19. Dahaba, A. A., K. Oettl, et al. (2002). "End-stage renal failure reduces central clearance and prolongs the elimination half life of remifentanil." *Can J Anaesth* 49(4): 369-74.
20. Dexter, F., A. Macario, et al. (1998). "Computer simulation of changes in nursing productivity from early tracheal extubation of coronary artery bypass graft patients." *J Clin Anesth* 10(7): 593-8.
21. Djaiani, G. and D. Cheng (1999). "Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting techniques." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 13(3): 375-6.

22. Djaiani, G. N., M. Ali, et al. (2001). "Ultra-fast-track anesthetic technique facilitates operating room extubation in patients undergoing off-pump coronary revascularization surgery." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15(2): 152-7.
23. Dowd, N., D. Cheng, et al. (1998). "Intraoperative awareness in fast-track cardiac anesthesia." *Anesthesiology* 89(5): 1068-73.
24. Duthie, D. J., J. J. Stevens, et al. (1995). "Remifentanil and coronary artery surgery." *Lancet* 345(8950): 649-50.
25. Duthie, D. J., J. J. Stevens, et al. (1997). "Remifentanil and pulmonary extraction during and after cardiac anesthesia." *Anesth Analg* 84(4): 740-4.
26. Egan, T. D. (1995). "Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal." *Clin Pharmacokinet* 29(2): 80-94.
27. Egan, T. D., H. J. Lemmens, et al. (1993). "The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers." *Anesthesiology* 79(5): 881-92.
28. Elliott, P., R. O'Hare, et al. (2000). "Severe cardiovascular depression with remifentanil." *Anesth Analg* 91(1): 58-61.
29. Flacke, J. W., B. C. Bloor, et al. (1987). "Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery." *Anesthesiology* 67(1): 11-9.
30. Freye, E. (1995). *Opioide in der Medizin*, Springer.
31. Gerhardt, M. A. and K. P. Grichnik (1998). "Early extubation and neurologic examination following combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting using remifentanil." *J Clin Anesth* 10(3): 249-52.
32. Glass, P. S. (1995). "Pharmacology of remifentanil." *Eur J Anaesthesiol Suppl* 10: 73-4.
33. Glass, P. S., T. J. Gan, et al. (1999). "A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil." *Anesth Analg* 89(4 Suppl): S7-14.

34. Glass, P. S., D. Hardman, et al. (1993). "Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short- acting opioid: remifentanil (GI87084B)." *Anesth Analg* 77(5): 1031-40.
35. Greaves, S. C., J. D. Rutherford, et al. (1996). "Current incidence and determinants of perioperative myocardial infarction in coronary artery surgery." *Am Heart J* 132(3): 572-8.
36. Guarracino, F., R. De Stefani, et al. (1998). "Anesthetic management is a major determinant of early extubation after elective cardiac surgery." *Chest* 114(1): 348.
37. Gustorff, B., G. Nahlik, et al. (2002). "The absence of acute tolerance during remifentanil infusion in volunteers." *Anesth Analg* 94(5): 1223-8.
38. Higgins, T. L. (1992). "Pro: early endotracheal extubation is preferable to late extubation in patients following coronary artery surgery." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 6(4): 488-93.
39. Hogue, C. W., Jr., T. A. Bowdle, et al. (1996). "A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery." *Anesth Analg* 83(2): 279-85.
40. Hoke, J. F., D. Shlugman, et al. (1997). "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers." *Anesthesiology* 87(3): 533-41.
41. Howie, M. B., D. Cheng, et al. (2001). "A randomized double-blinded multicenter comparison of remifentanil versus fentanyl when combined with isoflurane/propofol for early extubation in coronary artery bypass graft surgery." *Anesth Analg* 92(5): 1084-93.
42. Hughes, M. A., P. S. Glass, et al. (1992). "Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs." *Anesthesiology* 76(3): 334-41.
43. Johnson, K. B., S. E. Kern, et al. (2001). "Influence of hemorrhagic shock on remifentanil: a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis." *Anesthesiology* 94(2): 322-32.

44. Kapila, A., P. S. Glass, et al. (1995). "Measured context-sensitive half-times of remifentanyl and alfentanil." *Anesthesiology* 83(5): 968-75.
45. Kochs, E., D. Cote, et al. (2000). "Postoperative pain management and recovery after remifentanyl-based anaesthesia with isoflurane or propofol for major abdominal surgery. Remifentanyl Study Group." *Br J Anaesth* 84(2): 169-73.
46. Latham, P., E. Zarate, et al. (2000). "Fast-track cardiac anesthesia: use of remifentanyl combined with intrathecal morphine as an alternative to sufentanil during desflurane anesthesia." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14(6): 645-51.
47. Lorenz, W. and C. Ohmann (1983). "[Methodological forms of clinical studies in surgery: indication and evaluation]." *Chirurg* 54(4): 189-95.
48. Lowenstein, E., P. Hallowell, et al. (1969). "Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man." *N Engl J Med* 281(25): 1389-93.
49. Mangano, D. T. (1990). "Perioperative cardiac morbidity." *Anesthesiology* 72(1): 153-84.
50. Mangano, D. T., D. Siliciano, et al. (1992). "Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group." *Anesthesiology* 76(3): 342-53.
51. Michelsen, L. G. (2000). "Hemodynamic effects of remifentanyl in patients undergoing cardiac surgery." *Anesth Analg* 91(6): 1563.
52. Michelsen, L. G., N. H. Holford, et al. (2001). "The pharmacokinetics of remifentanyl in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass." *Anesth Analg* 93(5): 1100-5.
53. Michelsen, L. G. and C. C. Hug, Jr. (1996). "The pharmacokinetics of remifentanyl." *J Clin Anesth* 8(8): 679-82.
54. Minto, C. F., T. W. Schnider, et al. (1997). "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application." *Anesthesiology* 86(1): 24-33.



55. Mora, C. T., C. Dudek, et al. (1995). "The effects of anesthetic technique on the hemodynamic response and recovery profile in coronary revascularization patients." *Anesth Analg* 81(5): 900-10.
56. Murphy, M. R., W. A. Olson, et al. (1979). "Pharmacokinetics of 3H-fentanyl in the dog anesthetized with enflurane." *Anesthesiology* 50(1): 13-9.
57. Myles, P. S., M. R. Buckland, et al. (1997). "Hemodynamic effects, myocardial ischemia, and timing of tracheal extubation with propofol-based anesthesia for cardiac surgery." *Anesth Analg* 84(1): 12-9.
58. Myles, P. S., D. J. Daly, et al. (2003). "A systematic review of the safety and effectiveness of fast-track cardiac anesthesia." *Anesthesiology* 99(4): 982-7.
59. Myles, P. S., J. O. Hunt, et al. (2002). "Remifentanyl, fentanyl, and cardiac surgery: a double-blinded, randomized, controlled trial of costs and outcomes." *Anesth Analg* 95(4): 805-12, table of contents.
60. Myles, P. S., J. O. Hunt, et al. (1999). "Clonidine and cardiac surgery: haemodynamic and metabolic effects, myocardial ischaemia and recovery." *Anaesth Intensive Care* 27(2): 137-47.
61. Neugebauer, E., M. Rothmund, et al. (1989). "The concept, structure and practice of prospective clinical studies." *Chirurg* 60(4): 203-13.
62. Patel, S. S. and C. M. Spencer (1996). "Remifentanyl." *Drugs* 52(3): 417-27; discussion 428.
63. Philip, B. K., P. E. Scuderi, et al. (1997). "Remifentanyl compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. The Remifentanyl/Alfentanil Outpatient TIVA Group." *Anesth Analg* 84(3): 515-21.
64. Phillips, A. A., R. F. McLean, et al. (1993). "Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass." *Can J Anaesth* 40(10): 922-6.
65. Quasha, A. L., N. Loeber, et al. (1980). "Postoperative respiratory care: a controlled trial of early and late extubation following coronary-artery bypass grafting." *Anesthesiology* 52(2): 135-41.

66. Ramsay, J. G., L. G. DeLima, et al. (1994). "Pure opioid versus opioid-volatile anesthesia for coronary artery bypass graft surgery: a prospective, randomized, double-blind study." *Anesth Analg* 78(5): 867-75.
67. Reves, J. G., R. B. Karp, et al. (1982). "Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man." *Circulation* 66(1): 49-55.
68. Russell, D., D. Royston, et al. (1997). "Effect of temperature and cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of remifentanyl." *Br J Anaesth* 79(4): 456-9.
69. Schraag, S., U. Mohl, et al. (1998). "Recovery from opioid anesthesia: the clinical implication of context-sensitive half-times." *Anesth Analg* 86(1): 184-90.
70. Scott, J. C., J. E. Cooke, et al. (1991). "Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanyl." *Anesthesiology* 74(1): 34-42.
71. Scott, J. C., K. V. Ponganis, et al. (1985). "EEG quantitation of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanyl." *Anesthesiology* 62(3): 234-41.
72. Sebel, P. S., J. F. Hoke, et al. (1995). "Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl." *Anesth Analg* 80(5): 990-3.
73. Sherry, K., J. McNamara, et al. (1996). "An economic evaluation of propofol/fentanyl compared with midazolam/fentanyl on recovery in the ICU following cardiac surgery." *Anaesthesia* 51(4): 312-7.
74. Silbert, B. S., J. D. Santamaria, et al. (1998). "Early extubation following coronary artery bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. The Fast Track Cardiac Care Team." *Chest* 113(6): 1481-8.
75. Stanley, T. H., L. Berman, et al. (1980). "Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl--oxygen anesthesia for coronary-artery operations." *Anesthesiology* 53(3): 250-3.

76. Taylor, G. J., F. L. Mikell, et al. (1990). "Determinants of hospital charges for coronary artery bypass surgery: the economic consequences of postoperative complications." *Am J Cardiol* 65(5): 309-13.
77. Thompson, J. P., A. P. Hall, et al. (1998). "Effect of remifentanyl on the haemodynamic response to orotracheal intubation." *Br J Anaesth* 80(4): 467-9.
78. Wang, J. Y., S. M. Winship, et al. (1999). "Induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease: a comparison between sevoflurane-remifentanyl and fentanyl-etomidate." *Anaesth Intensive Care* 27(4): 363-8.
79. Waters, C. M., M. J. Avram, et al. (1999). "Uptake of fentanyl in pulmonary endothelium." *J Pharmacol Exp Ther* 288(1): 157-63.
80. Waters, C. M., T. C. Krejcie, et al. (2000). "Facilitated uptake of fentanyl, but not alfentanil, by human pulmonary endothelial cells." *Anesthesiology* 93(3): 825-31.
81. Westaby, S., R. Pillai, et al. (1993). "Does modern cardiac surgery require conventional intensive care?" *Eur J Cardiothorac Surg* 7(6): 313-8; discussion 318.
82. Westmoreland, C. L., J. F. Hoke, et al. (1993). "Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery." *Anesthesiology* 79(5): 893-903.
83. Yeh, F. C., M. H. Tsai, et al. (1987). "Cardiac effects of fentanyl and sufentanil within clinical concentrations on the isolated heart." *Ma Zui Xue Za Zhi* 25(4): 169-76.
84. Zarate, E., P. Latham, et al. (2000). "Fast-track cardiac anesthesia: use of remifentanyl combined with intrathecal morphine as an alternative to sufentanil during desflurane anesthesia." *Anesth Analg* 91(2): 283-7.

## **Lebenslauf**

Name : Thomas Ermert  
Geburtsdatum : 10.06.1972  
Geburtsort : Siegen  
Eltern : Dipl. Ing. Gundolf Ermert  
Dr. med. Ulrike Ermert  
Geschwister : David Ermert  
Familienstand : verheiratet  
Konfession : evangelisch-reformiert

## **Schulbildung**

1978 - 1982 Grundschule Obersdorf  
1982 - 1991 Gymnasium Am Rosterberg, Siegen  
30.6.1991 Allgemeine Hochschulreife

## **Zivildienst**

01.07.91 - 30.09.92 Pflegedienst im St. Marien-Krankenhaus Siegen  
Onkologische Männerstation

## **Studium**

10/1992 - 08/1996 Justus Liebig Universität Gießen  
09/1996 - 03/1999 Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
05/1999 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Praktisches Jahr**

- 04.1998 - 08.1998 Medizinische Klinik und Poliklinik-Innere Medizin B  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Infektionsstation
- 08.1998 – 11.1998 Chirurgische Klinik  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Tranplantationsstation
- 11/1998 – 03/1998 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

### **ärztliche Tätigkeit**

- 06/1999 – 11.2000 AiP in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
und operative Intensivmedizin der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster
- seit 12/2000 Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
und operative Intensivmedizin der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Münster, 27.9.2004

## Danksagung

Bei der Anfertigung dieser Arbeit wurde mir von vielen Seiten freundliche Unterstützung gegeben für die ich mich recht herzlich bedanken möchte.

Mein Dank gilt meinem Klinikdirektor Herrn Univ.- Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hugo Van Aken für die gute Unterstützung und die Bereitstellung hervorragender Rahmenbedingungen unter der diese Studie durchgeführt werden konnte.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Hartmut Bürkle, für die exzellente Unterstützung und immerwährende Motivierung während der gesamten Anfertigungszeit.

Herrn Prof. Dr. med. Thomas Möllhoff möchte ich rechtherzlich danken für die sehr gute Unterstützung während der Durchführung der Untersuchungen.

Bei Herrn Univ. Prof. Dr. med. H. H. Scheld und seinen Mitarbeitern möchte ich mich bedanken für die nette Zusammenarbeit und die zur Verfügungsstellung der Unterlagen der behandelten Patienten.

Meiner Familie gilt ein besonderer Dank. Durch die Unterstützung meiner Frau und meiner Eltern war eine kontinuierliche Motivation geschaffen und die nötigen Freiräume für diese Arbeit bereitgestellt.