

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Beeinflusst die intraoperative Gabe von Dexmedetomidin im Vergleich zu
einer Placebo-Gruppe die Hämodynamik bei kardio- und
abdominalchirurgischen Eingriffen an älteren Patienten?**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sören Heidgen (geb. Koschek)

aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Zusammenfassung	8
2. Abstract	9
3. Einleitung	10
3.1. Alpha-2 Agonisten	10
3.2. Dexmedetomidin	10
3.2.1. Sedative, anxiolytische, analgetische Effekte und ICU-Behandlungsdauer	11
3.2.2. Kardiovaskuläre Wirkung	11
3.2.3. Klinische Anwendung	12
3.2.4. Nebenwirkungen	13
3.2.5. Intraoperative Gabe	13
3.3. Fragestellung	13
4. Material und Methoden	14
4.1. Studiendesign und Patientenpopulation der NEUPRODEX-Studie	14
4.1.1. Einschlusskriterien	16
4.1.2. Ausschlusskriterien	16
4.2. Demografische Daten der NEUPRODX Studie präoperativ	17
4.3. Studienablauf	18
4.3.1. Einschlussuntersuchung (präoperative Visite)	18
4.3.2. Narkoseführung	19
4.3.3. Postoperative Phase	19
4.4. Auswertung der Daten	20
4.4.1. Toleranzbereiche	20
4.4.2. Statistik	21
5. Ergebnisse	21
5.1. Klinische Daten	21
5.2. Intraoperative Daten	23
5.2.1. Herzfrequenz	23
5.2.2. Blutdruck	32
5.2.3. Rhythmus	39
5.2.4. ZVD	39
5.2.5. Volumengabe	40

5.2.6. Medikamentengabe	40
5.2.7. Diurese.....	45
5.2.8. Blutverlust	45
5.2.9. Laktat.....	46
5.3. Mortalität und Komplikationen	46
6. Diskussion	47
7. Methodenkritik	51
8. Schlussfolgerungen.....	51
9. Zusammenfassung	52
10. Literaturverzeichnis	53
11. Eidesstattliche Versicherung	59
12. Lebenslauf	61
13. Danksagung	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der NEURODEX-Patientenkohorte	15
Abbildung 2: Histogramm der intraoperativen, durchschnittlichen Herzfrequenz in bpm der Dexmedetomidin-Gruppe	24
Abbildung 3: Histogramm der intraoperativen, durchschnittlichen Herzfrequenz in bpm der Placebo-Gruppe	25
Abbildung 4: Profildiagramm des intraoperativen Herzfrequenzverlaufes mit Fehlerbalken (95 % Konfidenzintervall).....	26
Abbildung 5: Anzahl intraoperativ aufgetretener Bradykardien.....	27
Abbildung 6: Anzahl der intraoperativ aufgetretenen Tachykardien > 100 bpm Placebo vs. Dexmedetomidin	30
Abbildung 7: Profildiagramm des intraoperativen MAD in mmHg mit Fehlerbalken (95 % Konfidenzintervall).....	33
Abbildung 8: Anzahl der Hypotonien mit intraoperativem MAD < 70 mmHg	34
Abbildung 9: Anzahl der Hypotonien mit intraoperativem MAD < 80 % des Ausgangswertes..	35
Abbildung 10: Anzahl der Hypertonien mit intraoperativem MAD > 105 mmHg.....	37
Abbildung 11: Anzahl der Hypertonien mit intraoperativem MAD > 20 % des Ausgangswertes	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische Daten präoperativ	18
Tabelle 2: Klinische Daten.....	22
Tabelle 3: Verteilung der OP-Arten	23
Tabelle 4: Durchschnittliche Herzfrequenz intra- und postoperativ	23
Tabelle 5: Übersicht der intraoperativ aufgetretenen Bradykardien	28
Tabelle 6: Übersicht der postoperativ aufgetretenen Bradykardien.....	29
Tabelle 7: Übersicht der intraoperativ aufgetretenen Tachykardien > 20 % des Ausgangswertes	31
Tabelle 8: Übersicht der postoperativ aufgetretenen Tachykardien.....	32
Tabelle 9: Übersicht des intraoperativen MAD in mmHg.....	33
Tabelle 10: Übersicht der postoperativ aufgetretenen Hypotonien.....	36
Tabelle 11: Übersicht der postoperativ aufgetretenen Hypertonien.....	39
Tabelle 12: Intraoperativer ZVD in mmHg	39
Tabelle 13: Intraoperative Infusionsmenge in ml	40
Tabelle 14: Übersicht der intraoperativ applizierten Medikamente	43
Tabelle 15: Durchschnittliche Herzfrequenz mit und ohne PDK	44
Tabelle 16: Durchschnittlicher MAD mit und ohne PDK	44
Tabelle 17: Durchschnittliche, intraoperative Diurese in ml	45
Tabelle 18: Durchschnittlicher, intraoperativer Blutverlust in ml	45
Tabelle 19: Durchschnittliche, intraoperative Laktatwerte in mg/dl.....	46
Tabelle 20: 90-Tage-Mortalität	46
Tabelle 21: Anzahl der Re-Operationen und AEs bis zum 5. postoperativen Tag	47

Abkürzungsverzeichnis

ABW	Adjusted body weight
AE	Adverse event
AMG	Arzneimittelgesetz
ASA	American Society of Anesthesiologists
bpm	Beats per minute
CABG	Koronararterielle Bypass-Operation
CCM	Charité Campus Mitte
CDC	Centers for Disease Control
CI	Plasma-Clearance
CK-MB	Serumkreatininkinase
d	Tage
CVK	Charité Virchow Klinikum
IBW	Ideal body weight
ICU	Intensive Care Unit
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
KHK	Koronare Herzerkrankung
MAD	Mittlerer, arterieller Blutdruck
mg	Milligramm

min	Minute
ml	Milliliter
OP	Operation
PDK	Periduralkatheter
PPV	Pulsdruckvariation
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
RCTs	Randomized controlled
SOP	Standard operating procedure
SSI	Surgical Site Infection
TIVA	Totale, intravenöse Anästhesie
$t_{1/2}$	Terminale Eliminationshalbwertszeit
$t_{1/2\alpha}$	Verteilungshalbwertszeit
Vgl.	Vergleich
vs.	versus
V_{ss}	Mittleres Steady-state-Distributionsvolumen
ZVD	Zentraler Venendruck
μg	Mikrogramm
Ø	Durchschnittlich

1. Zusammenfassung

Einleitung: Die Möglichkeiten und Anzahl operativer Eingriffe bei älteren, multimorbiden Hochrisikopatienten steigen zunehmend. Gerade in der Kardiochirurgie ist eine perioperative, stabile Hämodynamik essentiell, um Komplikationen zu vermeiden. Des Weiteren bedarf es einer zielgerichteten intraoperativen Narkosetiefe und einer adäquaten Analgesie, um perioperativen Stress zu minimieren. Dexmedetomidin ist ein Medikament, das als selektiver Alpha-2 Agonist positiven Einfluss auf Hämodynamik, Analgesie und Delirraten nimmt.

Hypothese: In dieser Arbeit untersuche ich die perioperativen Effekte von Dexmedetomidin auf die Hämodynamik im Rahmen langer, operativer Eingriffe an älteren Patienten.

Methodik: In der randomisiert, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Interventionsstudie NEUPRODEX wurden 60 Patienten, ab einem Alter von 60 Jahren zur elektiven abdominal- oder kardiochirurgischen Operation ausgewertet. Intraoperativ erfolgte die Erfassung der Vitalparameter und Medikamentengaben. Nach der Intubation erhielten die Patienten intraoperativ 0,7µg/kg ABW/h Dexmedetomidin oder Placebo. Zur Extubation wurde die Gabe reduziert und bis zum Erreichen eines RASS-Scores von -1 bis 0 auf der Intensivstation weitergeführt für maximal 48h.

Ergebnisse: Unter Dexmedetomidin kam zu einer signifikanten Erniedrigung der intraoperativen Herzfrequenz (Dexmedetomidin 63,75 bpm vs. Placebo 70,43 bpm, $p = 0,05$), sowie vermehrt zu Bradykardien (Dexmedetomidin 82 % vs. Placebo 68,75 %, $p = 0,017$). Der durchschnittliche MAD unterschied sich in beiden Gruppen nicht. In der Placebogruppe kam es gehäuft zu intraoperativen Tachykardien (Dexmedetomidin 3,57 % vs. Placebo 18,75 %, $p = 0,01$).

Diskussion und Schlussfolgerung: Die intraoperative Gabe von Dexmedetomidin führte zu einer Stabilisierung der Herzfrequenz und lässt einen kardioprotektiven Effekt vermuten. Aufgrund der Häufung von Bradykardien ist ein kontinuierliches Monitoring unerlässlich.

2. Abstract

Objective: The possibilities and frequency of surgery in elderly, multimorbid patients of high risk is constantly increasing. Especially in cardiac surgery, intraoperatively stable hemodynamic parameters are of vital importance to lower the risk of complications. Additionally, we need a goal-targeted intraoperative level of anaesthesia and sufficient analgesia to minimize perioperative stress. Dexmedetomidin, as a selective Alpha-2 agonist has a positive influence on intraoperative hemodynamic parameters and analgesia and is able to lower perioperative stimuli and the occurrence of delirium.

Hypothesis: The aim of this study is to demonstrate the perioperative benefits of dexmedetomidine on hemodynamic parameters during surgery of prolonged duration in patients of advanced age.

Methods: In our randomized, double-blind, placebo-controlled intervention study NEURODEX 60 patients of 60 years and above, undergoing abdominal or cardiac surgery, were analyzed. Intraoperatively, vital parameters and drug administration were recorded. After intubation patients were treated with a dexmedetomidine starting dose of 0,7 µg/kgABW/h or placebo. The continuous dose was reduced prior to extubation, ceasing administration of dexmedetomidine upon achieving a RASS score of -1 to 0 or a maximum period of 48 hours.

Results: We were able to record a significant decrease of the intraoperative heart rate (dexmedetomidine 63.75 bpm vs. placebo 70,43 bpm, $p = 0.05$), as well as an increase of intraoperative bradycardia (dexmedetomidine 82 % vs. placebo 68.75 %, $p = 0,017$). Under treatment with dexmedetomidine there appeared to be no significant difference of MAP between the two groups. Intraoperative tachycardia was more common in the group taking placebo (dexmedetomidine 3.57 % vs. placebo 18.75 %, $p = 0,01$).

Conclusion: The intraoperative administration of dexmedetomidine leads to a stabilization of heart rate dynamics and indicates the possible cardioprotective effect of dexmedetomidine. Because of a rise of intraoperative bradycardia, a continuous monitoring is imperative.

3. Einleitung

Dexmedetomidin ist ein hoch selektiver, potenter Alpha-2 Adrenorezeptor-Agonist mit sympatholytischen, anxiolytischen und Analgetika sparenden Effekten und besitzt damit Eigenschaften, die seine Anwendung in der Anästhesie rechtfertigt¹. Aber wie sicher ist die Anwendung? Vor allem bei Patienten mit einem großen kardiovaskulären Risiko? Mit welchen Nebenwirkungen muss man rechnen? Birgt die intraoperative Gabe Risiken und ist sie überhaupt sinnvoll?

3.1. Alpha-2 Agonisten

Clonidin ist der älteste Wirkstoff der Gruppe der Alpha-2 Agonisten, hat aber eine deutlich geringere Selektivität für den Alpha-2 Rezeptor (Alpha-2 : Alpha-1 Verhältnis von 220:1 vs. 1620:1 bei Dexmedetomidin)¹. Dexmedetomidin wirkt damit stärker sedierend im Vergleich zu Clonidin. Die Atmung wird von Dexmedetomidin nicht beeinflusst¹. Beide Substanzen sind lipophil und penetrieren gut ins Gehirn. Sie erregen den Tractus solitarii und unterdrücken darüber sympathische Impulse, wodurch der Sympathikotonus gesenkt wird. Durch die Stimulierung peripherer präsynaptischer Alpha-2 Rezeptoren, wird die Noradrenalinfreisetzung vermindert und es kommt zur Vasodilatation, wodurch der Blutdruck sinkt².

3.2. Dexmedetomidin

Dexmedetomidin ist in Europa seit 2011 für die Sedierung von intensivmedizinisch-behandelten Patienten zugelassen und hat eine analgetische, anästhetische und Analgetika sparende Wirkung^{1,3}.

In Abhängigkeit von der Dosierung variiert die kardiovaskuläre Wirkung. Die zentralen Effekte überwiegen bei niedrigen Dosierungen und führen zu einer Senkung der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Die periphere vasokonstriktive Wirkung überwiegt bei höheren Dosierungen und führt zur Erhöhung des Blutdrucks. Als Monotherapie bei gesunden Probanden angewandt, weist Dexmedetomidin weitestgehend keine atemdepressive Wirkung auf.

In einer Dosierung von 0,2 bis 1,4 µg/kg/h ist die Pharmakokinetik linear und kumuliert auch bei einer Behandlung von bis zu 14 Tagen nicht. Dexmedetomidin verteilt sich schnell mit einer Verteilungshalbwertszeit ($t_{1/2\alpha}$) von ca. sechs Minuten, bindet mit 94 % an Plasmaproteine und wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Eliminiert wird Dexmedetomidin zu 95 % über den Urin und zu 4 % über den Stuhl. Bei gesunden Probanden wird die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) mit 1,9 bis 2,5 h (min. 1,35 h, max. 3,68 h) angegeben. Bei intensivmedizinisch-

behandelten Patienten werden Halbwertszeiten von im Mittel 3,74 h angegeben³.

3.2.1. Sedative, anxiolytische, analgetische Effekte und ICU-Behandlungsdauer

In mehreren Studien sind Analgetika sparende Effekte bei der Gabe von Dexmedetomidin nach chirurgischen Eingriffen beschrieben⁴⁻⁹. Im Rahmen der postoperativen Nachbeatmung kann Dexmedetomidin zur leichten Sedierung benutzt werden und verkürzt die Beatmungszeit und Aufwachphase¹⁰⁻¹². In einer Meta-Analyse zur Sedierung intensivmedizinisch-behandelter Patienten wird eine bis zu 48 h kürzere ICU-Behandlungsdauer unter Dexmedetomidin im Vergleich zu einer tiefen Sedierung mit Propofol, Lorazepam oder Midazolam beschrieben¹³. Die Verkürzung der ICU-Behandlungsdauer unter Dexmedetomidin wird kontrovers diskutiert. Einige Studien stellten keine kürzeren Behandlungszeiten fest^{8,14}.

3.2.2. Kardiovaskuläre Wirkung

Als hochselektiver Alpha-2 Agonist hat Dexmedetomidin weniger Wirkung am Alpha-1 Rezeptor als Clonidin. Die G-Protein-gekoppelten Alpha-1 Adrenozeptoren werden ebenso wie die Alpha-2 Rezeptoren von den Katecholaminen Adrenalin und Noradrenalin aktiviert. Sie kommen auch im kardiovaskulären System vor und vermitteln durch Vasokonstriktion eine Blutdrucksteigerung. Außerdem hat Dexmedetomidin mit 2-4 h eine kürzere Halbwertszeit als Clonidin. Das macht es klinisch besser steuerbar¹⁵. Nach präoperativer, intramuskulärer und intraoperativer, intravenöser Gabe sinkt der Plasmaspiegel von Noradrenalin um 70 %¹⁶ bis 90 %¹⁷. Dexmedetomidin senkt die Herzfrequenz und den Blutdruck und führt über einen Sauerstoff sparenden Effekt zu weniger kardialen Ischämien¹⁸.

Gorges et al. stellte vier Minuten nach intraoperativer Gabe von Dexmedetomidin im Rahmen von TIVAs eine Reduktion des QT-Intervalls fest¹⁹.

Cheng und Kollegen zeigten in einer Studie mit 505 Patienten, die älter als 65 Jahre alt waren und sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen, dass durch die postoperative Gabe von Dexmedetomidin die Mortalität im Krankenhaus sinkt und es zu weniger Herzinfarkten, Schlaganfällen, Nierenversagen, Delir und Sepsis kommt²⁰.

In einer großen, aktuellen Metaanalyse mit 7635 kardiochirurgischen Patienten führte die perioperative Gabe von Dexmedetomidin zu einer Reduktion der 30-Tages-Mortalität²¹. Des Weiteren zeigte sich eine Verminderung von Kammerflimmern, Herzstillständen,

Beatmungszeiten und ICU-Behandlungsdauer. Bei den im Rahmen der Metaanalyse erfassten 1805 nicht-kardiochirurgischen Patienten wurde dieser Effekt nicht nachgewiesen²¹.

In einer großen Metaanalyse von Wang et al. mit 18 eingeschlossenen RCTs und insgesamt 1730 Patienten konnte ein vermindertes Risiko für eine abnormale Hämodynamik bei kürzeren OP-Zeiten und kürzerer ICU-Behandlungsdauer kardiochirurgischer Patienten festgestellt werden²².

Bei Patienten mit septischem Schock wurde eine Reduktion der Katecholamingabe unter Dexmedetomidin beobachtet²³.

In einer kleineren Untersuchung mit 21 Kindern, die eine TIVA erhielten, konnte nach Gabe eines schnellen Bolus von Dexmedetomidin, eine QT-Zeit-Verkürzung festgestellt werden¹⁹.

3.2.3. Klinische Anwendung

Um Stress und Angst zu mindern, sowie die tägliche Pflege auf der Intensivstation zu erleichtern, wird zunehmend mit Dexmedetomidin sediert²⁴. Auch perioperativ werden Alpha-2-Agonisten vermehrt eingesetzt²⁵.

Limitierender Faktor bei der Anwendung und Dosierung des Wirkstoffes ist das Auftreten von Bradykardien und Hypotonien^{4,26}. Eine Studie mit 30 intensivstationären Patienten aus der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. med. Spies konnte zeigen, dass Dexmedetomidin in Verbindung mit Propofol und Morphin zur Nachbeatmung postoperativer Patienten den Analgetika- und Sedativbedarf deutlich senkt und die hämodynamische Stabilität verbessert⁵.

Xu et al. offenbarte in einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie an 80 Patienten zur elektiven Hüftgelenkendoprothesenoperation, dass bei einer intraoperativen loading dose von 1 µg/kg Dexmedetomidin, gefolgt von einer intraoperativen Infusionsrate von 0,2 µg/kg/h im Vergleich zu 0,9 % NaCl-Lösung, weniger myokardiale Ischämien auftreten und die Werte für die Serumkreatinkinase (CK-MB), Troponin I und Interleukin-6 signifikant niedriger sind²⁷.

In einem Tiermodell mit Ratten konnte neben einer reduzierten myokardialen Ischämie ein geringerer TNF-Alpha- und Interleukin-1-Spiegel nachgewiesen werden²⁸.

Hirsch et al. stellte in einer Beobachtungsstudie fest, dass intraoperative Blutdruckschwankungen zu einem Delir führen können²⁹. Somit könnte eine Stabilisierung des intraoperativen Blutdrucks und der Herzfrequenz mithilfe von Dexmedetomidin zu einer niedrigeren Delirrate führen.

3.2.4. Nebenwirkungen

Dexmedetomidin hat relevante Nebenwirkungen, weshalb sein Einsatz ein kontinuierliches Monitoring der Herzkreislaufsituation bedingt. Vor allem das Auftreten von Bradykardien und Hypotonien ist nicht selten und sollte zwingend überwacht werden^{8,11,13,26,30}.

3.2.5. Intraoperative Gabe

Die perioperative Gabe von Dexmedetomidin kann Vorteile für den klinischen Verlauf bei kardiochirurgischen Operationen haben. Es senkt das Risiko für Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardien und das Auftreten eines postoperativen Delirs¹¹.

Zur Anwendung von Dexmedetomidin bei längeren, kardiochirurgischen Eingriffen gibt es nur wenige Studien. Bei einer Untersuchung an 1477 kardiochirurgischen Patienten konnte keine Senkung der perioperativen Mortalität festgestellt werden³¹.

Myles et al. zeigt, dass es durch eine intraoperative Gabe von Clonidin bei CABAG-OPs zu weniger Tachykardien und hypertensiven Episoden kommt. Zusätzlich wurde eine bessere Kreatinin-Clearance, ein niedrigerer Cortisolspiegel und das Einsparen von Anästhesiemedikamenten bestätigt³².

Eine ähnliche Studie an 60 Patienten zur geplanten Wirbelsäulenoperation, zeigte eine schnellere Erholungszeit und einen geringeren Blutverlust¹⁰.

3.3. Fragestellung

Die intraoperative Gabe von Dexmedetomidin kann für den Anästhesisten viele Vorteile haben. Es kann den Opioid- und Sedativbedarf senken, postoperativ Übelkeit und Erbrechen minimieren, myokardiale Ischämien und Tachykardien vermeiden, Blutverluste minimieren, die Kreatinin-Clearance verbessern und die postoperative Delirrate senken. Der intraoperative Einsatz von Dexmedetomidin bei Hochrisikoeingriffen, wie in der Kardiochirurgie oder bei länger andauernden Eingriffen an einem älteren Patientenkollektiv, kann die perioperative Mortalität senken.

Wie sicher ist der intraoperative Einsatz von Dexmedetomidin hinsichtlich seiner Nebenwirkungen wie Bradykardien und Hypotonien? Wie beeinflusst die intraoperative Gabe von Dexmedetomidin die Herzfrequenz und den Blutdruck? Gibt es unter Dexmedetomidin ein verändertes Volumenmanagement oder andere Medikamentengaben?

4. Material und Methoden

4.1. Studiendesign und Patientenpopulation der NEUPRODEX-Studie

Bei den in dieser Arbeit analysierten Daten handelt es sich um eine Subanalyse der NEUPRODEX-Studie. Primärer Endpunkt der NEUPRODEX-Studie ist die Reduktion des postoperativen Delirs bis zum 5. postoperativen Tag durch eine perioperative Gabe von Dexmedetomidin.

In der randomisiert, kontrollierten, doppelblinden, zweiarmigen, klinischen Studie NEUPRODEX der Phase IV nach dem deutschen Arzneimittelgesetz wurden ab Juli 2014 bis März 2018 484 Patienten gescreent. Wegen Nichterfüllung der Einschlusskriterien, Ablehnung der Teilnahme oder anderer Gründe wurden 421 Patienten ausgeschlossen. Insgesamt wurden 63 Patienten randomisiert und 60 Patienten gingen in die Datenanalyse ein. Von diesen wurden 28 Patienten der Verumgruppe und 32 Patienten der Placebogruppe per Blockrandomisierung zugeordnet (Vgl. Abbildung 1).

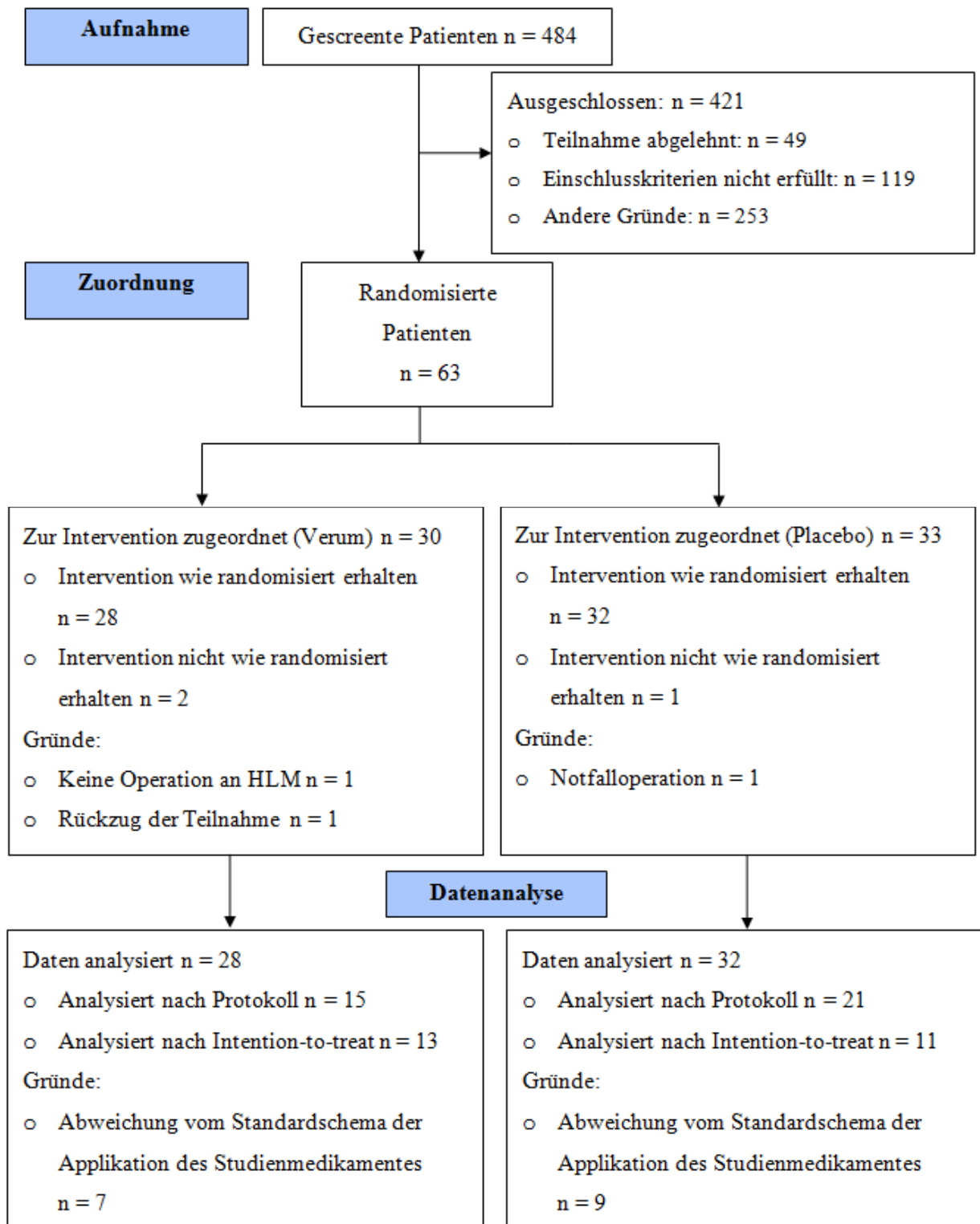


Abbildung 1: Flussdiagramm der NEUPRODEX-Patientenkohorte

4.1.1. Einschlusskriterien

Es wurden Patienten beiderlei Geschlechts, ab dem 60. Lebensjahr eingeschlossen. Sie kamen zur elektiven kardio- oder abdominalchirurgischen Operation an den beiden Charité Standorten CCM und CVK. Es erfolgte eine Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung gemäß AMG § 40 (1) 3b. Die postoperative Schmerztherapie erfolgte gemäß der S3-Leitlinie und die intraoperative Schmerztherapie mit Sufentanil/ Fentanyl. Zur medikamentösen Prämedikation wurde ausschließlich das Benzodiazepin Midazolam genutzt. Die Narkoseinduktion erfolgte mit Propofol. Die intraoperative Narkose wurde volatil mit Sevofluran/ Desfluran oder Propofol weitergeführt. Zur Anxiolyse wurde postoperativ ein Benzodiazepin oder bei Verdacht auf Delir Haloperidol verabreicht.

4.1.2. Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss:

- bekannte Unverträglichkeit oder Allergie gegen Dexmedetomidin oder einen der Inhaltsstoffe
- hämodynamisches Versagen zum Zeitpunkt der Randomisierung (schwere Hypotonie mit mittlerem Blutdruck < 55 mmHg, AV-Blockierung II. oder III. Grades, schwere Bradykardie, d.h. Herzfrequenz < 50 bpm präoperativ und dauerhaft)
- Rückenmarksverletzung mit autonomer Dysregulation
- präoperatives akutes cerebrovaskuläres Ereignis mit neurologischen Residuen
- Leberinsuffizienz (Child C Zirrhose, MELD Score > 17)
- Applikation von Remifentanil intraoperativ
- Gabe von Clonidin intra- und postoperativ
- zusätzliche Gabe von Dexmedetomidin bis drei Monate nach Einschluss
- fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung
- Mitarbeiter der Charité
- Analphabeten
- nicht ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache
- manifeste, neurokognitive Beeinträchtigung (MMSE < 24)
- schwere Hör- oder Sehbehinderung

- Schädelhirntrauma in der aktuellen Anamnese
- intrakranielle Blutungen innerhalb eines Jahres vor Studienabschluss
- psychiatrische Erkrankung
- Abhängigkeitsanamnese (Alkohol- oder Drogenabusus)
- akute Intoxikationen
- Patienten ohne festen Wohnsitz
- Teilnahme an einer anderen AMG-Studie

4.2. Demografische Daten der NEUPRODX Studie präoperativ

In der NEUPRODEX-Studie wurden zahlreiche Daten präoperativ erfasst. Um eine Vergleichbarkeit der beiden Gruppen Verum vs. Placebo zu ermöglichen, sind hier einige der Daten aus der Hauptpublikation aufgeführt. Mit 70 % überwog der Anteil der Männer. Durchschnittsalter, BMI und ASA-Score glichen sich in beiden Gruppen. Zur Beurteilung der 1-Jahres-Mortalitätsraten wurde der Charlson-Komorbiditätsindex erhoben. Er war mit 4,71 Punkten in der Dexmedetomidin-Gruppe nicht signifikant höher, als in der Placebo-Gruppe mit 3,69 Punkten. Sechs Patienten in der Verum-Gruppe, sowie 9 Patienten in der Placebo-Gruppe hatten eine Herzinsuffizienz. Die präoperativ erhobene, durchschnittliche Herzfrequenz war ebenfalls in beiden Gruppen mit aufgerundet 73 bpm gleich. Der durchschnittliche MAD der Dexmedetomidin-Gruppe ist mit 96 mmHg niedriger, als in der Placebo-Gruppe mit 99 mmHg (Vgl. Tabelle 1).³³

	Insgesamt n = 60	Dexmedetomidin n = 28	Placebo n = 32	p-Wert
Anzahl Patienten	60	28	32	
Geschlecht männlich (%)	42 (70)	19 (67,9)	23 (71,9)	0,735 ²
Alter in Jahren	69,5 (65- 76) [70,47]	71,5 (62,5- 76) [70,4]	69 (65,25- 76,5) [70,5]	0,882 ¹
BMI	27,06 (24,23- 30,4) [27,51]	26,78 (23,51- 29,95) [26,98]	27,29 (24,9- 32,08) [28,03]	0,505 ¹

Charlson-Komorbiditätsindex	3,5 (2- 7) [4,17]	5 (2,25- 7) [4,71]	2,5 (2-6) [3,69]	0,137 ¹
ASA 1 und 2 (%)	30 (50)	14 (23,33)	16 (26,67)	> 0,999 ²
ASA 3 und 4 (%)	30 (50)	14 (23,33)	16 (26,67)	> 0,999 ²
Herzinsuffizienz (%)	15 (25)	6 (10)	9 (15)	0,550 ²
HF Ø in bpm im 12-Kanal-EKG	70,5 (63- 80) [72,88]	71,5 (64,25- 80,25) [72,96]	70,5 (63- 80) [72,81]	0,917 ¹
MAD Ø in mmHg	95,5 (90,18- 103,75) [97,57]	92 (90- 103) [95,88]	97,65 (93- 106,75) [99,05]	0,148 ¹

Tabelle 1: Demografische Daten präoperativ

Anmerkung: Median (IQR) [Mittelwert], Signifikanz mit Mann-Whitney-U-Test¹ und Chi-Quadrat-Test², keine fehlenden Werte³³.

4.3. Studienablauf

4.3.1. Einschlussuntersuchung (präoperative Visite)

Im formalen Rahmen der präoperativen, anästhesiologischen Untersuchung erfolgte die Einschlussuntersuchung durch einen Studienarzt. Diese umfasste: Überprüfung von Ein- und Ausschlusskriterien, Aufklärung/ Einwilligungserklärung, Anamnese (aktuelle Diagnose, Vorgeschichte, detaillierte Medikamentenanamnese), Erhebung des ASA-Scores, des Zeitpunktes der Menopause, sowie die Erfassung der Risikofaktoren für ein Delir. Nach der Einschlussuntersuchung erfolgte das Screening auf Alkoholabusus nach dem AUDIT-Fragebogen und auf Nikotinabusus nach dem Fragerström-Test für Nikotinabhängigkeit. Die Patienten wurden anschließend körperlich untersucht und Körpergewicht, Körpergröße, Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz sowie neurologischer Status dokumentiert. Die Erfassung von Infektionen erfolgte mittels CDC- und SSI-Klassifikation. Die im 12-Kanal-EKG

erfasste Herzfrequenz, sowie der initial erfasste Blutdruck wurden als Ausgangswert zum späteren Vergleich mit den intraoperativ erhobenen Daten herangezogen.

4.3.2. Narkoseführung

Zur Einleitung der Narkose wurde nach SOP Fentanyl (n = 45) oder Sufentanil (n = 15), Propofol und Atracurium benutzt. Zur Aufrechterhaltung der Narkose dienten Propofol und die mittels Vapor gesteuerten, volatilen Gase Sevofluran und Desfluran. Die Applikation des Prüfpräparats begann nach Einleitung der Allgemeinanästhesie mit einer Rate von 175 µl/kgABW/h. Für die Dauer der Operation wurde diese Rate beibehalten. Eine Reduktion auf 100 µl/kgABW/h und wenn notwendig auf 50 µl/kgABW/h erfolgte beim Auftreten von Nebenwirkungen, wie Hypotonien oder therapiebedürftigen Bradykardien, die unter Umständen auf die Applikation des Studienmedikaments zurückzuführen waren und die nicht auf eine Vorlastoptimierung (Volumenbolus) oder die Applikation von Orciprenalin reagierten. Wurde die Medikamentendosis intraoperativ reduziert, erfolgte postoperativ die Beibehaltung der zuletzt applizierten Laufrate. Dexmedetomidin wurde in einer Endkonzentration von 4 µg/ml in einer 50 ml Perfusorspritze durch die Apotheke verblindet hergestellt. Die Dosierung erfolgte mithilfe des adjustierten Idealgewichts (ABW) des Patienten. Das ABW wurde aus dem Idealgewicht (IBW = Normalgewicht – 10 %) und dem aktuellen Körpergewicht anhand folgender Formeln berechnet:

$$ABW = IBW + 0,4 \times (\text{aktuelles Gewicht} - IBW)$$

$$IBW \text{ in kg} = (\text{Körpergröße} - 100 \text{ cm}) - 10\%$$

Intraoperativ wurden kontinuierlich die Sauerstoffsättigung des Blutes mittels Pulsoxymetrie, ein 1-Kanal- oder 3-Kanal-EKG, der nicht-invasive, sowie invasive Blutdruck, Temperatur, ZVD, PPV, ein EEG-basiertes Monitoring der Hypnosetiefe (SedLine®) und je nach Indikation eine Echokardiografie erfasst. Die Dokumentation von Vitalparametern und Medikamentengaben erfolgte alle 15 Minuten. Die Diurese wurde, falls möglich, fünfzehnminütig erfasst, sowie die Gesamtmenge des Urins am Ende der OP dokumentiert. Der intraoperative Blutverlust wurde anhand des Inhalts im Sauger am Ende der OP abgelesen.

4.3.3. Postoperative Phase

Nach der Operation gab es zwei unterschiedliche Pfade, die die Patienten durchlaufen konnten:

1. Pfad:

Der Patient wurde direkt im Operationssaal extubiert. Dazu wurde am Ende der Hautnaht die Laufrate des Prüfmedikamentes auf maximal 100 µl/kgABW/h reduziert. Ist sie bereits intraoperativ reduziert worden, so wurde diese zur Extubation beibehalten. Gab es Anzeichen eines Narkoseüberhangs oder einer Übersedierung, wurde das Prüfpräparat maximal 30 Minuten pausiert.

2. Pfad:

Der Patient wurde postoperativ auf der ICU nachbeatmet. Auch in diesem Fall wurde die Laufrate am Ende der Hautnaht auf max. 100 µl/kgABW/h reduziert. Zur Nachbeatmung wurde ein Ziel-RASS von 0/-1 angestrebt und gegebenenfalls eine Anpassung der Laufrate des Prüfmedikamentes vorgenommen. Gab es Anzeichen einer Übersedierung zum angestrebten Zeitpunkt der Extubation, wurde das Prüfpräparat pausiert.

Dosierung des Prüfpräparats nach Extubation:

Nach der Extubation wurde ein wacher, kooperativer Patient mit Ziel-RASS 0/-1 angestrebt. Die Sedierung nach Extubation erfolgte gemäß den Vorgaben der S3-Leitlinie für „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“³⁴. Wurden bei minimaler Dosierung des Prüfpräparates von 50 µl/kgABW/h Anzeichen einer Übersedierung gefunden, so wurde das Prüfpräparat gestoppt. Die maximale Applikationsdauer des Prüfpräparates lag bei 48 Stunden.

Unter Einhaltung des Ziel-RASS 0/-1 wurde nach der Extubation das Prüfpräparat schrittweise reduziert. Das Prüfpräparat wurde in Zeitintervallen von je 20 Minuten um 50 % der letzten Laufrate reduziert und mindestens drei Stunden vor Verlegung auf Normalstation gestoppt.

Während der Studie war die Applikation von Clonidin nicht gestattet. Direkt nach Aufnahme auf die ICU wurde die erste Studienvisite durchgeführt. Dabei wurden Vitalparameter, Delirscores und Schmerzen erhoben. An den folgenden fünf postoperativen Tagen wurden die Patienten zwei Mal täglich visitiert, inklusive Erfassung von Vitalparametern, Schmerzen, Delirscores, Angst und körperlicher Untersuchung.

4.4. Auswertung der Daten

4.4.1. Toleranzbereiche

Als Bradykardie wurden Werte < 60 bpm und als Tachykardie Werte > 100 bpm gewertet. Für die Auswertung des Blutdrucks wurde der MAD herangezogen. Werte < 70 mmHg wurden als

Hypotonie, Werte > 105 mmHg als Hypertonie gewertet. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Vitalparameter in fünf Kategorien ausgewertet.

Kategorie 1 = keine Veränderung

Kategorie 2 = einmaliges Auftreten

Kategorie 3 = anhaltend (über 15 min intraoperativ oder über 12 h postoperativ)

Kategorien 4 = wiederkehrend

Kategorie 5 = anhaltend und wiederkehrend

Bei der Aufteilung der intraoperativen Tachykardie > 100 bpm wurden wegen geringer Fallzahlen nur zwei Kategorien erstellt (Kategorie 1 = keine, Kategorie 2 = ja). Bei den kardiochirurgischen Patienten wurden während der Zeit an der Herz-Lungen-Maschine keine Herzfrequenzen und Blutdruckwerte erfasst und konnten dadurch nicht in die Mittelwertberechnung einbezogen werden.

4.4.2. Statistik

Die Statistik wurde mit SPSS Version 25 erstellt. Angegeben werden der Median, die IQR und die Mittelwerte. Der Text bezieht sich immer zur besseren Vergleichbarkeit auf die errechneten Mittelwerte. Um Unterschiede der Gruppen zu prüfen, wurden ordinale Daten mithilfe des Mann-Whitney-U-Signifikanztests und nominale Daten mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson untersucht. Für die postoperativen Werte wurden keine Signifikanzen berechnet, da es in dieser Arbeit primär um die Auswertung der intraoperativen Hämodynamik geht.

5. Ergebnisse

5.1. Klinische Daten

Alle Patienten waren älter als 60 Jahre, von diesen waren 42 Patienten männlich und 18 weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 70,47 Jahren. Es unterzogen sich 17 Patienten einem abdominalchirurgischen, 14 einem kardiochirurgischen und 29 einem pankreaschirurgischen Eingriff. Die OP-Zeiten reichten von 53 Minuten bis maximal 555 Minuten und lagen im Mittelwert bei 266 Minuten. Die mittlere Behandlungsdauer im Krankenhaus lag bei 22,2 Tagen. Die Krankenhausaufenthaltsdauer, ICU-Zeit und OP-Zeiten unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant (Vgl. Tabelle 2).

Die Krankenhausbehandlungsdauer war in der Verumgruppe mit über zwei Tagen, sowie die ICU-Behandlungsdauer mit ca. 10 h länger, als in der Placebogruppe. Die Schnitt-Naht-Zeit lag in der Dexmedetomidin-Gruppe im Durchschnitt bei 254,21 min und in der Placebogruppe bei 277 min. Somit war die OP-Dauer im Mittelwert in der Dexmedetomidin-Gruppe um 22,79 min kürzer. (Vgl. Tabelle 2).

Der Anteil der pankreaschirurgischen Eingriffe umfasste fast die Hälfte aller Patienten. Insgesamt unterzogen sich 46 Patienten einem längeren abdominalchirurgischen Eingriff, davon 22 aus der Dexmedetomidin- und 24 aus der Placebogruppe. 14 Patienten wurden kardiochirurgisch operiert (CABG), davon sechs aus der Dexmedetomidin- und acht aus der Placebogruppe (Vgl. Tabelle 3).

	Insgesamt	Dexmedetomidin	Placebo	p-Wert
Dauer Krankenhaus in d	16 (11- 28,5) [22,20]	17 (11- 31,5) [23,54]	15,5 (11,25- 26,25) [21,03]	0,801
Dauer ICU in h	65,78 (21,49-117,85) [110,15]	55,53 (18,57- 134,1) [115,50]	67,77 (23,35- 114,91) [105,47]	0,614
Schnitt-Naht-zeit in min	258,5 (180- 351) [266,37]	241 (151- 351) [254,21]	259,5 (210,75- 352,5) [277]	0,328

Tabelle 2: Klinische Daten

Anmerkung: Median (IQR) [Mittelwert], Signifikanz mit Mann-Whitney-U-Test, keine fehlende Werte.

OP (Anzahl)	Insgesamt	Dexmedetomidin	Placebo
Kardiochirurgie (%)	14 (23,33)	6 (10)	8 (13,33)
Pankreaschirurgie (%)	29 (48,33)	13 (21,67)	16 (26,67)
Andere abdominelle Eingriffe (%)	17 (28,33)	9 (15)	8 (13,33)

Tabelle 3: Verteilung der OP-Arten

Anmerkung: Prozent = Anteil an Gesamtkohorte (n = 60), Keine fehlenden Werte.

5.2. Intraoperative Daten

5.2.1. Herzfrequenz

Die intraoperative Herzfrequenz unter Dexmedetomidin lag durchschnittlich bei 63,75 bpm und war damit signifikant niedriger als in der Placebogruppe mit 70,43 bpm ($p = 0,05$). Insgesamt lag die durchschnittliche intraoperative Herzfrequenz bei 65 bpm und damit 8 bpm unter der durchschnittlichen Ausgangsherzfrequenz von 73 bpm. Postoperativ gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Vgl. Tabelle 4).

	Insgesamt	Dexmedetomidin	Placebo	p-Wert
HF Ø intraoperativ in bpm	65,46 (60,29-72,07) [67,31]	64,3 (59,94- 68,14) [63,75]	68,56 (61,13- 76,13) [70,43]	0,05
HF Ø postoperativ in bpm	75 (65,13- 79,88) [74,14]	72,5 (65- 78) [71,45]	76,5 (68,88- 81,88) [76,5]	0,393

Tabelle 4: Durchschnittliche Herzfrequenz intra- und postoperativ

Anmerkung: Median (IQR) [Mittelwert], Signifikanz mit Mann-Whitney-U-Test, keine fehlenden Werte.

Die Histogramme (Vgl. Abbildung 2 und Abbildung 3) zeigen die absoluten Häufigkeitsverteilungen der erfassten Herzfrequenzwerte. Die schwarze Linie stellt die Normalverteilungskurve dar. In der Dexmedetomidin-Gruppe waren die Werte gleichmäßig verteilt und näherten sich der Normalverteilungskurve an. Die meisten Patienten wiesen in der Dexmedetomidin-Gruppe intraoperative Herzfrequenzen von 60-70 bpm auf (Vgl. Abbildung 2). In der Placebogruppe variierten die Herzfrequenzen deutlich und waren damit inhomogener verteilt, als in der Verumgruppe (Vgl. Abbildung 3).

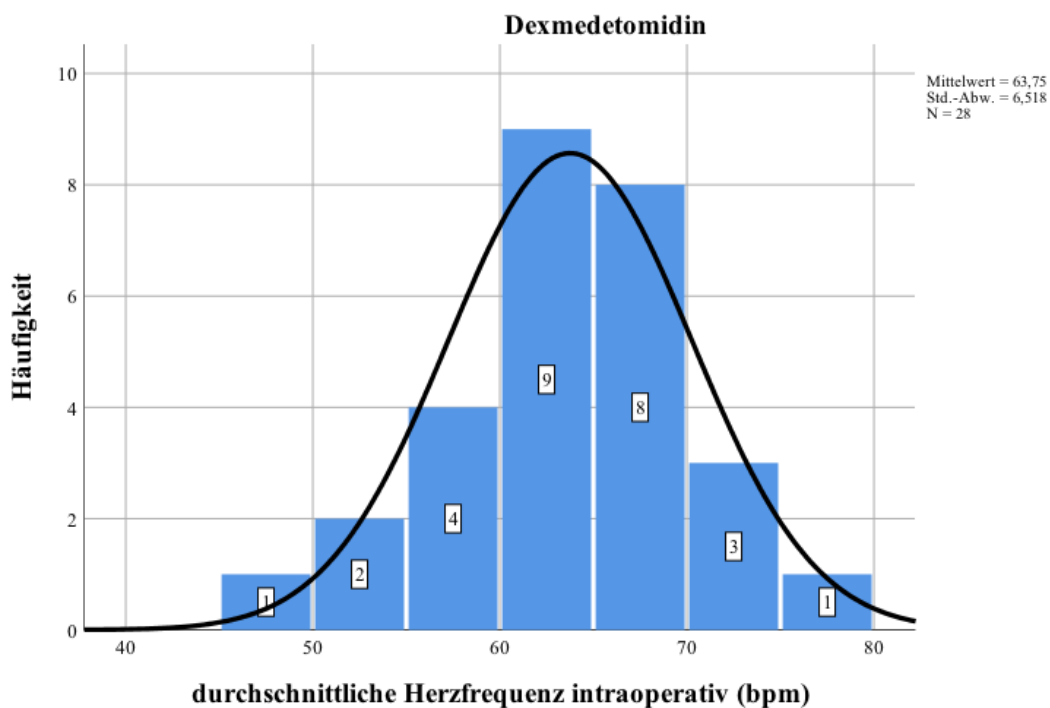


Abbildung 2: Histogramm der intraoperativen, durchschnittlichen Herzfrequenz in bpm der Dexmedetomidin-Gruppe

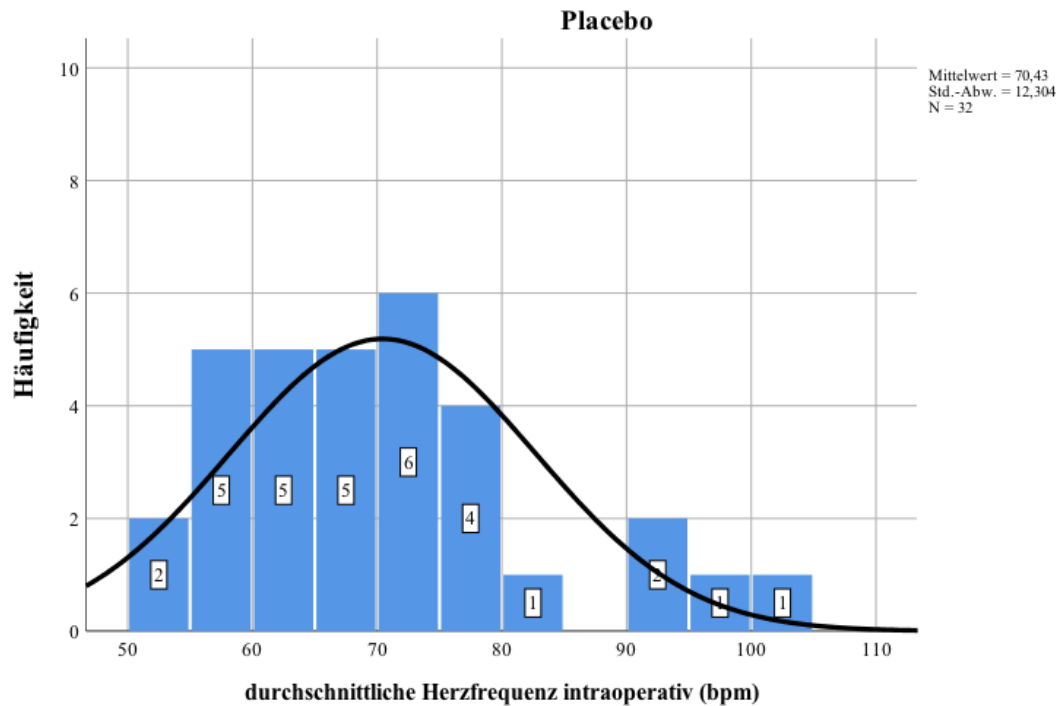


Abbildung 3: Histogramm der intraoperativen, durchschnittlichen Herzfrequenz in bpm der Placebogruppe

Im Profildiagramm der intraoperativ erhobenen Herzfrequenzen zeigten sich höhere Werte in der Placebogruppe, hier blau dargestellt, im Vergleich zur Verumgruppe, hier rot dargestellt. Zu Beginn der OP waren die Herzfrequenzen gleich und divergierten mit zunehmender OP-Dauer auseinander (Vgl. Abbildung 4). Patienten, die Dexmedetomidin erhielten, wiesen vor OP-Beginn insgesamt höhere Herzfrequenzen auf, als intraoperativ. Die Herzfrequenz fiel im Laufe der OP gleichmäßig ab. In der Placebogruppe sank die Herzfrequenz nach der Einleitung, erholte sich aber bis zum OP-Ende über die Ausgangsherzfrequenz hinaus.

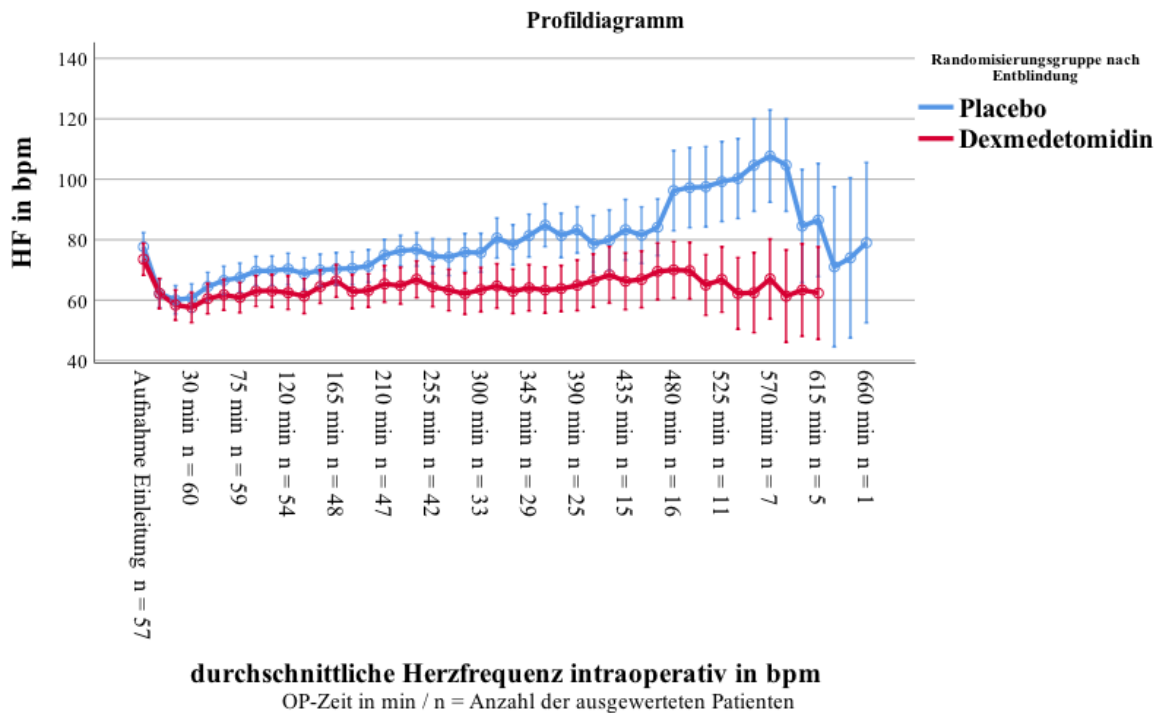


Abbildung 4: Profildiagramm des intraoperativen Herzfrequenzverlaufes mit Fehlerbalken (95 % Konfidenzintervall)

5.2.1.1. Bradykardien

Intraoperative Bradykardien (HF < 60 bpm) traten in der Verumgruppe bei 23 von 28 Patienten (82 %) signifikant häufiger auf, als in der Placebogruppe mit 22 von 32 Patienten (68,75 %, $p = 0,017$). Nach Einteilung der intraoperativen Bradykardien in die unter 4.4.1. Toleranzbereiche genannten fünf Kategorien, zeigten sich weniger intraoperative Bradykardien in der Placebogruppe. In den anderen Kategorien gab es keine Unterschiede (Vgl. Abbildung 5).

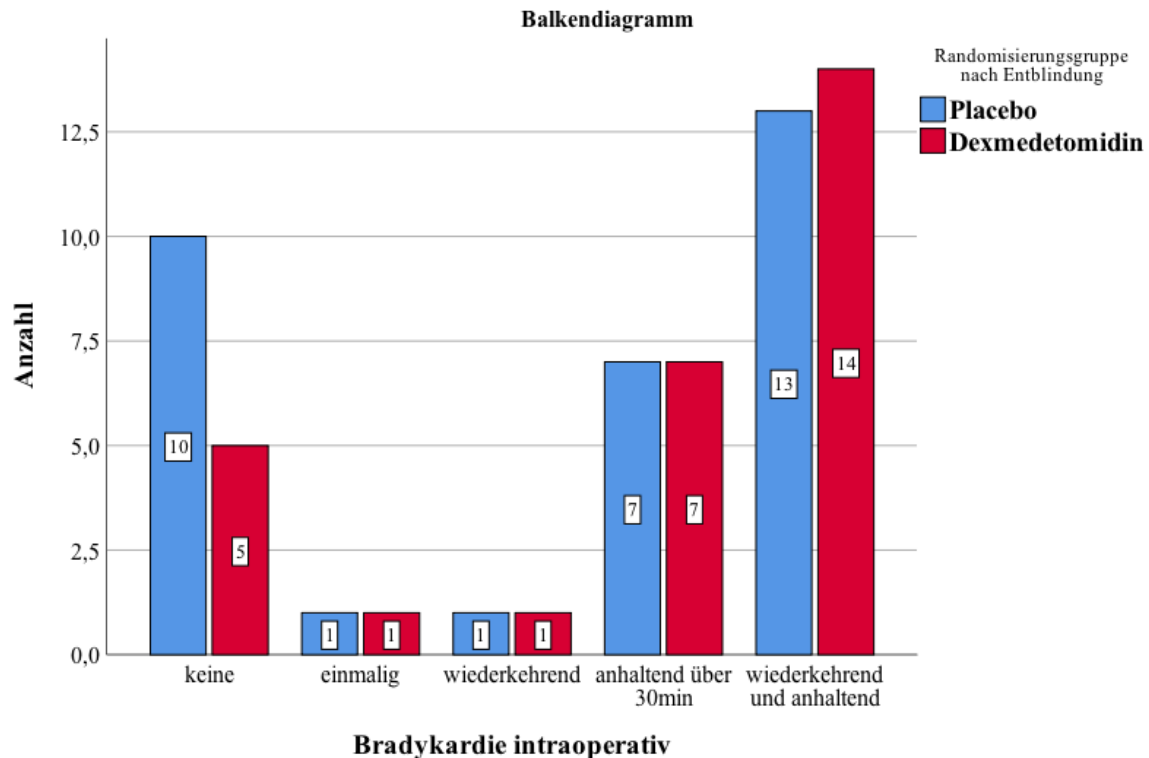


Abbildung 5: Anzahl intraoperativ aufgetretener Bradykardien

Die Auswertung der intraoperativen Bradykardien < 50 bpm zeigte eine höhere Rate der „wiederkehrenden und anhaltenden“ Bradykardien < 50 bpm in der Dexmedetomidin-Gruppe. Mit insgesamt 19 Patienten kam es in der Placebo-Gruppe zu weniger intraoperativen Bradykardien < 50 bpm im Vergleich zu 17 Patienten in der Dexmedetomidin-Gruppe. „Einmalige“ Bradykardien < 50 bpm gab es bei fünf Patienten in der Placebo- und drei Patienten in der Dexmedetomidin-Gruppe. Die „wiederkehrende“ intraoperative Bradykardie trat einmalig in der Dexmedetomidin-Gruppe auf. Bei sechs Patienten, die Placebo erhielten, kam es zu „anhaltenden intraoperativen“ Bradykardien < 50 bpm vs. drei Patienten, die Verum erhielten (Vgl. Tabelle 5).

Wie Tabelle 5 entnommen werden kann, trat eine Bradykardie < 40 bpm einmalig in der Verum-Gruppe auf.

Mithilfe der präoperativ erhobenen Herzfrequenz konnte die intraoperative Herzfrequenz < 80 % des Ausgangswertes ausgewertet werden. Hier zeigte sich bei 14 Patienten in der Placebo-Gruppe und bei sieben Patienten in der Dexmedetomidin-Gruppe keine Veränderung. In der Verum-Gruppe gab es häufiger „wiederkehrende und anhaltende“ Herzfrequenzen < 20 % des Ausgangswertes. „Einmalige“ Abweichungen < 20 % gab es in beiden Gruppen mit je einem Fall gleich häufig. „Wiederkehrende“ Herzfrequenzen < 20 % des Ausgangswertes traten bei einem Patienten in der Placebo- und zwei Patienten in der Dexmedetomidin-Gruppe auf. „Anhaltende“ Herzfrequenzen

< 20 % des Ausgangswertes gab es mit 13 Patienten häufiger in der Dexmedetomidin-Gruppe im Vergleich zu neun Patienten in der Placebo-Gruppe. In der Placebo-Gruppe kam es dafür häufiger zu „wiederkehrenden und anhaltenden“ Herzfrequenzen < 20 % des Ausgangswertes (7 vs. 5, Vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5 fasst zur Übersicht und Auswertung die aufgetretenen intraoperativen Bradykardien zusammen. Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen. Die Kategorie „keine“ Bradykardien war bei Patienten, die Verum erhielten, häufiger vertreten. Mehr Patienten der Dexmedetomidin-Gruppe hatten intraoperativ „wiederkehrende und anhaltende“ Bradykardien im Vergleich zur Placebo-Gruppe, außer in der Kategorie < 80 % des Ausgangswertes.

	Bradykardie < 60 bpm		Bradykardie < 50 bpm		Bradykardie < 40 bpm		Bradykardie < 80 % des Ausgangswertes	
	Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo
keine	5	10	17	19	27	32	7	14
einmalig	1	1	3	5	0	0	1	1
wiederkehrend	1	1	1	0	0	0	2	1
anhaltend	7	7	3	6	0	0	13	9
wiederkehrend und anhaltend	14	13	4	2	1	0	5	7
p-Wert	0,837		0,554		0,281		0,482	

Tabelle 5: Übersicht der intraoperativ aufgetretenen Bradykardien

Anmerkung: Signifikanz mit Chi-Quadrat-Test, keine fehlenden Werte.

Postoperativ zeigte sich eine Häufung der „einmaligen“ (6 vs. 1) und „wiederkehrenden“ (2 vs. 0) Bradykardien < 60 bpm in der Verum-Gruppe. Diese Bradykardien traten häufig zu Beginn der ICU-Aufnahme unter laufender Dexmedetomidin-Gabe auf. In der Kategorie „anhaltend über 12 h“ gab es mit jeweils zwei Fällen gleich viele Ereignisse. In der Verum-Gruppe traten weniger

Bradykardien in den Kategorien „keine“ (17 vs. 25) und „wiederkehrend und anhaltend“ (1 vs. 4) auf (Vgl. Tabelle 6).

Zur besseren Vergleichbarkeit von prä- und postoperativen Herzfrequenzveränderungen erfolgte die Auswertung der postoperativen Herzfrequenz < 80 % des präoperativen Ausgangswertes. Hier zeigte sich eine Häufung der „einmaligen“ (4 vs. 1), „wiederkehrenden“ (1 vs. 0), sowie „wiederkehrenden und anhaltenden“ Bradykardien (2 vs. 1) in der Verumgruppe. In der Placebogruppe gab es häufiger „keine“ Veränderungen (29 vs. 20) im Vergleich zur Dexmedetomidin-Gruppe. Die Kategorie „anhaltend über 12 h“ zeigte sich ausgeglichen mit jeweils einem Ereignis in beiden Gruppen (Vgl. Tabelle 6).

	Bradykardie < 60 bpm postoperativ		Herzfrequenz < 80 % des Ausgangswertes postoperativ	
	Verum	Placebo	Verum	Placebo
keine	17	25	20	29
einmalig	6	1	4	1
wiederkehrend	2	0	1	0
anhaltend > 12 h	2	2	1	1
wiederkehrend und anhaltend	1	4	2	1

Tabelle 6: Übersicht der postoperativ aufgetretenen Bradykardien

Anmerkung: Keine fehlenden Werte.

5.2.1.2. Tachykardien

In der Placebogruppe wiesen mit 6 von 32 Patienten (18,75 %) im Vergleich zu 1 von 28 Patienten (3,57 %) in der Verumgruppe signifikant mehr Patienten eine intraoperative Tachykardie > 100 bpm ($p = 0,01$) auf. Die Dexmedetomidin-Gruppe wies geringfügig weniger Fälle in der Kategorie „keine“ Tachykardien > 100 bpm auf (27 vs. 26, Vgl. Abbildung 6).

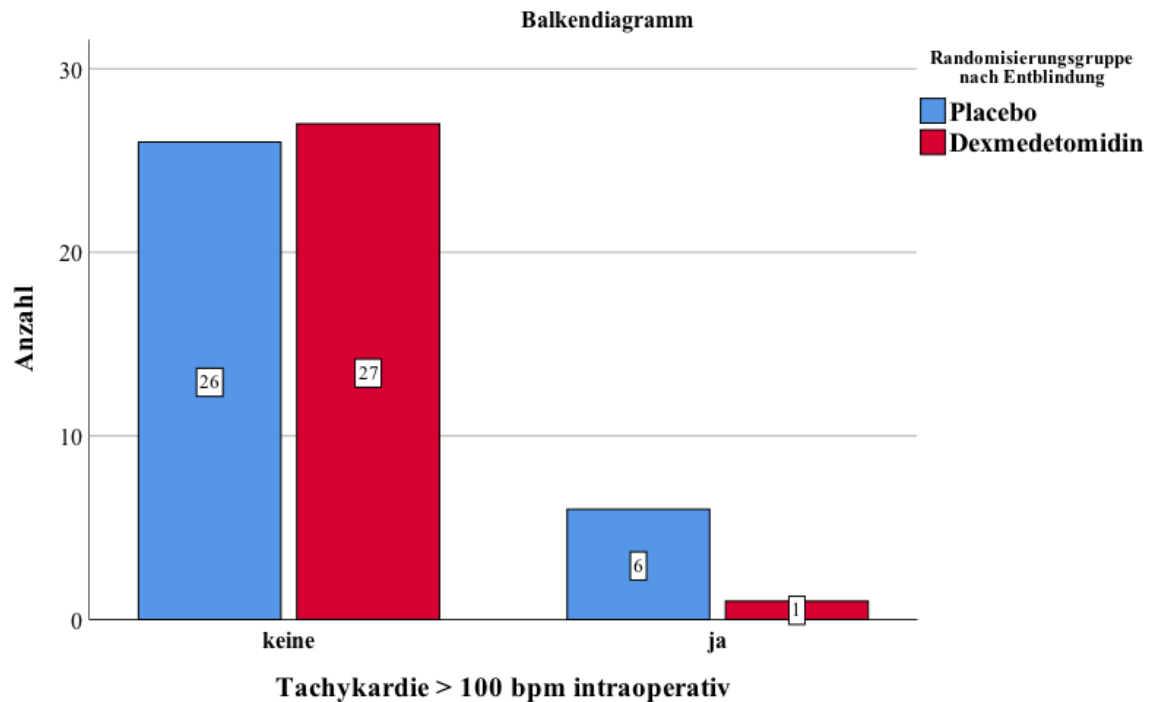


Abbildung 6: Anzahl der intraoperativ aufgetretenen Tachykardien > 100 bpm Placebo vs. Dexmedetomidin

In der Verumgruppe traten mehr „wiederkehrende“ Tachykardien mit Herzfrequenzen > 20 % des Ausgangswertes gegenüber Placebo auf (2 vs. 0). In der Placebogruppe häuften sich die „anhaltenden und wiederkehrenden“ Tachykardien (9 vs. 3). In den Kategorien „einmalig“, „wiederkehrend“ und „anhaltend über 30 min“ gab es keine Unterschiede in den Gruppen (Vgl. Tabelle 7).

	Dexmedetomidin n = 28	Placebo n = 32	p-Wert
keine	18	18	0,313
einmalig	2	2	
wiederkehrend	0	2	
anhaltend über 30 min	3	3	
wiederkehrend und anhaltend	3	9	

Tabelle 7: Übersicht der intraoperativ aufgetretenen Tachykardien > 20 % des Ausgangswertes

Anmerkung: Signifikanz mit Chi-Quadrat-Test, keine fehlenden Werte.

Postoperativ gab es keine Unterschiede in beiden Gruppen. Die Dexmedetomidin-Gruppe wies mit 23 vs. 22 häufiger „keine“ und mit 2 vs. 1 häufiger „einmalige“ postoperative Tachykardien auf. Die Placebo-Gruppe zeigte mehr „wiederkehrende“ (3 vs. 0), „über 12 Stunden anhaltende“ (2 vs. 1), sowie „wiederkehrend und anhaltende“ Tachykardien (4 vs. 2, Vgl. Tabelle 8).

Eine postoperative Herzfrequenz > 120 % des präoperativen Ausgangswertes gab es häufiger in der Placebo-Gruppe in den Kategorien „einmalig“ (6 vs. 2), „anhaltend“ (8 vs. 6), sowie in der Kategorie „wiederkehrend und anhaltend“ (10 vs. 7). Die Dexmedetomidin-Gruppe zeigte häufiger „keine“ Tachykardien > 120 % der Ausgangsherzfrequenz (10 vs. 8), allerdings häufiger „wiederkehrende“ Tachykardien > 120 % (3 vs. 0) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Vgl. Tabelle 8).

	Tachykardie > 100 bpm postoperativ		Herzfrequenz > 20 % des Ausgangswertes postoperativ	
	Verum	Placebo	Verum	Placebo
keine	23	22	10	8
einmalig	2	1	2	6
wiederkehrend	0	3	3	0
anhaltend > 12 h	1	2	6	8
wiederkehrend und anhaltend	2	4	7	10

Tabelle 8: Übersicht der postoperativ aufgetretenen Tachykardien

Anmerkung: Keine fehlenden Werte.

5.2.2. Blutdruck

Intraoperativ unterschied sich der Blutdruck in beiden Gruppen kaum. Der MAD der Dexmedetomidin-Gruppe lag im Durchschnitt mit 78 mmHg knapp über dem der Placebogruppe mit 76 mmHg. Hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Vgl. Tabelle 9).

	Insgesamt	Dexmedetomidin	Placebo	p-Wert
MAD Ø intraoperativ in mmHg	77,31 (71,59- 82,36) [76,95]	77,05 (71,95- 81,83) [77,61]	77,41 (70,94- 83,07) [76,38]	0,604
RR Ø systolisch intraoperativ in mmHg	114,24 (108,87- 121,97) [115,84]	114,37 (108,29- 121,73) [115,14]	113,5 (110,05-122,25) [116,45]	0,965

RR Ø diastolisch intraoperativ in mmHg	58,41 (53,9- 64,85) [58,97]	58,41 (54,88- 64,08) [59,40]	57,89 (50,71- 65,46) [58,58]	0,7
--	-----------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	-----

Tabelle 9: Übersicht des intraoperativen MAD in mmHg

Anmerkung: Median (IQR) [Mittelwert], Signifikanz mit Mann-Whitney-U-Test, keine fehlenden Werte.

Das Profildiagramm zeigt den intraoperativen Verlauf des MAD in beiden Gruppen. Nach der Narkoseeinleitung fällt er in beiden Gruppen von ca. 90 mmHg auf 75 mmHg ab und hält sich intraoperativ zwischen 70 bis 80 mmHg. Nach 570 Minuten Operationsdauer fällt der MAD in beiden Gruppen auf Werte zwischen 60 bis 70 mmHg ab (Vgl. Abbildung 7).

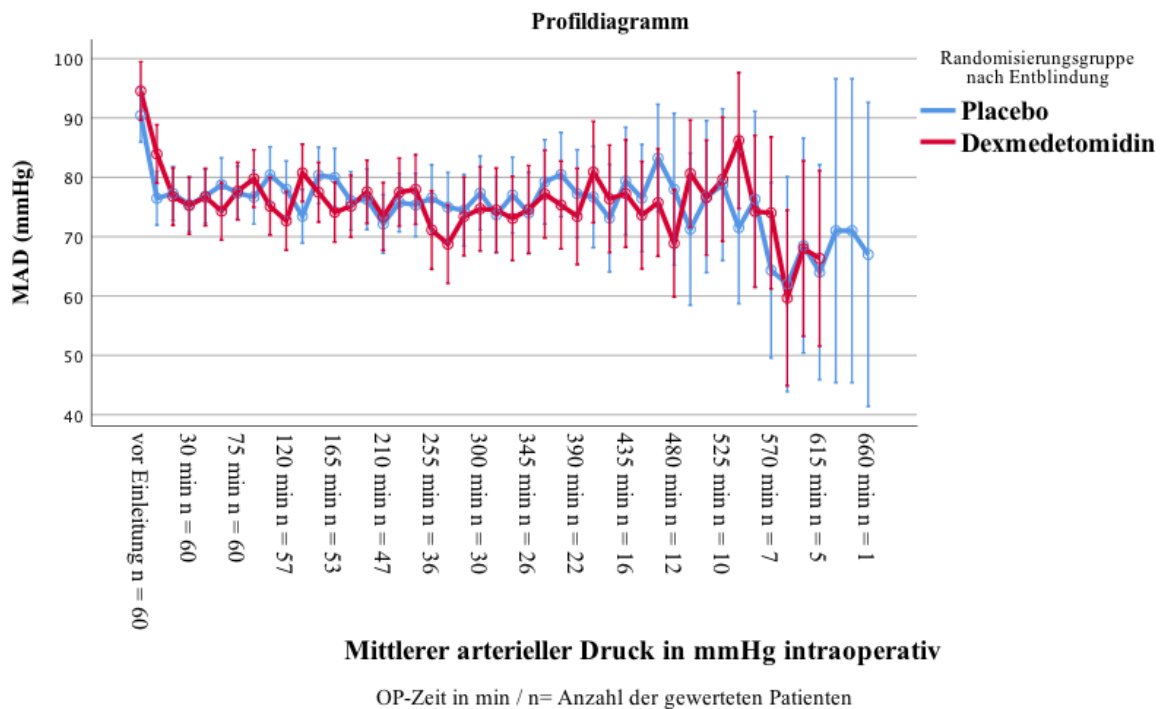


Abbildung 7: Profildiagramm des intraoperativen MAD in mmHg mit Fehlerbalken (95 % Konfidenzintervall)

5.2.2.1. Hypotonien

Bei der Auswertung der Hypotonien, definiert als MAD < 70 mmHg, zeigten sich gleich häufig „wiederkehrend und anhaltende“ Hypotonien in beiden Gruppen (20 vs. 20). In der Placebogruppe traten häufiger „einmalige“ (4 vs. 1) und „wiederkehrende“ Hypotonien (7 vs. 3)

auf. Die Dexmedetomidin-Gruppe zeigte häufiger „keine“ (3 vs. 1) und „anhaltende“ Hypotonien über 30 Minuten (1 vs. 0, Vgl. Abbildung 8).

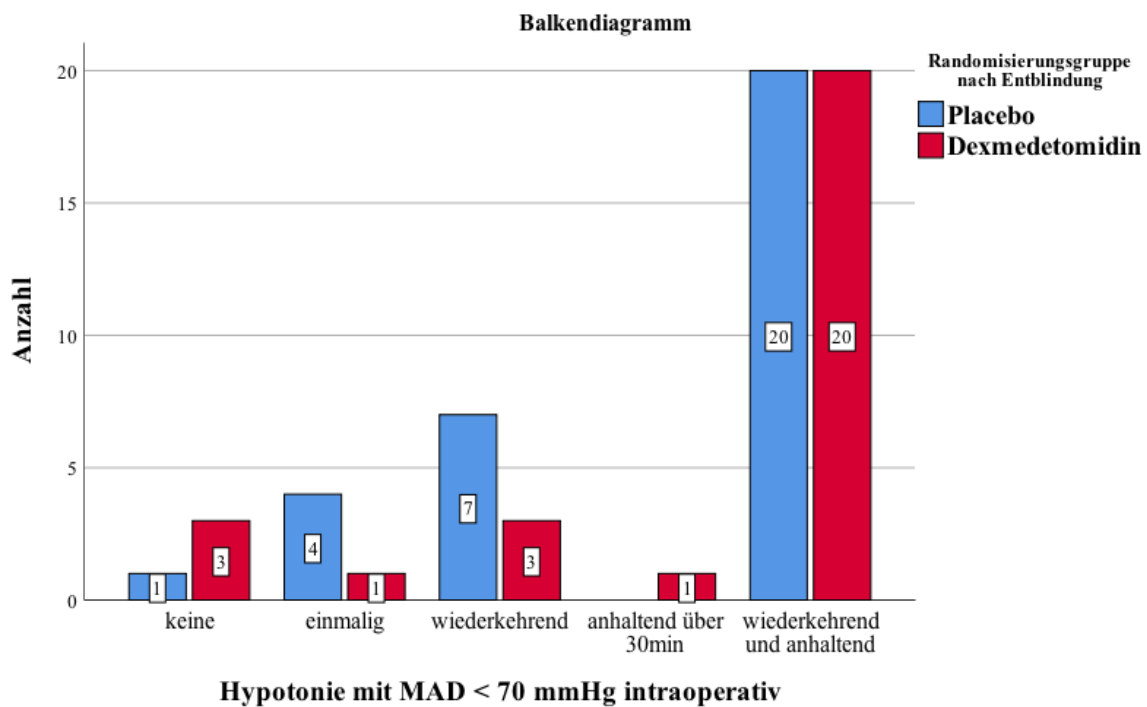


Abbildung 8: Anzahl der Hypotonien mit intraoperativem MAD < 70 mmHg

Eine Häufung von intraoperativen, „einmaligen“ (11 vs. 7) und „wiederkehrenden“ Hypotonien < 80 % des Ausgangswertes (10 vs. 7) wurde in der Placebogruppe beobachtet. In der Dexmedetomidin-Gruppe gab es häufiger „wiederkehrende“ Hypotonien (4 vs. 1). In den anderen Kategorien gab es keine Unterschiede (Vgl. Abbildung 9).

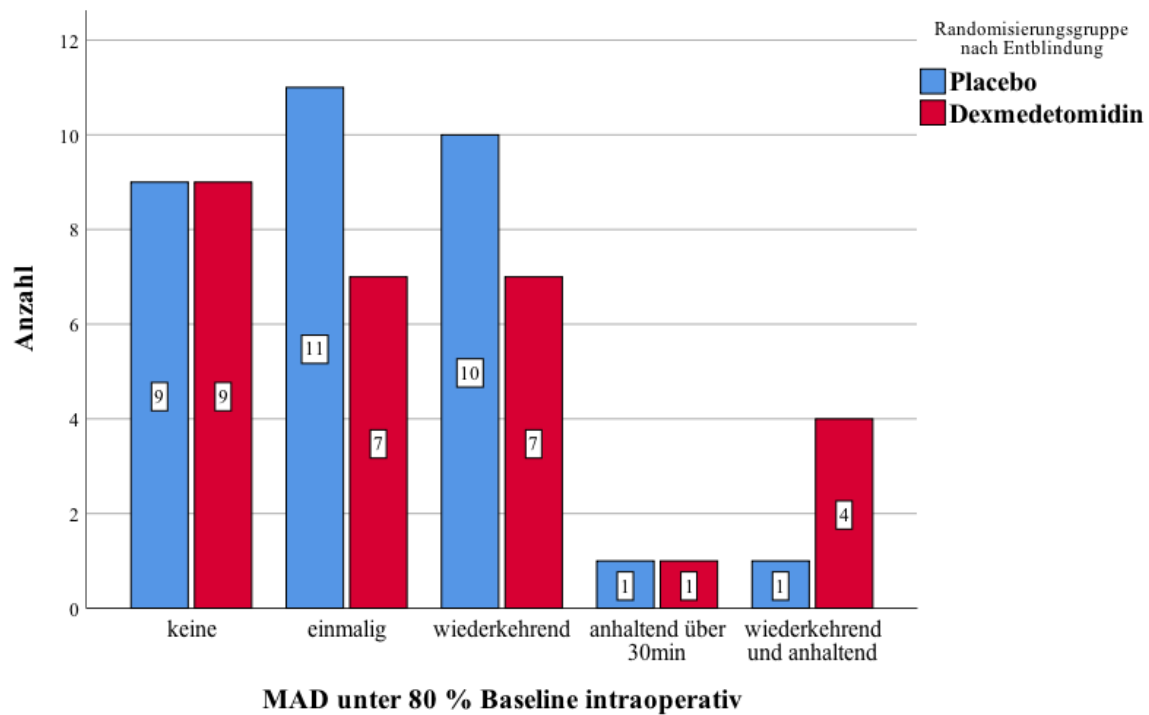


Abbildung 9: Anzahl der Hypotonien mit intraoperativem MAD < 80 % des Ausgangswertes

Postoperativ zeigten sich in der Verumgruppe häufiger „einmalige“ Hypotonien < 70 mmHg (9 vs. 6), vor allem unter laufender Prüfmedikation nach der ICU-Aufnahmeuntersuchung. Die anderen Kategorien waren in der Placebogruppe häufiger (Vgl. Tabelle 10).

Postoperativ zeigten sich in der Verumgruppe häufiger „einmalige“ MAD Werte < 80 % des präoperativen Ausgangswertes (6 vs. 3). Die anderen Kategorien waren ebenfalls in der Placebogruppe häufiger (Vgl. Tabelle 10).

	MAD < 70 mmHg postoperativ		MAD < 80 % des Ausgangswertes postoperativ	
	Verum	Placebo	Verum	Placebo
keine	9	10	19	20
einmalig	9	6	6	3
wiederkehrend	2	4	0	3
anhaltend > 12 h	3	5	3	4
wiederkehrend und anhaltend	5	7	0	2

Tabelle 10: Übersicht der postoperativ aufgetretenen Hypotonien

Anmerkung: Keine fehlenden Werte.

5.2.2.2. Hypertonien

„Einmalige“, intraoperativ aufgetretene Hypertonien, definiert als MAD > 105 mmHg, gab es häufiger in der Dexmedetomidin-Gruppe (9 vs. 7). In der Placebo-Gruppe waren Hypertonien in den Kategorien „keine“ (20 vs. 16), „wiederkehrend“ (3 vs. 2) und „wiederkehrend und anhaltend“ (2 vs. 1) häufiger. Eine „anhaltende“ Hypertonie trat nicht auf (Vgl. Abbildung 10).

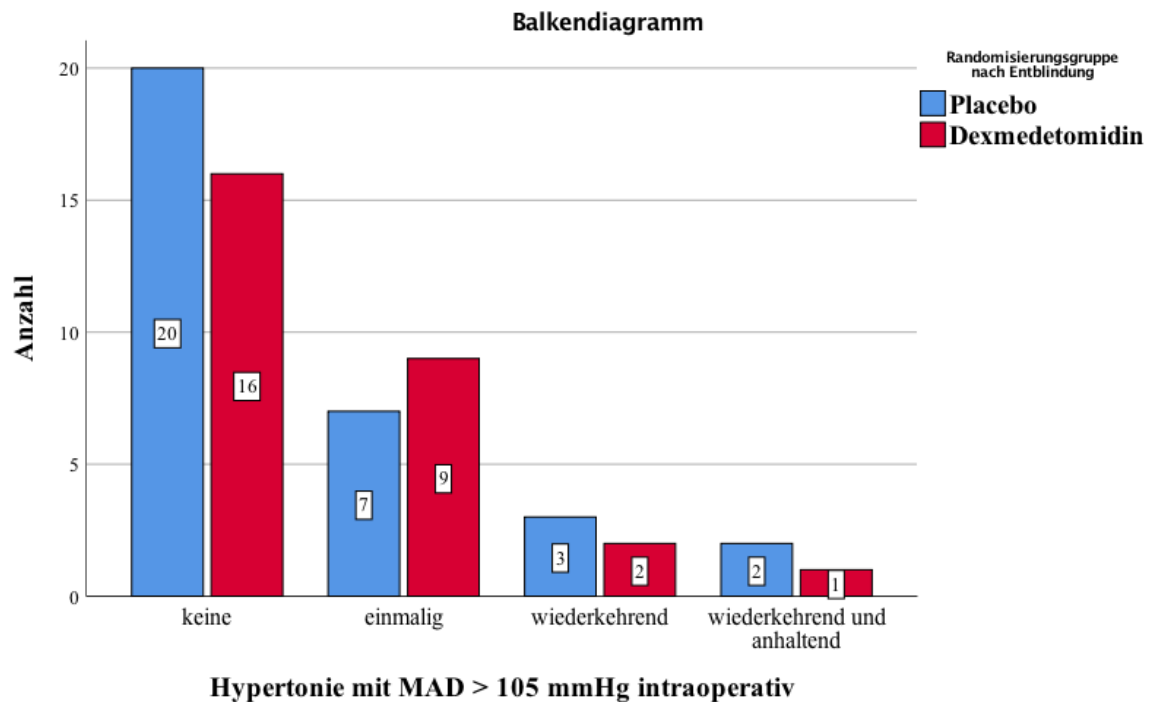


Abbildung 10: Anzahl der Hypertonien mit intraoperativem MAD > 105 mmHg

Die „wiederkehrende“ Hypertonie > 20 % des Ausgangswertes trat in der Verumgruppe häufiger auf (7 vs. 5). „Keine“ (12 vs. 10) und „über 30 Minuten anhaltende“ Hypertonien (4 vs. 0) waren in der Placebogruppe häufiger. Die anderen Kategorien unterschieden sich nicht (Vgl. Abbildung 11).

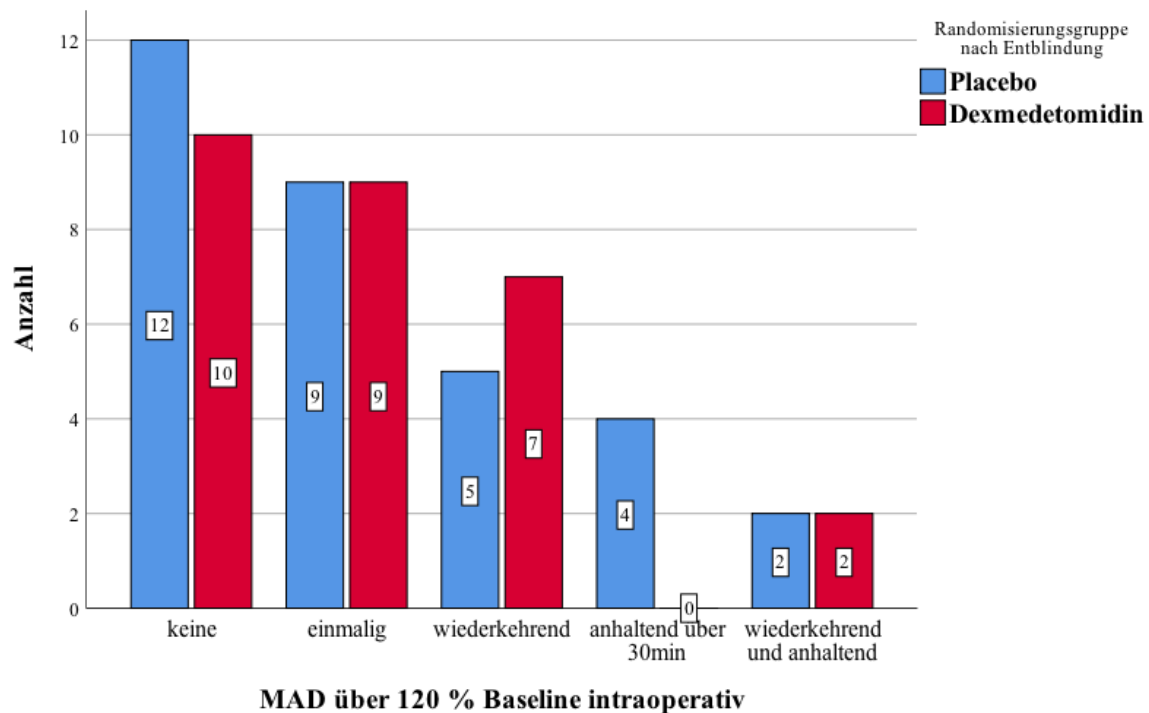


Abbildung 11: Anzahl der Hypertonien mit intraoperativem MAD > 20 % des Ausgangswertes

Postoperative Hypertonien mit einem MAD > 105 mmHg waren in der Placebogruppe in den Kategorien „keine“ (17 vs. 9) und „anhaltend über 30 min“ (4 vs. 3) häufiger. Dafür traten in der Verumgruppe häufiger „einmalige“ (7 vs. 5), „über 12 h anhaltende“ (4 vs. 3), sowie „wiederkehrend und anhaltende Hypertonien“ (5 vs. 4) auf (Vgl. Tabelle 11).

Die postoperativen Hypertonien > 20 % des Ausgangswertes häuften sich in der Dexmedetomidin-Gruppe in den Kategorien „wiederkehrend“ (5 vs. 2) und „wiederkehrend und anhaltend“ (13 vs. 11). In der Placebogruppe traten „keine“ (8 vs. 2) und „über 12 h anhaltende, postoperative Hypertonien“ (7 vs. 4) häufiger auf. Die Kategorie der „einmalig auftretenden Hypertonie“ unterschied sich nicht (Vgl. Tabelle 11).

	MAD > 105 mmHg postoperativ		MAD > 20 % des Ausgangswertes postoperativ	
	Verum	Placebo	Verum	Placebo
keine	9	17	2	8
einmalig	7	4	4	4
wiederkehrend	3	4	5	2
anhaltend > 12 h	4	3	4	7
wiederkehrend und anhaltend	5	4	13	11

Tabelle 11: Übersicht der postoperativ aufgetretenen Hypertonien

Anmerkung: Keine fehlenden Werte.

5.2.3. Rhythmus

Intraoperativ gab es in beiden Gruppen keine Änderung des Sinusrhythmus. Es gab keine intraoperativen Herzrhythmusstörungen.

5.2.4. ZVD

Der ZVD wurde intraoperativ alle 15 Minuten erfasst und unterschied sich in beiden Gruppen kaum. Er lag in der Dexmedetomidin-Gruppe durchschnittlich bei 6,07 mmHg und in der Placebogruppe bei 6,65 mmHg (Vgl. Tabelle 12).

	Insgesamt	Dexmedetomidin	Placebo	p-Wert
ZVD Ø intraoperativ in mmHg	5,74 (4,33- 8,54) [6,39]	5,51 (4,09- 8,09) [6,07]	6,48 (4,51- 8,87) [6,65]	0,525

Tabelle 12: Intraoperativer ZVD in mmHg

Anmerkung: Median (IQR) [Mittelwert], Signifikanz mit Mann-Whitney-U-Test, fehlende Werte n = 6.

5.2.5. Volumengabe

Bei der Erfassung der intraoperativen Volumengabe wurde nach kristalloiden und kolloidalen Infusionen unterschieden. Die Placebogruppe erhielt intraoperativ durchschnittlich 2588 ml kristalloide Infusionen und die Verumgruppe 2364 ml. Kolloidale Infusionen wurden mit durchschnittlich 861 ml in der Placebo- und 750 ml in der Dexmedetomidin-Gruppe appliziert. Somit erhielt die Placebogruppe durchschnittlich 224 ml mehr Kristalloide und 111 ml mehr kolloide Infusionen, als die Dexmedetomidin-Gruppe (Vgl. Tabelle 13).

	Insgesamt	Dexmedetomidin	Placebo	p-Wert
Kristalloide Ø intraoperativ in ml	2500 (1500- 3500) [2481,86] n = 59	2500 (1500- 3000) [2364,29] n = 28	2900 (1500- 3500) [2588,06] n = 31	0,414
Kolloide Ø intraoperativ in ml	1000 (500- 1000) [800] n = 20	750 (500- 1000) [750] n = 11	1000 (500- 1000) [861,11] n = 9	0,454

Tabelle 13: Intraoperative Infusionsmenge in ml

Anmerkung: Median (IQR) [Mittelwert], n = Anzahl der Patienten, die eine Infusion erhielten, Signifikanz mit Mann-Whitney-U-Test, fehlende Werte n = 1.

5.2.6. Medikamentengabe

Das Hypnotikum Propofol wurde in der Dexmedetomidin-Gruppe mit einer maximalen Laufrate von 6,6 mg/kg/h geringfügig höher dosiert (0,43 mg/kg/h), aber seltener (n = 5) verwandt. In der Placebogruppe lag die maximale intraoperative Laufrate von Propofol bei 6,17 mg/kg/h (n = 12) (p = 0,255). Niedrigere Propofoldosierungen von 6 - 7 mg/kg/h überwogen in der Placebo- und höhere von 8 mg/kg/h in der Verumgruppe.

Fentanyl wurde in der Verumgruppe mit einer kumulativen Dosis von 0,5298 mg vs. 0,6292 mg in der Placebogruppe appliziert (p = 0,521). Fentanyl wurde häufig in Dosierungen von 0,2 - 0,7

mg verwandt. Die Dosierungen von 0,75 - 1 mg überwogen in der Dexmedetomidin-, höhere Dosierungen von 1,15 - 1,5 mg überwogen in der Placebogruppe.

Sufentanil wurde in der Verumgruppe mit einer kumulativen Dosis von 187 µg vs. 166 µg in der Placebogruppe appliziert ($p = 0,728$). Die intraoperative Gabe von Sufentanil war in beiden Gruppen homogen verteilt.

Akrinor wurde insgesamt 36 Mal angewandt, davon 21 Mal in der Dexmedetomidin- und 15 Mal in der Placebogruppe. Niedrigere Dosierungen zwischen 2 - 4 mg wurden häufiger in der Dexmedetomidin-, mittlere Dosierungen zwischen 6 - 8 mg häufiger in der Placebogruppe angewandt. Höhere Dosierungen von 10 - 80 mg wurden in beiden Gruppen gleich häufig appliziert. Die Dexmedetomidin-Gruppe erhielt Akrinor mit durchschnittlich 5,1 mg intraoperativ häufiger ($n = 21$ vs. $n = 15$), als die Placebogruppe mit durchschnittlich 11,33 mg ($p = 0,06$).

Orciprenalin überwog in den Dosierungen von 0,1 - 0,25 mg in der Placebogruppe und in den Dosierungen von 0,4 - 0,6 mg in der Dexmedetomidin-Gruppe. In der Verumgruppe erhielten fünf Patienten Orciprenalin mit einer durchschnittlichen kumulativen Dosis von 0,42 mg vs. sechs in der Placebogruppe mit 0,29 mg ($p = 0,263$). Somit erhielt die Placebogruppe intraoperativ durchschnittlich 0,13 mg weniger Orciprenalin.

Noradrenalin erhielten alle Patienten der Verum- und Placebogruppe. Höhere Laufraten von Noradrenalin überwogen in der Placebo-, niedrigere Laufraten in der Dexmedetomidin-Gruppe, davon durchschnittlich 0,095 µg/kg/min in der Verum- und 0,1456 µg/kg/min in der Placebogruppe ($p = 0,159$).

Dobutamin fand in der Dexmedetomidin-Gruppe sechs Mal und in der Placebogruppe acht Mal Anwendung. In der Dexmedetomidin-Gruppe wurden durchschnittliche maximale Laufraten von 4,83 µg/kg/min appliziert und in der Placebogruppe 5,75 µg/kg/min ($p = 0,265$). Niedrigere Dosierungen von bis zu 3 µg/kg/min Dobutamin überwogen in der Dexmedetomidin-Gruppe, höhere Dosierungen von 5 - 8 µg/kg/min in der Placebogruppe.

Enoximon wurde nur selten appliziert. In der Dexmedetomidin-Gruppe erfolgte die einmalige Applikation, in der Placebogruppe die dreimalige Applikation mit jeweils 3 µg/kg/min ($p = > 0,999$).

Nitroglycerin wurde in der Verumgruppe häufiger verabreicht ($n = 5$ vs. $n = 1$) und höher dosiert (3,62 µg/kg/min vs. 0,5 µg/kg/min). Damit erhielt die Dexmedetomidin-Gruppe intraoperativ durchschnittlich 3,22 µg/kg/min mehr Nitroglycerin ($p = 0,235$). (Vgl. Tabelle 14).

	Insgesamt	Dexmedetomidin	Placebo	p-Wert
Propofol Ø max. Laufrate intraoperativ in mg/kg/h	6 (6- 6,5) [6,29] n = 17	6 (6- 7,5) [6,6] n = 5	6 (6- 6) [6,17] n = 12	0,255
Fentanyl Ø kumulative Menge intraoperativ in mg	0,45 (0,3875- 0,75) [0,5816] n = 46	0,44 (0,3875- 0,75) [0,5298] n = 22	0,5 (0,3625- 0,925) [0,6292] n = 24	0,521
Sufentanil Ø kumulative Menge intraoperativ in µg	163 (100- 235) [175,6677] n = 15	201,7 (100- 235) [186,7214] n = 7	150,295 (80,175- 279,975) [165,9956] n = 8	0,728
Akrinor Ø Menge intraoperativ in mg	5 (3,25- 8) [7,69] n = 36	4 (2,5- 6,5) [5,1] n = 21	6 (4- 9) [11,33] n = 15	0,06
Orciprenalin Ø Menge intraoperativ in mg	0,4 (0,2- 0,5) [0,35] n = 11	0,4 (0,3- 0,55) [0,42] n = 5	0,225 (0,175- 0,5) [0,29] n = 6	0,263
Noradrenalin max. Laufrate intraoperativ in µg/kg/min	0,095 (0,05- 0,1475) [0,122] n = 60	0,09 (0,05- 0,135) [0,095] n = 28	0,1 (0,0625- 0,165) [0,1456] n = 32	0,159
Dobutamin max. Laufrate intraoperativ	5 (5- 6,25)	5 (4,5- 5,25)	5,5 (5- 7)	

in µg/kg/min	[5,3571] n = 14	[4,83] n = 6	[5,75] n = 8	0,265
Enoximon max. Lauftrate intraoperativ in µg/kg/min	3 (3- 3) [3] n = 4	3 (3- 3) [3] n = 1	3 (3- 3) [3] n = 3	> 0,999
Nitroglycerin max. Lauftrate intraoperativ in µg/kg/min	1,3 (0,5- 4,75) [3,1] n = 6	1,6 (0,75- 7,5) [3,62] n = 5	0,5 (0,5- 0,5) [0,5] n = 1	0,235

Tabelle 14: Übersicht der intraoperativ applizierten Medikamente

Anmerkung: Median (IQR) [Mittelwert], n = Anzahl der Patienten, die das jeweilige Medikament erhielten, Signifikanz mit Mann-Whitney-U-Test, keine fehlenden Werte.

Bei einigen abdominalen, v.a. pankreaschirurgischen Eingriffen, wurde präoperativ ein PDK gelegt. Dieser lief nach der Einleitung über eine PCA-Pumpe mit 6 ml Ropivacain/ Sufentanil pro Stunde. Tabelle 15 und Tabelle 16 vergleichen die Herzfrequenz- und MAD-Werte der Patienten mit und ohne PDK zwischen den Gruppen. Es konnte keine Häufung von intraoperativ aufgetretenen Bradykardien und Hypotonien bei Patienten mit PDK beobachtet werden. Die durchschnittliche Herzfrequenz der Patienten mit PDK in der Dexmedetomidin-Gruppe betrug 63,14 bpm, ohne PDK 64,86 bpm. In der Placebogruppe betrug die intraoperative Herzfrequenz mit PDK 71,34 bpm und ohne PDK 69,26 bpm. Damit lag die intraoperative Herzfrequenz der Patienten mit PDK in der Placebogruppe mit 8,2 bpm und ohne PDK mit 4,4 bpm höher, als in der Verumgruppe.

	Ø HF mit PDK in bpm	Ø HF ohne PDK in bpm	p-Wert
Dexmedetomidin	64,02 (59,76- 68,18) [63,14] n = 18	64,54 (59,50- 69,18) [64,86] n = 10	0,859
Placebo	68,56 (59,17- 80,12) [71,34] n = 18	69,11 (61,4- 76,01) [69,26] n = 14	0,272

Tabelle 15: Durchschnittliche Herzfrequenz mit und ohne PDK

Anmerkung: Median (IQR) [Mittelwert], n = Anzahl der Patienten der jeweiligen Kategorie, Signifikanz mit Chi-Quadrat-Test, keine Werte fehlend.

Der intraoperative MAD in der Dexmedetomidin-Gruppe mit PDK lag bei 78,55 mmHg, ohne PDK bei 75,93 mmHg. In der Placebogruppe war der durchschnittliche, intraoperative MAD mit PDK bei 78,11 mmHg, ohne PDK bei 74,15 mmHg (p = 0,02, Vgl. Tabelle 16).

	Ø MAD mit PDK in mmHg	Ø MAD ohne PDK in mmHg	p-Wert
Dexmedetomidin	77,96 (74,83- 82,57) [78,55] n = 18	75,24 (69,29- 81,11) [75,93] n = 10	0,405
Placebo	77,91 (72,26- 82,65) [78,11] n = 18	73,13 (65,80- 84,41) [74,15] n = 14	0,02

Tabelle 16: Durchschnittlicher MAD mit und ohne PDK

Anmerkung: Median (IQR) [Mittelwert], n = Anzahl der Patienten der jeweiligen Kategorie, Signifikanz mit Chi-Quadrat-Test, keine fehlenden Werte.

5.2.7. Diurese

Die durchschnittliche, intraoperative Diurese lag in der Dexmedetomidin-Gruppe bei 1083 ml und in der Placebo-Gruppe bei 810 ml. Somit hat die Placebo-Gruppe durchschnittlich 273 ml weniger Urin ausgeschieden im Vergleich zur Dexmedetomidin-Gruppe (Vgl. Tabelle 17).

	Insgesamt	Dexmedetomidin	Placebo	p-Wert
Diurese Ø gesamt intraoperativ in ml	700 (392- 1475) [939,12]	900 (400- 1500) [1082,96]	605 (342- 1340) [809,67]	0,366
Fehlend	3	1	2	

Tabelle 17: Durchschnittliche, intraoperative Diurese in ml

Anmerkung: Median (IQR) [Mittelwert], Signifikanz mit Mann-Whitney-U-Test .

5.2.8. Blutverlust

Der geschätzte, intraoperative Blutverlust lag in der Verum-Gruppe bei 448 ml vs. 552 ml in der Placebo-Gruppe. Das ergibt eine Differenz von 104 ml zwischen beiden Gruppen (Vgl. Tabelle 18).

	Insgesamt	Dexmedetomidin	Placebo	p-Wert
Blutverlust Ø intraoperativ in ml	400 (200- 600) [505,24]	300 (100- 700) [448,42]	400 (200- 500) [552,17]	0,518
Fehlend	18	9	9	

Tabelle 18: Durchschnittlicher, intraoperativer Blutverlust in ml

Anmerkung: Median (IQR) [Mittelwert], Signifikanz mit Mann-Whitney-U-Test.

5.2.9. Laktat

Die intraoperativ erhobenen durchschnittlichen maximalen Laktatwerte unterschieden sich mit 12,37 mg/dl in der Verum- und 13,34 mg/dl in der Placebogruppe kaum (Vgl. Tabelle 19).

	Insgesamt	Dexmedetomidin	Placebo	p-Wert
Laktat max. Ø intraoperativ in mg/dl	10 (9- 15) [12,9]	11 (9- 15) [12,37]	10 (7,25- 17,25) [13,34]	0,945
Fehlend	1	1	0	

Tabelle 19: Durchschnittliche, intraoperative Laktatwerte in mg/dl

Anmerkung: Median (IQR) [Mittelwert], Signifikanz mit Mann-Whitney-U-Test.

5.3. Mortalität und Komplikationen

Nach 90 Tagen waren in der Placebogruppe fünf Patienten (15,6 %), jeweils am postoperativen Tag 16, 21, 29 und 61, verstorben, währenddessen kein Patient in der Dexmedetomidin-Gruppe verstarb (Vgl. **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Vgl. Tabelle 20). Alle verstorbenen Patienten unterzogen sich abdominalchirurgischen Eingriffen, drei davon am Pankreas.

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	p-Wert
Log Rank (Mantel-Cox)	4,677	1	0,03

Tabelle 20: 90-Tage-Mortalität

Anmerkung: Statistisch signifikant mit Log Rank (Mantel-Cox), keine fehlenden Werte.

Die Anzahl der Re-Operationen bis zum 5. postoperativen Tag war mit acht in der Dexmedetomidin- und sieben in der Placebogruppe in beiden Gruppen ähnlich. Auch die Anzahl der aufgetretenen AEs unterschied sich nicht (Vgl. Tabelle 21).

	Insgesamt	Dexmedetomidin	Placebo	p-Wert
Re-OP	15	8	7	0,550 ¹
AEs	44	22	22	0,480 ²

Tabelle 21: Anzahl der Re-Operationen und AEs bis zum 5. postoperativen Tag

Anmerkung: Signifikanz mit Chi-Quadrat-Test¹ und Mann-Whitney-U-Test², keine fehlenden Werte.

6. Diskussion

Unter Dexmedetomidin zeigte die Mehrheit der Patienten einen stabileren intraoperativen Verlauf ihrer Herzfrequenz. Auch wenn in der Dexmedetomidin-Gruppe häufiger Bradykardien verzeichnet wurden, so waren sie hämodynamisch nicht relevant, da sich der mittlere arterielle Blutdruck in beiden Gruppen nicht signifikant unterschied.

Jin et al. zeigte in seiner Metaanalyse an 1157 nicht-kardiochirurgischen Patienten ein höheres Risiko von intraoperativen Bradykardien und Hypotonien unter Dexmedetomidin³⁵. Die durchschnittliche, intraoperative Herzfrequenz in der Dexmedetomidin-Gruppe unserer Studienpopulation lag mit sieben bpm unter der durchschnittlichen Herzfrequenz in der Placebogruppe. Des Weiteren ist die Anzahl der intraoperativen Bradykardien in unserer Studienpopulation in der Verumgruppe statistisch signifikant erhöht. Dies deckt sich ebenso mit den Ergebnissen anderer Studien, in denen Dexmedetomidin intraoperativ verabreicht wurde^{8 36 11}. Das vermehrte Auftreten von intraoperativen Bradykardien ist sicherlich auf die sympathikolytische Wirkung von Dexmedetomidin und die dadurch reduzierte Freisetzung von Noradrenalin an den sympathischen Nervenenden zurückzuführen. Durch längere Erholungszeiten des Myokards und den damit Sauerstoff sparenden Effekt könnte sich dies durchaus positiv ausgewirkt haben. Gerade kardial vorbelastete Patienten mit Herzinsuffizienz und Koronarer Herzkrankheit könnten von diesem Effekt profitieren. Eine Metaanalyse von Gong et al., die über 19.000 Kinder und Erwachsene im Rahmen kardiochirurgischer Operationen einschloss, zeigte einen kardioprotektiven Effekt von Dexmedetomidin. Unter dem Prüfpräparat wurden niedrigere Herzfrequenzen, ein niedrigerer systolischer Blutdruck und ein vermindertes Auftreten von Tachykardien und Arrhythmien beobachtet³⁷. Dies bestätigen unsere Ergebnisse. Unter Dexmedetomidin waren in unserer Studienpopulation des Weiteren die Mortalität statistisch signifikant niedriger. Aufgrund vermehrter Bradykardien unter

Dexmedetomidin ist ein kontinuierliches Monitoring und Dosisanpassung unabdingbar. Da in unserer Kohorte Patienten mit einer präoperativen Herzfrequenz < 50 bpm ausgeschlossen wurden, können wir nicht auswerten, wie sich solch ein Patientenkollektiv auf eine intraoperative Dexmedetomidin-Gabe verhalten hätte.

Xu et. al. konnte in einer Untersuchung mit 80 nicht-kardiochirurgischen Patienten niedrigere CK-MB, TNF-Alpha und Interleukin-6 Werte bei intraoperativer Gabe von Dexmedetomidin nachweisen²⁷. Diese Parameter haben wir nicht erfasst, wären aber in einer größer angelegten, weiterführenden Studie durchaus interessant zu erheben und auszuwerten.

Li et al. konnte in einer Studie mit 285 Patienten zeigen, dass unter der intraoperativen Gabe von Dexmedetomidin die Rate intraoperativer Tachykardien in der Verumgruppe deutlich niedriger war (21,1 %), im Vergleich zur Placebogruppe (33,6 %)³⁶. Betrachtet man unsere Studienpopulation so traten intraoperative Tachykardien deutlich häufiger in der Placebogruppe auf. Dies liegt sicherlich einerseits an der fehlenden Sympathikolyse durch das Studienmedikament, andererseits an der intraoperativen Gabe von Katecholaminen und Vasokonstriktoren, wie Akrinor und Orciprenalin. Die maximalen, durchschnittlichen Herzfrequenzen lagen mit fast 25 bpm zwischen Placebo und Verum deutlich auseinander. Das könnte bei stark ausgeprägter KHK oder Herzinsuffizienz ein Problem darstellen. Die Sauerstoffversorgung ist bei kürzerer Diastole und die Ejektionsfraktion bei kürzeren Füllungsphasen minimiert. Dies könnte sich negativ auswirken. Dexmedetomidin könnte durch die Stabilisierung der Herzfrequenz auf niedrigere Werte bei Krankheitsbildern, wie der KHK und Herzinsuffizienz, einen positiven Effekt erzielen. Dieser müsste in weiteren Studien genauer beleuchtet werden.

Die postoperative Häufung einmaliger Bradykardien würde ich auf die Tatsache zurückführen, dass Studienpatienten, die nach OP nicht sofort extubiert wurden, unter laufendem, wenn auch reduziertem Dexmedetomidinperfusor, beatmet auf die Intensivstation verlegt wurden.

Die postoperativen Vitalparameter wurden teils monitorgestützt auf der Intensivstation, teils manuell von Pflegekräften auf der Normalstation erfasst. Sie spiegeln somit nur einen groben Eindruck wider und unterliegen einem hohen Bias.

Intraoperativ lag der durchschnittlich erhobene MAD in der Dexmedetomidin-Gruppe mit 2 mmHg über dem der Placebogruppe. Dieser Unterschied ist sehr gering und statistisch, sowie klinisch nicht relevant. Das lag sicherlich an der zeitnahen, medikamentösen Intervention bei Blutdruckschwankungen. Intraoperativ auftretende Hypotonien wurden kurzfristig mit Akrinor

und längerfristig mit Katecholaminperfusoren, wie Noradrenalin und Dobutamin, ausgeglichen. Auch kristalloide und kolloidale Infusionen dienten dem längerfristigen Ausgleich von Hypotonien. Auch die Einteilung von intraoperativ aufgetretenen Hypotonien in fünf Kategorien (keine, einmal, wiederkehrend, anhaltend, sowie wiederkehrend und anhaltend) zeigte keine großen Unterschiede zwischen den Gruppen.

Intraoperative Hypertonien mit MAD Werten > 105 mmHg traten unerwartet seltener in der Placebogruppe auf, trotz höherer Noradrenalinindosierungen und vermehrter Volumengabe. Gleicher Effekt wurde auch postoperativ beobachtet, obwohl der präoperative MAD durchschnittlich 3 mmHg höher lag, als in der Placebogruppe. Ein Grund kann mithilfe unserer erfassten Daten nicht eruiert werden. Die postoperativen Blutdruckdaten unterliegen zwar geringeren Medikamenteneinflüssen durch Katecholamine und anderen Vasokonstriktoren, wurden aber von vielen unterschiedlichen Personen, zu unterschiedlichen Zeiten, ohne Rücksicht auf ggf. zuvor stattgefundener Mobilisation erfasst.

Intraoperativ gab es multiple, medikamentöse Einflussfaktoren auf die Hämodynamik. Einerseits durch die Anwendung von Narkotika, darunter volatile Gase und Propofol, die ursächlich für das Auftreten intraoperativer Hypotonien gewesen sein könnten. Andererseits durch den kurz- und langfristigen Einsatz von Katecholaminen und Vasokonstriktoren, wie Aktrinor und Noradrenalin, mit blutdrucksteigernder Wirkung. Die Placebogruppe hatte intraoperativ durchschnittlich $0,051 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ mehr Noradrenalin benötigt. Dieses Ergebnis war zwar statistisch nicht signifikant, überrascht jedoch. Dies deckt sich mit einer Studie von septischen ICU-Patienten, bei denen ebenfalls eine Reduktion der Noradrenalinindosis unter Dexmedetomidin beobachtet werden konnte²³.

Auch Dobutamin mit seiner positiv inotropen Wirkung wurde in der Placebogruppe $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ höher dosiert und häufiger angewandt. Dexmedetomidin scheint intraoperativ den Blutdruck sowie die Herzfrequenz zu stabilisieren und damit niedrigere Katecholaminindosierungen zu ermöglichen. Das wäre ein interessanter Effekt, der jedoch näher untersucht werden müsste. Zum aktuellen Zeitpunkt konnte ich keine Studien bezüglich des Dobutaminverbrauches unter Dexmedetomidin finden.

Weitere Hinweise auf einen positiven Effekt von Dexmedetomidin liefert die Tatsache, dass in der Dexmedetomidin-Gruppe intraoperativ durchschnittlich 224 ml weniger kristalloide und 111 ml weniger kolloide Infusionen appliziert wurden. Dies war statistisch zwar nicht signifikant, ist jedoch klinisch durchaus relevant und könnte im Zusammenhang mit dem intraoperativ geringeren Blutverlust in der Verumgruppe stehen.

Akrinor wirkt mit seinen Bestandteilen Cafedrin und Theodrenalin positiv inotrop und vasokonstriktorisch. Es wurde in der Dexmedetomidin-Gruppe intraoperativ durchschnittlich 6 mg niedriger dosiert, aber deutlich häufiger angewandt (Dexmedetomidin n = 21 vs. Placebo n = 15). Orciprenalin mit seiner β -adrenergen Wirkung (positiv inotrop, chronotrop und dromotrop) kam nur 11 Mal zum Einsatz und wurde in der Dexmedetomidin-Gruppe durchschnittlich 0,13 mg höher dosiert. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen in unserer Studie lassen sich damit keine eindeutigen Aussagen zum Verbrauch von Akrinor und Orciprenalin machen. Größere Untersuchungen müssten folgen. Tendenziell zeigt sich jedoch kein erhöhter, intraoperativer Verbrauch beider Substanzen unter Dexmedetomidin in der vorliegenden Studie.

Opioide, wie Fentanyl und Sufentanil, senken Blutdruck und Herzfrequenz. In unserer Auswertung erhielt die Verumgruppe 0,1 mg weniger Fentanyl, als die Placebogruppe. Ein hämodynamischer Effekt durch eine erhöhte Fentanylgabe trifft in unserer Untersuchung nicht zu. Das Sufentanil wurde insgesamt bei nur 15 Patienten angewandt und mit durchschnittlich 21 μg in der Dexmedetomidin-Gruppe höher dosiert. Insgesamt konnten wir einen niedrigeren Opiatverbrauch von Fentanyl unter Dexmedetomidin beobachten und bestätigen damit die Ergebnisse anderer Studien^{7,38-40}. Für Sufentanil konnten wir diesen Effekt nicht nachweisen.

In der Verumgruppe konnten wir einen durchschnittlich 104 ml niedrigeren Blutverlust nachweisen. Dies könnte ein entscheidendes Kriterium für die geringere Infusionsmenge, niedrigere Komplikationsrate und Mortalität in der Dexmedetomidin-Gruppe gewesen sein. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Patienten mit Wirbelsäulenoperationen und intraoperativer Gabe von Dexmedetomidin beobachtet⁴¹.

Die intraoperative Urinausscheidung unter Dexmedetomidin war höher, als in der Placebogruppe. Studien weisen auf einen nephroprotektiven Effekt von Dexmedetomidin hin. Eine Studie von Jo und Kollegen zeigte bei kardiochirurgischen Kindern eine geringere Rate akuten Nierenversagens unter Dexmedetomidin⁴². Bei laparoskopisch durchgeführten, radikalen Prostatektomien konnten niedrigere Serumkreatinin-, Harnstoff- und Cystein-C-Werte nach der intraoperativen Gabe von Dexmedetomidin beobachtet werden⁴³.

Das intraoperativ erhobene Laktat wies im Studienablauf zeitnah auf eine anaerobe Stoffwechsellage hin und diente als Marker für Ischämien. Die Dexmedetomidin-Gruppe hatte um 1 mg/dl niedrigere Laktatwerte, als die Placebogruppe. Dies könnte einen weiteren positiven Effekt von Dexmedetomidin aufzeigen. In einer kleinen Studienkohorte im Rahmen von Lebertransplantationen konnte ein ähnlicher Effekt beobachtet werden⁴⁴.

Beeindruckend sind unsere Gruppenvergleiche hinsichtlich der Mortalität. In der Dexmedetomidin-Gruppe ist kein Patient im Untersuchungszeitraum von 90 Tagen verstorben, währenddessen fünf Patienten in der Placebogruppe verstarben. Dieser Effekt sollte anhand von Studien mit größeren Fallzahlen verifiziert werden.

In unserer Studie kam es in der Verumgruppe zu längeren Krankenhausverweildauer und einer längeren ICU-Behandlungsdauer. Dies könnte an der zwar reduzierten, aber noch laufenden Dexmedetomidin-Gabe über die OP hinaus gelegen haben. Eine Metastudie von Wu et al. mit über 1300 kardiochirurgischen Patienten und eine retrospektive Untersuchung von 580 gynäkologischen Patienten zeigten Gegenteiliges^{9,45}.

7. Methodenkritik

Die Studie umfasste nur eine kleine Patientenzahl und ist damit nur hinweisgebend bezüglich potentiellen Wirkungen von Dexmedetomidin auf die Hämodynamik.

Die Anzahl der männlichen Patienten überwog mit 70 % deutlich. Bei weiterführenden Studien sollte auf eine ausgeglichene Geschlechterverteilung geachtet werden.

Ein weiterer Kritikpunkt betrifft die Applikation der Narkotika. Die Dosierung der Einleitungsmedikamente oblag dem erfahrenen Anästhesisten bzw. der erfahrenen Anästhesistin, was möglicherweise je nach Dosis zu medikamenteninduzierter Bradykardie und Hypotonie kurz nach Einleitung beigetragen haben könnte.

Die Vitalparameter wurden intraoperativ nur alle 15 Minuten erfasst und spiegeln mitunter nicht alle stattgefundenen, hämodynamischen Veränderungen wieder. Plötzlich aufgetretene, intraoperative Bradykardien könnten im nicht erfassten Zeitintervall aufgetreten und medikamentös behandelt worden sein, ohne dass eine Dokumentation des Studienpersonals erfolgte.

Die Erfassung postoperativer Vitalparameter erfolgte entweder aus der Pflegedokumentation oder selbständig im Rahmen der Studienvisite. Potentielle Einflussfaktoren, wie Mobilisation und Schmerzen der Patienten, wurden dabei nicht erfasst.

8. Schlussfolgerungen

In unserer Studie zeigten sich unter Dexmedetomidin vermehrt Bradykardien und niedrigere, intraoperative Herzfrequenzen im Vergleich zu Placebo. Hypotonien traten unter Dexmedetomidin intraoperativ nicht häufiger auf. Auf diese wurde in beiden Gruppen rechtzeitig

medikamentös reagiert. Tachykardien waren in der Placebogruppe häufiger anzutreffen. Dexmedetomidin scheint einen kardial stabilisierenden Effekt zu besitzen und erlaubte in unserer Kohorte eine niedrigere Dosierung von Katecholaminen, wie Noradrenalin und Dobutamin. Auch Opioide wurden eingespart. Bei bevorstehenden, langen Operationen von Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risikoprofil erscheint es sinnvoll, Dexmedetomidin intraoperativ einzusetzen. Die intraoperative Stabilisierung der Herzfrequenz und das Vermeiden von Tachykardien bei älteren, Myokardischämie-gefährdeten Patienten mit Koronarer Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz sollte Ziel der anästhesiologischen Versorgung sein. Laut unseren Studienergebnissen konnte die Applikation von Katecholaminen, Analgetika und Infusionen unter Dexmedetomidin reduziert werden. Weiterhin konnten die Mortalität und der intraoperative Blutverlust gesenkt werden.

Die späte Reduktion des Prüfpräparates auf 100 µl/kgABW/h nach der letzten Hautnaht und das Weiterführen dieser Dosierung bis zur geplanten Extubation könnte (bei einer Halbwertszeit des Dexmedetomidins von vier Stunden) ein Grund für die längere ICU-Behandlungsdauer gewesen sein. Weitere Studien bezüglich der adäquaten Dosierung und des richtigen Zeitpunktes des perioperativen Ausschleichens von Dexmedetomidin sollten folgen, um negative Effekte, wie längere Nachbeatmungszeiten und eine längere ICU-Behandlungsdauer, zu vermeiden.

9. Zusammenfassung

Die langen Operationszeiten von älteren, kardiovaskulären Hochrisikopatienten in der Kardio- und Visceralchirurgie stellen im Alltag eine anästhesiologische Herausforderung dar. Gerade eine Koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz sind hauptursächlich für die perioperativ erhöhten Mortalitätsraten. Mit den frequenzstabilisierenden, sympathikolytischen und Katecholamin-sparenden Eigenschaften von Dexmedetomidin könnte eine kardioprotektive Anästhesie gelingen.

Die in anderen Arbeiten nachgewiesenen bradykardiogenen Eigenschaften von Dexmedetomidin konnten bestätigt werden. Jedoch blieb der mittlere arterielle Blutdruck in beiden Gruppen gleich. Die längere ICU- Behandlungsdauer in der Dexmedetomidin-Gruppe führten wir auf die lange Gabe von Dexmedetomidin, über die OP hinaus, zurück.

10. Literaturverzeichnis

1. Weerink MAS, Struys M, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:893-913.
2. Mutschler E. *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie* 2001.
3. www.compendium.ch. Dexmedetomidin. 2020.
4. Bielka K, Kuchyn I, Babych V, Martycshenko K, Inozemtsev O. Dexmedetomidine infusion as an analgesic adjuvant during laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol* 2018;18:44.
5. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genähr A, Moshirzadeh M, Sidiropoulos A, Konertz W, Kox WJ, Spies CD. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med* 2002;30:1007-14.
6. Khalil MA, Abdel Azeem MS. The impact of dexmedetomidine infusion in sparing morphine consumption in off-pump coronary artery bypass grafting. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;17:66-71.
7. Ge DJ, Qi B, Tang G, Li JY. Intraoperative Dexmedetomidine Promotes Postoperative Analgesia and Recovery in Patients after Abdominal Hysterectomy: a Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Sci Rep* 2016;6:21514.
8. Kang X, Tang X, Yu Y, Bao F, Gan S, Zheng W, Zhang J, Zhu S. Intraoperative dexmedetomidine infusion is associated with reduced emergence agitation and improved recovery profiles after lung surgery: a retrospective cohort study. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:871-9.
9. McQueen-Shadfar LA, Megalla SA, White WD, Olufolabi AJ, Jones CA, Habib AS. Impact of intraoperative dexmedetomidine on postoperative analgesia following gynecologic surgery. *Curr Med Res Opin* 2011;27:2091-7.

10. Kundra S, Taneja S, Choudhary AK, Katyal S, Garg I, Roy R. Effect of a low-dose dexmedetomidine infusion on intraoperative hemodynamics, anesthetic requirements and recovery profile in patients undergoing lumbar spine surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2019;35:248-53.
11. Geng J, Qian J, Cheng H, Ji F, Liu H. The Influence of Perioperative Dexmedetomidine on Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0152829.
12. Zhang Z, Chen K, Ni H, Zhang X, Fan H. Sedation of mechanically ventilated adults in intensive care unit: a network meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:44979.
13. Constantin JM, Momon A, Mantz J, Payen JF, De Jonghe B, Perbet S, Cayot S, Chanques G, Perreira B. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016;35:7-15.
14. Duan X, Coburn M, Rossaint R, Sanders RD, Waesberghe JV, Kowark A. Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth* 2018;121:384-97.
15. Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993;78:813-20.
16. Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1992;75:940-6.
17. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkila H, Perttila J, Salmenpera M, Valtonen M, Aantaa R, Kallio A. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997;86:331-45.
18. Soliman R, Zohry G. The myocardial protective effect of dexmedetomidine in high-risk patients undergoing aortic vascular surgery. *Ann Card Anaesth* 2016;19:606-13.

19. Gorges M, Whyte SD, Sanatani S, Dawes J, Montgomery CJ, Ansermino JM. Changes in QTc associated with a rapid bolus dose of dexmedetomidine in patients receiving TIVA: a retrospective study. *Paediatr Anaesth* 2015;25:1287-93.
20. Cheng H, Li Z, Young N, Boyd D, Atkins Z, Ji F, Liu H. The Effect of Dexmedetomidine on Outcomes of Cardiac Surgery in Elderly Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30:1502-8.
21. Peng K, Ji FH, Liu HY, Zhang J, Chen QC, Jiang YH. Effects of Perioperative Dexmedetomidine on Postoperative Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther* 2019;41:138-54.e4.
22. Wang G, Niu J, Li Z, Lv H, Cai H. The efficacy and safety of dexmedetomidine in cardiac surgery patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0202620.
23. Morelli A, Sanfilippo F, Arnemann P, Hessler M, Kampmeier TG, D'Egidio A, Orecchioni A, Santonocito C, Frati G, Greco E, Westphal M, Rehberg SW, Ertmer C. The Effect of Propofol and Dexmedetomidine Sedation on Norepinephrine Requirements in Septic Shock Patients: A Crossover Trial. *Crit Care Med* 2019;47:e89-e95.
24. Chen K, Lu Z, Xin YC, Cai Y, Chen Y, Pan SM. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD010269.
25. Demiri M, Antunes T, Fletcher D, Martinez V. Perioperative adverse events attributed to α 2-adrenoceptor agonists in patients not at risk of cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2019;123:795-807.
26. Zhang J, Yu Y, Miao S, Liu L, Gan S, Kang X, Zhu S. Effects of peri-operative intravenous administration of dexmedetomidine on emergence agitation after general anesthesia in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:2853-64.

27. Xu L, Hu Z, Shen J, McQuillan PM. Does dexmedetomidine have a cardiac protective effect during non-cardiac surgery? A randomised controlled trial. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014;41:879-83.
28. Guler L, Bozkirli F, Bedirli N, Unal Y, Guler A, Oztas Y, Balta S, Cakar M, Demirkol S, Arslan Z, Unlu M. Comparison of the Effects of Dexmedetomidine vs. Ketamine in Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury in Rats - Preliminary Study. *Adv Clin Exp Med* 2014;23:683-9.
29. Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, Sands LP, Leung JM. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015;115:418-26.
30. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, Bin Kadiman S, McArthur CJ, Murray L, Reade MC, Seppelt IM, Takala J, Wise MP, Webb SA. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2019;380:2506-17.
31. Xu F, Wang Q, Chen S, Ao H, Ma J. The association between intraoperative dexmedetomidine and 1year morbidity and mortality after cardiac surgery: A propensity matched analysis of over 1400 patients. *J Clin Anesth* 2018;50:70-5.
32. Myles PS, Hunt JO, Holdgaard HO, McRae R, Buckland MR, Moloney J, Hall J, Bujor MA, Esmore DS, Davis BB, Morgan DJ. Clonidine and cardiac surgery: haemodynamic and metabolic effects, myocardial ischaemia and recovery. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:137-47.
33. Jeroen van Norden MD, Claudia D Spies MD, Friedrich Borchers MD, Mandy Mertens MD, Johannes Kurth MD, Johanna Heidgen MD, Pohrt A, Anika PK Müller MD. The effect of peri-operative dexmedetomidine on postoperative delirium incidence in cardiac and non-cardiac surgical patients: a randomised double-blinded, placebocontrolled trial. *Anaesthesia* 2021 in press.
34. Müller A, Weiß B, Spies CD, S3-Leitliniengruppe. ["Symptomatic Treatment of Delirium, Anxiety and Stress, and Protocol Based Analgesia, Sedation and Management of Sleep in Intensive Care Patients"]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2015;50:698-703.

35. Jin S, Zhou X. Influence of dexmedetomidine on cardiac complications in non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharm* 2017;39:629-40.
36. Li X, Yang J, Nie XL, Zhang Y, Li XY, Li LH, Wang DX, Ma D. Impact of dexmedetomidine on the incidence of delirium in elderly patients after cardiac surgery: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2017;12:e0170757.
37. Gong Z, Ma L, Zhong YL, Li J, Lv J, Xie YB. Myocardial protective effects of dexmedetomidine in patients undergoing cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review. *Exp Ther Med* 2017;13:2355-61.
38. Song J, Ji Q, Sun Q, Gao T, Liu K, Li L. The Opioid-sparing Effect of Intraoperative Dexmedetomidine Infusion After Craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2016;28:14-20.
39. Naik BI, Nemergut EC, Kazemi A, Fernández L, Cederholm SK, McMurry TL, Durieux ME. The Effect of Dexmedetomidine on Postoperative Opioid Consumption and Pain After Major Spine Surgery. *Anesth Analg* 2016;122:1646-53.
40. Singh PM, Panwar R, Borle A, Mulier JP, Sinha A, Goudra B. Perioperative analgesic profile of dexmedetomidine infusions in morbidly obese undergoing bariatric surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13:1434-46.
41. Janatmakan F, Nesioonpour S, Javaherforoosh Zadeh F, Teimouri A, Vaziri M. Comparing the Effect of Clonidine and Dexmedetomidine on Intraoperative Bleeding in Spine Surgery. *Anesth Pain Med* 2019;9:e83967.
42. Jo YY, Kim JY, Lee JY, Choi CH, Chang YJ, Kwak HJ. The effect of intraoperative dexmedetomidine on acute kidney injury after pediatric congenital heart surgery: A prospective randomized trial. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7480.
43. Wu S, Yao H, Cheng N, Guo N, Chen J, Ge M, Cai J. Determining whether dexmedetomidine provides a reno-protective effect in patients receiving laparoscopic radical prostatectomy: a pilot study. *Int Urol Nephrol* 2019;51:1553-61.

44. Fayed NA, Sayed EI, Saleh SM, Ehsan NA, Elfert AY. Effect of dexmedetomidine on hepatic ischemia-reperfusion injury in the setting of adult living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2016;30:470-82.

45. Wu M, Liang Y, Dai Z, Wang S. Perioperative dexmedetomidine reduces delirium after cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 2018;50:33-42.

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sören Heidgen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Beeinflusst die intraoperative Gabe von Dexmedetomidin im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe die Hämodynamik bei kardio- und abdominalchirurgischen Eingriffen an älteren Patienten?

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

12. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13. Danksagung

In allererster Linie möchte ich meiner Ehefrau, Johanna Heidgen, für die entgegengebrachte Geduld danken. Sie hatte immer stets ein offenes Ohr für meine Fragen und war mir eine sehr hilfreiche Stütze. Einen großen Dank an meine Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Spies und meine Betreuerin Dr. med. Anika Müller, ohne die ich erst gar nicht zu dieser Arbeit gekommen wäre. Weiterhin möchte ich Anne Pohrt für die geduldige Begleitung bei statistischen Fragen danken.