

# Remifentanil in der Neuroanästhesie – eine multizentrische Anwendungsbeobachtung

*Remifentanil in neuroanaesthesia - a multi-centre survey*

Ch. Thees<sup>1</sup>, Ch. Frenkel<sup>2</sup> und A. Hoeffl<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Spezielle Intensivmedizin der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. A. Hoeffl)

<sup>2</sup> Klinik für Anästhesiologie, Städtisches Klinikum Lüneburg (Chefarzt: PD Dr. C. Frenkel)

**Zusammenfassung:** Ein modernes „Fast-Track“-Konzept in der Neuroanästhesie erfordert neben intraoperativer hämodynamischer Stabilität und dem Erhalt der zerebralen Durchblutungsregulation eine kurze Aufwachzeit ohne Atemdepression. Diesen Anforderungen scheint besonders das ultrakurzwirksame Opioid Remifentanil gerecht zu werden. Wir untersuchten daher unter klinischen Routinebedingungen die Qualität von remifentanilsupplementierten Neuroanästhesien.

Die Narkosen von 938 neurochirurgischen Patienten (ASA I - IV) wurden mittels eines Fragebogens analysiert. Neben demographischen Daten wurden Remifentanildosierung und Hämodynamik zu festgelegten OP-Zeitpunkten, interventionelle Maßnahmen zur Kreislaufstabilisierung und unerwünschte Arzneimittelwirkungen erfaßt sowie Vigilanz und Spontanatmung in der Aufwachphase.

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit  $0,49 \pm 0,35$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (MW  $\pm$  SD) Remifentanil, die intraoperative Aufrechterhaltung mit  $0,23 \pm 0,14$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Zusätzliche Boli wurden intraoperativ in 229 Fällen (24,4%) erforderlich, i.d.R. wegen einer Änderung der operativen Gegebenheiten oder eines Blutdruckanstieges. Nach Ende der Remifentanil-Infusion ( $3,4 \pm 2,1$  h) setzte die Spontanatmung nach  $7,5 \pm 5,3$  Minuten ein, kontaktierbar waren die Patienten nach  $10 \pm 7,4$  Minuten und orientiert nach  $15,4 \pm 12,3$  Minuten. 81,9% der Patienten wurden im OP extubiert. Bei 10 Patienten (=1,1%) traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Blutdruckabfall, Bradykardie) auf, von denen keine als „schwerwiegend“ klassifiziert wurde. Die gute Steuerbarkeit, stabile intraoperative Hämodynamik und das günstige Aufwachprofil in unserer klinischen Untersuchung lassen Remifentanil für neurochirurgische Eingriffe, bei denen eine frühe Extubation angestrebt wird, als besonders geeignet erscheinen.

## Einleitung

Die Einführung neuer mikrochirurgischer Operationstechniken konnte die Gewebetraumatisierung bei neurochirurgischen Eingriffen erheblich reduzieren. Die Notwendigkeit einer postoperativen Nachbeatmung

der Patienten aus operativ-neurochirurgischer Indikation ist damit bei einem Großteil der Patienten nicht mehr gegeben. Die Inzidenz revisionspflichtiger intrakranieller Hämatomate liegt nach Kraniotomien bei 1 - 2% (4, 18). Neurologische Herdsymptomaten oder progrediente Vigilanzminderungen können frühzeitig entscheidende Hinweise auf derartige chirurgische Komplikationen liefern (21). Nach problemlos verlaufenen Operationen wird daher eine möglichst frühe neurologische Beurteilbarkeit der Patienten angestrebt (5, 13, 21). Diagnostische und therapeutische Interventionen können so in die Wege geleitet werden, bevor eine gravierende Bedrohung für den Patienten eingetreten ist.

Mit dem Anstreben einer schnellen Aufwachphase mit frühzeitiger postoperativer Extubation im Sinne einer „Fast-Track-Anästhesie“ haben sich die Anforderungen an das pharmakokinetische und -dynamische Wirkprofil der zur Anästhesie eingesetzten Substanzen verändert. Eine sehr kurze Eliminations-Halbwertszeit, gute Steuerbarkeit und fehlende Kumulation (6, 9) lassen das neue esterasemetabolisierte Opioid Remifentanil für ein derartiges Neuroanästhesieregime prädestiniert erscheinen.

Verschiedene experimentelle und klinische Studien (1, 3, 20) zeigen auf, daß Remifentanil für die Neuroanästhesie grundsätzlich geeignet ist. In der vorliegenden multizentrischen Studie sollte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Remifentanil an einem großen neurochirurgischen Patientenkollektiv unter den Bedingungen der täglichen klinischen Praxis untersucht werden.

## Methodik

Die Untersuchung wurde im Rahmen einer multizentrischen, strukturierten Phase-III-Studie in 53 Kliniken an insgesamt 938 Patienten durchgeführt, die sich neurochirurgischen Eingriffen unterziehen mußten. Diese Eingriffe umfaßten sowohl extra- als auch intrakranielle Interventionen. Hinsichtlich Prämedikation und Narkoseführung (TIVA oder balancierte Anästhesie) wurden außer der Verwendung von Remifentanil als intraoperativem Analgetikum keine Vorgaben gemacht. Die Narkosesteuerung erfolgte ohne zusätz-

## Klinische Anästhesie

liches elektrophysiologisches Monitoring nach den üblichen, rein klinischen Zielkriterien z.B. chirurgische Toleranz, hämodynamische und vegetative Stabilität. Anonymisiert wurden demographische Daten, wie Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht der Patienten, erfaßt. Weiterhin wurden Art und Dosierung der zur Prämedikation am Vorabend und am Morgen der Operation sowie der zur Narkoseeinleitung applizierten Substanzen protokolliert. Blutdruck und Herzfrequenz der Patienten wurden zu 13 festgelegten Zeitpunkten gleichzeitig mit der jeweils applizierten Remifentanildosierung zwischen Beginn der Anästhesie und der Extubation aufgezeichnet. Waren zusätzliche Remifentanil-Bolusdosierungen erforderlich, wurden Zeitpunkt, Dosierung und Grund der Zusatzapplikation festgehalten.

Darüber hinaus wurden gegebenenfalls erforderliche Maßnahmen zur Kreislaufstabilisierung (medikamentöse Intervention und/oder Volumensubstitution) und der intraoperative Blutverlust erfaßt. Mittels eines separaten Berichtsbogens wurden unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen im Zusammenhang mit der Remifentanilapplikation protokolliert und bewertet. Als „schwerwiegend“ wurden solche Nebenwirkungen definiert, die lebensbedrohlich waren, zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt führten oder zu dauernden oder schweren Behinderungen.

Zur Beurteilung von Neurologie und Vigilanz während der Aufwachphase wurden die Zeitintervalle vom Ende der Remifentanil-Dauerinfusion bis zum Einsetzen der Spontanatmung erfaßt, wann die Patienten kontaktfähig bzw. orientiert waren und schließlich der Zeitpunkt der Extubation bzw. der Verlegung auf eine (Intensiv-)Station. Im Anschluß wurden Art und Dauer der postoperativen Analgesie festgehalten. Schließlich wurde die Qualität der Anästhesie von Anästhesisten (Analgesie und Aufwachphase), Operateuren (Operationsbedingungen) und Patienten (Empfinden der Narkose) nach den Kriterien „sehr gut“, „gut“, „befriedigend“ oder „unbefriedigend“ subjektiv beurteilt.

## Ergebnisse

Die Anästhesieverläufe von 938 Patienten wurden erfaßt. Bei 486 Patienten (51,8%) wurden intrakranielle Eingriffe durchgeführt, 452 Patienten (48,2%) wurden im Bereich der Wirbelsäule operiert. Aufstellungen der Patientendaten und der einzelnen Operationsdiagnosen sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt. Zur Prämedikation erhielten die Patienten überwiegend Benzodiazepine (48,5% Midazolam, 30% Dikaliumchlorazepat), lediglich 4 % wurden präoperativ zusätzlich analgetisch behandelt. Bei 24,4% der Patienten wurde eine balancierte Anästhesie durchgeführt (Isofluran, Desfluran oder Sevofluran); zur totalen intravenösen Anästhesie wurde Propofol eingesetzt.

Die durchschnittliche, zur Narkoseeinleitung gewählte Dosierung von Remifentanil betrug  $0,49 \pm 0,35$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (MW  $\pm$  SD). Diese wurde über  $8 \pm 11$

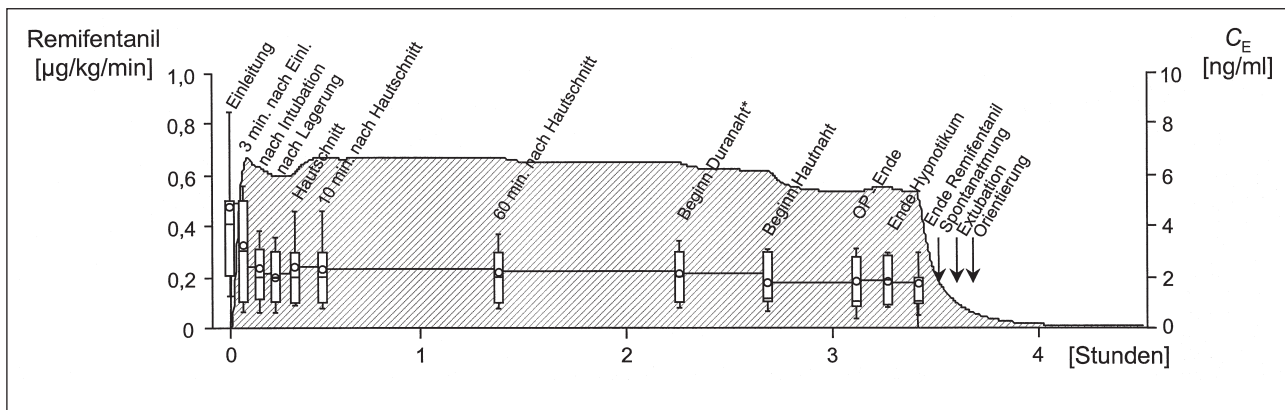
**Tabelle 1:** Demographische Daten der 938 neurochirurgischen Patienten: Geschlecht, Alter, Gewicht, ASA-Klassifikation und relevante Vorerkrankungen

Demographische Daten		
Patientendaten		
<b>Patientenzahl</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Gesamt	938	100
Männlich	522	55,7
Weiblich	416	44,3
<b>Alter</b>	<b>Jahre (MW <math>\pm</math> SD)</b>	
Gesamt	51,4 $\pm$ 15,3	
Männlich	50 $\pm$ 15	
Weiblich	53,2 $\pm$ 15,5	
<b>Körpergewicht</b>	<b>kg (MW <math>\pm</math> SD)</b>	
Gesamt	76,3 $\pm$ 16,9	
Männlich	81,9 $\pm$ 16,1	
Weiblich	69,2 $\pm$ 15,3	
<b>ASA-Klassifikation</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
ASA - I	233	24,8
ASA - II	464	49,5
ASA - III	224	23,9
ASA - IV	17	1,8
<b>Vorerkrankungen</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Arterielle Hypertonie	215	22,9
Koronare Herzkrankheit	58	6,2
Herzrhythmusstörungen	66	7
Allergien	141	15

**Tabelle 2:** Indikation und Art des elektiven Eingriffs bei 938 mit Remifentanil durchgeführten Neuroanästhesien.

Indikation und Art des Eingriffs		
Indikation	n	%
<b>Intrakranielle Eingriffe</b>	<b>486</b>	<b>51,8</b>
intrakranieller Tumor	335	35,7
Gefäßmißbildung	43	4,6
Hydrocephalus	40	4,3
Epilepsie	5	0,5
Andere	63	6,7
<b>Wirbelsäuleneingriffe</b>	<b>452</b>	<b>48,2</b>
spinaler Tumor	30	3,2
Diskusprolaps	275	29,3
Spinalkanalstenose	80	8,5
spinales Trauma	15	1,6
Andere	52	5,5

Minuten beibehalten. Nach Abschluß der Einleitungsphase wurde die Dosierung zur Aufrechterhaltung der Anästhesie auf  $0,23 \pm 0,14$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  reduziert und betrug nach der Hautnaht bei Beendigung der Remifentanilinfusion  $0,18 \pm 0,12$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (Abb. 1).



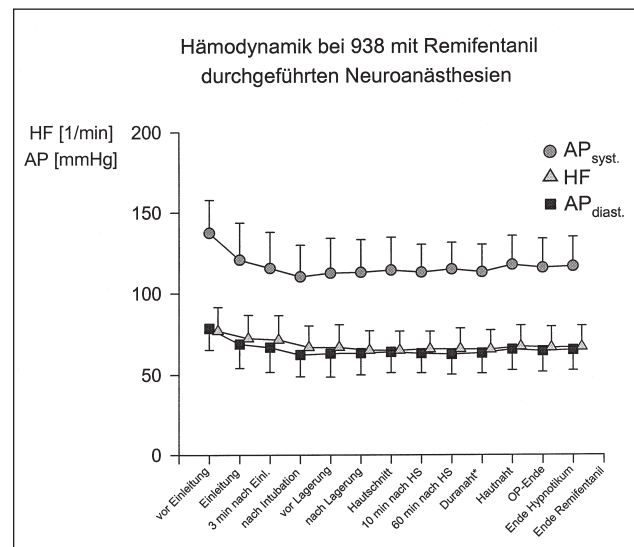
**Abbildung 1:** An definierten Zeitpunkten erfaßte durchschnittliche Remifentanyl-Dosierung ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) bei 938 neurochirurgischen Eingriffen. Boxplots mit 1. und 3. Quartil, Median, Mittelwert (Punkte) und Standardabweichung. \*: Duranaht bei 51,8% intrakraniellen Eingriffen. Grau unterlegt die anhand der pharmakokinetischen Daten von *Minto* et al. (17) aus den mittleren Remifentanyl-Dosierungen berechnete Remifentanyl-Konzentration im Effekt-Kompartiment ( $C_E$ ). Dargestellt ist der Anästhesieverlauf für einen Durchschnittspatienten (nach den gewonnenen demographischen Daten: 51 Jahre, 76,3 kg).

Intraoperativ wurden bei 24,4% der Patienten zusätzliche Boli appliziert. Die Gesamtdosis der zusätzlichen intraoperativen Remifentanylapplikationen betrug pro Patient  $1,25 \pm 0,97 \mu\text{g}/\text{kg}$  KG. Anlaß der Bolusapplikation waren ein Anstieg des Blutdrucks (15%), andere vegetative bzw. somatische Reaktionen (3,2%) oder die Prophylaxe vor operativen Stimuli (6,2%).

Vor Einleitung der Anästhesie betrug der arterielle Mitteldruck (MAP) der Patienten  $100 \pm 15 \text{ mmHg}$  und sank nach Narkoseeinleitung auf  $80 \pm 14 \text{ mmHg}$  ab. Intraoperativ schwankte der MAP um durchschnittlich  $5 \pm 6 \text{ mmHg}$  (Abb. 2). Die Herzfrequenz sank nach Einleitung der Narkose von  $77 \pm 15/\text{min}$  auf  $66 \pm 12/\text{min}$  und variierte intraoperativ um durchschnittlich  $4 \pm 3/\text{min}$  (Abb. 2). Bei einem intraoperativen Blutverlust von  $336 \pm 495 \text{ ml}$  war bei 741 Patienten (79%) zur Kreislaufstabilisierung eine zusätzliche Volumensubstitution erforderlich. Medikamentös wurde bei 412 Patienten (43,9%) interveniert: Bei 222 Patienten (23,6%) antihypotensiv, bei 65 Patienten (6,9%) antihypertensiv. 135 Patienten (14,5%) erhielten Antiarrhythmika, davon 126 Patienten Atropin zum Anheben der Herzfrequenz bzw. bereits während der Narkoseeinleitung zur Vermeidung von Hyper-salivation.

Bei insgesamt 10 von 938 Patienten (1,1%) wurde über unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen berichtet (Tab. 3). Bei drei Patienten (0,3%) kam es bei der Einleitung der Anästhesie nach Applikation von Remifentanyl zu einer erschwerten Maskenbeatmung, die von den behandelnden Anästhesisten als Thoraxrigidität gedeutet wurde, in einem Fall kombiniert mit einem Abfall der Herzfrequenz. In sechs Fällen (0,6%) trat eine auf Remifentanyl zurückgeführte Hypotonie auf, die bei drei Patienten mit einer Bradykardie verbunden war. In allen sechs Fällen war Remifentanyl mit Propofol im Rahmen einer TIVA kombiniert. Keines dieser Ereignisse wurde vom Anästhesisten als „schwerwiegend“ eingestuft.

Die durchschnittliche Dauer der Remifentanyl-Infusion betrug bei den 938 Patienten  $3,4 \pm 2,1$



**Abbildung 2:** Herzfrequenz (HF), systolischer ( $AP_{\text{syst.}}$ ) und diastolischer ( $AP_{\text{diast.}}$ ) Blutdruck bei 938 mit Remifentanyl durchgeführten Neuroanästhesien (MW  $\pm$  SD). \*: Duranaht bei 51,8 % intrakraniellen Eingriffen.

**Tabelle 3:** Unerwünschte, vom Anästhesisten auf die Applikation von Remifentanyl zurückgeführte Arzneimittelnebenwirkungen bei 10 von 938 in der Neurochirurgie durchgeführten Anästhesien. Keine der genannten Komplikationen wurde vom Anästhesisten als „schwerwiegend“ eingestuft.

#### Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen durch Remifentanyl bei 10 von 938 Narkosen

Symptom	n	%
Blutdruckabfall	3	0,3
Bradykardie	1	0,1
Thoraxrigidität	2	0,2
Blutdruckabfall + Bradykardie	3	0,3
Thoraxrigidität + Bradykardie	1	0,1

Klinische Anästhesie

Stunden, bei 61% der Patienten lag die Remifentanil-Infusionsdauer zwischen zwei und vier Stunden (Abb. 3). Die Remifentanil-Infusion erfolgte im Mittel  $7,1 \pm 7,3$  Minuten über die Applikation der Hypnotika hinaus. Danach setzte die Spontanatmung durchschnittlich nach  $7,5 \pm 5,3$  Minuten ein, kontaktierbar waren die Patienten nach  $10 \pm 7,4$  Minuten und orientiert nach  $15,4 \pm 12,3$  Minuten (Abb. 4). 768 Patienten (81,9%) konnten noch im OP extubiert werden (74% nach intrakraniellen Eingriffen, 90% nach extrakraniellen Eingriffen). Davon waren die Patienten nach extrakraniellen Eingriffen durchschnittlich  $9,6 \pm 9,6$  Minuten, nach intrakraniellen Eingriffen  $12 \pm 8,4$  Minuten nach Beendigung der Remifentanil-Infusion extubiert (Abb. 4).

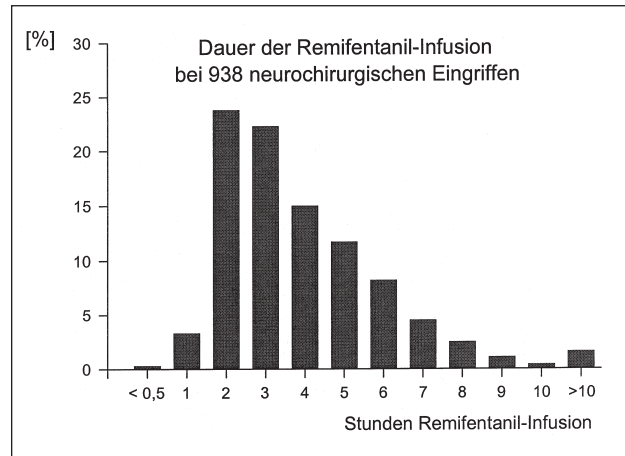


Abbildung 3: Dauer der Remifentanil-Infusion bei 938 neurochirurgischen Eingriffen.

Die postoperative Analgesie wurde bei 70,7% der Patienten mit Piritramid durchgeführt, 26% erhielten Metamizol und 12,4% Diclofenac. In 49,9% der Fälle gaben die behandelnden Anästhesisten an, die postoperative Analgesie bei mit Remifentanil durchgeführten Anästhesien früher als bei ihrem bisherigen Anästhesieregime zu beginnen.

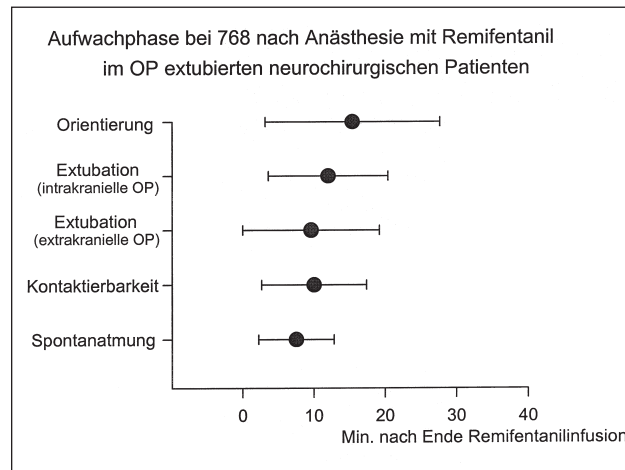


Abbildung 4: Zeitintervalle von Beendigung der Remifentanil-Infusion bis zum Auftreten von Spontanatmung und Kontaktierbarkeit der Patienten im Aufwachraum, bis zur Extubation und schließlich der vollständigen zeitlichen, örtlichen und persönlichen Orientierung (MW ± SD) bei 768 im OP-Bereich extubierten neurochirurgischen Patienten.

Bei der retrospektiven Beurteilung der Anästhesiequalität wurde die Analgesie von 95,6% der Anästhesisten mit „gut“ bis „sehr gut“ bewertet, die Qualität der Aufwachphase von 84% der Anästhesisten mit „gut“ bis „sehr gut“ (Tab. 4). 95,8% der Operateure beurteilten die Operationsbedingungen als „gut“ bis „sehr gut“. Während 84,4% der Patienten die Qualität der Narkose subjektiv als „gut“ bis „sehr gut“ beurteilten, konnten 12,3% wegen einer prolongierten postoperativen Beatmung keine Angaben machen.

Diskussion

Mit der vorliegenden Studie sollte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Remifentanil an einem großen neurochirurgischen Patientenkollektiv unter den Bedingungen der täglichen klinischen Praxis untersucht werden. Bei einer gut steuerbaren Analgesie waren die Patienten intraoperativ hämodynamisch

Tabelle 4: Subjektive Beurteilung der Anästhesiequalität durch Anästhesisten (Qualität der Analgesie und Aufwachphase), Patienten (Empfinden der Narkose) und Operateure (Operationsbedingungen) bei 938 mit Remifentanil durchgeführten Narkosen in der Neurochirurgie.

Subjektive Beurteilung der Anästhesiequalität mit Remifentanil durch Anästhesisten, Operateure und Patienten					
Kriterium (Beurteiler)	sehr gut (%)	gut (%)	befriedigend (%)	unbefriedigend (%)	keine Angabe (%)
Analgesie (Anästhesist)	68,8	26,8	2,6	0,3	1,5
Aufwachphase (Anästhesist)	50,1	33,6	7,2	1,4	7,7
Narkose (Patient)	35,5	48,9	3,1	0,2	12,3
OP-Bedingungen (Operateur)	63,8	32,0	1,6	0,3	2,3



stabil, ohne daß schwerwiegende Komplikationen auftraten. Nach intrakraniellen Eingriffen erfolgte die Extubation durchschnittlich bereits nach 12 Minuten, 15 Minuten postoperativ waren die Patienten allseitig orientiert. Damit war eine wesentliche Voraussetzung eines modernen „Fast-Track“-Konzepts der Neuroanästhesie erfüllt, die Möglichkeit einer frühzeitigen und differenzierten postoperativen neurologischen Untersuchung.

Mit dem neuen  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonist Remifentanil steht ein Analgetikum zur Verfügung, das für die Durchführung einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) in der Neuroanästhesie viele Vorteile aufweist: Remifentanil besitzt einen schnellen Wirkeintritt ( $< 1$  min) und aufgrund eines organunabhängigen Metabolismus über unspezifische Esterasen eine sehr kurze kontextsensitive Halbwertszeit (3 - 4 min) mit Eliminations-Halbwertszeiten zwischen 8 und 20 Minuten (6, 9). Eine Reihe von tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen konnte die grundsätzliche Eignung von Remifentanil für neurochirurgische Eingriffe nachweisen: Der intrakranielle Druck (ICP) wird von Remifentanil nicht direkt beeinflusst, kann jedoch durch die zerebrovaskuläre Reaktion auf eine Reduktion des arteriellen Mitteldrucks wie bei anderen Opioiden (19, 22) gesteigert werden (12, 20). Weder die  $\text{CO}_2$ -Reagibilität des zerebralen Blutflusses (1) noch die Autoregulation der zerebralen Zirkulation (7) sind durch Remifentanil gestört. Erste klinische Studien konnten zeigen, daß auch nach mehrstündigen intrakraniellen Eingriffen mit stabiler intraoperativer Hämodynamik eine frühe Extubation nach einer koordinierten und schmerzfreien Aufwachphase möglich ist (3, 10, 11).

In unserer Untersuchung wurden nach einer Einleitungs-dosierung von durchschnittlich  $0,49 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  intraoperativ im Mittel  $0,23 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Remifentanil appliziert. Damit liegt die Remifentanil-Dosierung deutlich über der von *Gesztes* et al. (8) für die Kombination mit Desfluran bei intrakraniellen Eingriffen empfohlenen Dosierung von  $0,125 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Erfahrungsgemäß liegt allerdings der intraoperative Analgetikabedarf bei spinalen Eingriffen höher als bei intrakraniellen Eingriffen, ebenso bei einer TIVA mit Propofol ohne nennenswerte analgetische Potenz im Vergleich zu einer balancierten Anästhesie mit Desfluran. Intraoperativ schwankte der MAP lediglich um  $5 \pm 6$  mmHg. In ähnlich geringem Umfang variierte die Herzfrequenz intraoperativ um  $4 \pm 3/\text{min}$  nach einem Abfall bei Einleitung der Narkose um durchschnittlich  $11/\text{min}$ .

Maßnahmen zur Stabilisierung der hämodynamischen Verhältnisse waren in erster Linie durch die Operation selbst bedingt. So erfolgte bei einem intraoperativen Blutverlust von  $336 \pm 495$  ml bei 79% der Patienten eine zusätzliche Volumensubstitution. Kreislaufwirksame Substanzen wurden von den behandelnden Anästhesisten in erster Linie prophylaktisch appliziert, insbesondere bei den 39,1% der Patienten mit vorbestehenden Herz-Kreislaufkrankungen, z.B. die Applikation von Atropin zur Narkoseeinleitung. Lediglich bei sieben Patienten wurde über eine uner-

wünschte Beeinflussung der Hämodynamik wie Hypotonie und/oder Bradykardie berichtet, die vom behandelnden Anästhesisten auf die Applikation von Remifentanil zurückgeführt wurde. Mit einer Ausnahme traten diese unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen bei der Kombination von Remifentanil mit Propofol auf. Allerdings wurde keine vom behandelnden Anästhesisten als „schwerwiegend“ bezeichnet. Zusammenfassend kann die intraoperative Hämodynamik während der Anästhesie mit Remifentanil also als stabil bezeichnet werden.

Bei drei Patienten wurde eine erschwerte Maskenbeatmung während der Narkoseeinleitung nach der Applikation von Remifentanil dokumentiert, die als Thoraxrigidität, vergleichbar dem durch Alfentanil auslösbaren Phänomen interpretiert wurde. Auch von diesen Ereignissen wurde keines als „schwerwiegend“ und damit als lebensbedrohlich eingestuft. Die Inzidenz einer Muskelrigidität (0,3% in unserer Studie) scheint somit bei der Anwendung von Remifentanil deutlich niedriger zu liegen als bei Alfentanil, die immerhin mit bis zu 75% (2, 16) beschrieben ist.

In 171 Fällen (18,2%) erfolgte bei vegetativen oder somatischen Reaktionen auf operative Stimuli eine zusätzliche Verabreichung von Remifentanilboli. Trotz dieser Reaktionen (in erster Linie Blutdruckanstiege) wurde die intraoperative Analgesie in 95,6% der Narkosen als „gut“ oder „sehr gut“ bewertet, lediglich in drei Fällen als „unbefriedigend“.

Die durchschnittliche Infusionsdauer von Remifentanil betrug 3,4 Stunden. Bei 24,4% der Patienten wurde eine balancierte Anästhesie durchgeführt, für eine TIVA wurde Propofol eingesetzt. Anschließend konnten 81,9% der Patienten im OP-Bereich nach  $9,6 \pm 9,6$  Minuten (extrakranielle Eingriffe) bzw. nach  $12 \pm 8,4$  Minuten (intrakranielle Eingriffe) extubiert werden. Dies entspricht den von *Blumrich* et al. (3), *Heinze* et al. (11) für eine TIVA mit Propofol/Remifentanil und von *Guy* et al. (10) für eine balancierte Anästhesie mit Isofluran/ $\text{N}_2\text{O}$ /Remifentanil beschriebenen Extubationszeiten. Demnach scheint Remifentanil unabhängig vom verwendeten Hypnotikum auch nach mehrstündigen Eingriffen eine kurze Extubationszeit gewährleisten zu können.

Die kurze Aufwachzeit scheint allerdings nicht ausschließlich in der extrem kurzen Halbwertszeit von Remifentanil begründet zu sein. *Könen-Bergmann* et al. (15) konnten eine supra-additive Interaktion von Remifentanil und Propofol nachweisen. Gemessen am Bispektralindex ist also bei gleicher Narkosetiefe durch eine Steigerung der Remifentanil-Applikation eine überproportionale Reduktion der Propofoldosierung möglich, was zu einer überproportionalen Verkürzung der Aufwachzeit führt. Inwieweit die mögliche Dosisreduktion des Hypnotikums mit der längeren kontextsensitiven Halbwertszeit in der klinischen Praxis zu der kurzen Aufwachzeit beiträgt, bedarf weiterer Klärung, ebenso die Frage, ob dieser Effekt auch mit anderen Anästhetika nachweisbar ist.

Mittelt man die in unserer Untersuchung gewonnenen demographischen Daten, kann anhand des pharmakokinetischen Modells von *Minto* et al. (17) aus den

durchschnittlich verwendeten Remifentanildosierungen für einen "Modellpatienten" die Konzentration von Remifentanil im Effektkompartiment ( $C_E$ ) berechnet werden (Abb. 1). Danach betrug die  $C_E$  drei Minuten nach Beginn der Remifentanil-Infusion 5,6 ng/ml und intraoperativ eine Stunde nach Hautschnitt 6,7 ng/ml. Bei Beendigung der Remifentanil-Zufuhr betrug die  $C_E$  durchschnittlich 5,4 ng/ml, bei Einsetzen der Spontanatmung 1,8 ng/ml, als die Patienten kontaktierbar waren 1,4 ng/ml und bei allseitiger Orientierung 0,8 ng/ml. Bereits 10 Minuten postoperativ lag die  $C_E$  also bei bereits kontaktierbaren Patienten nur noch bei ca. einem Viertel der für den Wundverschluß erforderlichen Konzentration. Anhand der Daten von *Kietzmann et al.* (14) läßt sich für eine Bolusdosierung von Piritramid von 0,1 mg/kg KG eine maximale  $C_E$  von 27,4 ng/ml berechnen, die nach 25,3 Minuten erreicht wird. Dies entspricht nach abdominalen Eingriffen einer  $EC_{50}$ , d.h. einer Effektkonzentration, bei der 80% der Patienten schmerzfrei sind. Folglich sollte eine Bolusdosierung von 0,1 mg/kg KG Piritramid, wie sie in der Mehrzahl der hier erfaßten Narkosen für die postoperative Analgesie durchgeführt wurde, mindestens 20 Minuten vor Beendigung der Remifentanil-Zufuhr erfolgen.

Daß die Patienten durchschnittlich 10 Minuten postoperativ kontaktierbar und 15,4 Minuten nach Beendigung der Remifentanil-Infusion orientiert waren, ermöglichte frühzeitig eine differenzierte postoperative neurologische Untersuchung. Zwar ist eine frühe Extubation auch mit anderen Anästhetika-Kombinationen (bspw. Isofluran/Fentanyl) zu erreichen, die Anwendung von Substanzen längerer Halbwertszeit hat jedoch den entscheidenden Nachteil einer später einsetzenden Orientierung und damit der neurologischen Beurteilbarkeit. Darüber hinaus birgt sie die Gefahr der respiratorischen Insuffizienz in der Aufwachphase mit konsekutivem Anstieg des intrakraniellen Drucks.

Die gute Steuerbarkeit und die in unserer Untersuchung gezeigte stabile intraoperative Hämodynamik sowie das günstige Aufwachprofil lassen Remifentanil für neurochirurgische Eingriffe, bei denen eine frühe Extubation mit früher neurologischer Beurteilbarkeit der Patienten angestrebt wird, als besonders geeignet erscheinen.

Diese Untersuchung wurde mit Unterstützung und in Zusammenarbeit mit der Firma Glaxo Wellcome GmbH & Co., Hamburg, durchgeführt.

**Summary: The aim of a modern fast-track approach for neuroanaesthesia is the early extubation and neurological examination following neurosurgical interventions. Haemodynamic stability, maintenance of the cerebral autoregulation and a fast recovery without respiratory depression should be guaranteed. This seems to be achieved by the new ultra-short acting opioid remifentanil. The intention of this study was to investigate the quality of remifentanil-supplemented anaesthesia in neurosurgery in a large number of patients under conditions of clinical routine.**

**After approval by the ethical committee and informed consent of the neurosurgical patients (ASA I - IV) 938 anaesthesias with remifentanil as analgesic drug were evaluated. Apart from demographic data, remifentanil dosage and haemodynamics at determined timepoints, interventions for haemodynamic stabilisation and negative side effects of remifentanil were recorded as well as vigilance and onset spontaneous ventilation during the recovery phase.**

**In 24.4% of the cases volatile anaesthetics were used, in 75.6% TIVA was performed using propofol. For induction of anaesthesia  $0.49 \pm 0.35 \mu\text{g}^{-1} \text{kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  (mean, SD) remifentanil were administered. Intraoperative analgesia was maintained applying  $0.23 \pm 0.14 \mu\text{g}^{-1} \text{kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ . In 229 cases (24.4%) additional remifentanil boli had been administered, mostly because of changing operative conditions or increasing blood pressure. The duration of the remifentanil-infusion was  $3.4 \pm 2.1 \text{ h}$ . Spontaneous breathing started  $7.5 \pm 5.3 \text{ min}$  following the remifentanil-infusion. The patients could be contacted after  $10 \pm 7.4 \text{ min}$  and were oriented after  $15.4 \pm 12.3 \text{ min}$ . 81.9% of the patients could be extubated in the operating theatre. In 10 cases (= 1.1%) disadvantageous side effects of remifentanil had been documented (hypotension, bradycardia, chest wall rigidity). None of these incidents had been classified "severe".**

**Excellent control of analgesia, stable intraoperative haemodynamics as well as advantageous characteristics of postoperative recovery in our investigation demonstrate the suitability of remifentanil for neurosurgical anaesthesia, especially when an early extubation is desired.**

**Key-words:**  
Narcotics;  
Neurosurgery;  
Anaesthesia.

## Literatur

1. *Baker KZ, Ostapkovich N, Sisti MB, Warner DS, Young WL*: Intact cerebral blood flow reactivity during remifentanil/nitrous oxide anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol* 1997, 9: 134-140
2. *Benthuyzen, JL, Smith T, Sanford TJ, Head N, Dec-Silver H*: Physiology of alfentanil induced rigidity. *Anesthesiology* 1986, 64: 440-446
3. *Blumrich W, Meyer K, Priebe HJ*: Suitability of total intravenous remifentanil/propofol anaesthesia for intracranial surgery. *Br J Anaesth* 1997, 78 (Suppl. 1): 75
4. *Cabantog AM, Bernstein M*: Complications of first craniotomy for intra-axial brain tumour. *Can J Neurol Sci* 1994, 21: 213-218
5. *Crosby G*: Central nervous system dysfunction in the perioperative period. Causes and solutions. *Refresher Courses in Anesthesiol* 1992, 28: 53-68
6. *Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL*: The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993, 79: 881-892
7. *Engelhard K, Möllenberg O, Werner C, Lu H, Kochs E*: The effects of remifentanil/propofol and isoflurane on dyna-

mic cerebrovascular autoregulation in humans. *Anesthesiology* 1998, 89 (Suppl.): A362

8. *Gesztesi Z, Mootz BL, White PF*: The use of remifentanil infusion for hemodynamic control during intracranial surgery. *Anesth Analg* 1999, 89: 1282-1287

9. *Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM, Hermann D*: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg* 1993, 77: 1031-1040

10. *Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, Borel CO, Maktabi M, Ostapkovich N, Kirchner J, Todd MM, Fogarty-Mack P, Yancy V, Sokoll MD, McAllister A, Roland C, Young WL, Warner DS*: Comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space occupying lesions. *Anesthesiology* 1997, 86: 514-524

11. *Heinze I, Fingerhut D, Kaiser M, Thees C, Frenkel C*: TIVA mit Propofol und Remifentanil in der Neurochirurgie: Dosierung, Hämodynamik und Aufwachprofil. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* (Suppl) 1997, 32: S75

12. *Hoffman WE, Cunningham F, James MK, Baughman VL, Albrecht RF*: Effects of remifentanil, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993, 79: 107-113

13. *Jantzen JP, Fischer F*: Stellenwert der totalen intravenösen Anästhesie in der Neurochirurgie. In: Dick W, Eberle B, Gervais H, Heinrichs W, Klein A (Hrsg.): Totale Intravenöse Anästhesie (TIVA), Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie Bd. 44, Springer Verlag Berlin 1993: 147-157

14. *Kietzmann D, Bouillon T, Hamm C, Schwabe K, Schenk H, Gundert-Remy U, Kettler D*: Pharmacodynamic modelling of the analgesic effects of piritramide in postoperative patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997, 41: 888-894

15. *Könen-Bergmann M, Röpcke H, Cuhls M, Hoeft A*: Kombination von Propofol und Remifentanil für einen

Bispektralindex von 50 bei operativer Stimulation. *Anesthesiol Intensivmed* 1999, 40 (Suppl.): S177

16. *McDonnell TE, Bartkowski RR, Williams JJ*: ED50 of alfentanil for induction of anesthesia in unpremedicated young adults. *Anesthesiology* 1984, 60: 136-140

17. *Minto CF, Schnider TW, Egan TD*: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology* 1997, 86: 10-23

18. *Palmer JD, Sparrow OC, Iannotti F*: Postoperative hematomas: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery* 1994, 35: 1061-1065

19. *Sperry RJ, Bailey PL, Reichman MV, Peterson PB, Pace NL*: Fentanyl and sufentanil increase intracranial pressure in head trauma patients. *Anesthesiology* 1992, 77: 416-420

20. *Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL, Jamerson BD*: Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996, 83: 348-353

21. *Warner DS*: Experience with remifentanil in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 1999, 89 (Suppl. 4): 33-39

22. *Werner C, Kochs E, Bause H, Hoffman WE, Schulte am Esch J*: Effects of sufentanil on cerebral hemodynamics and intracranial pressure in patients with brain injury. *Anesthesiology* 1995, 83: 721-726.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Christof Thees*  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
und Spezielle Intensivmedizin der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
Sigmund-Freud-Straße 25  
D-53105 Bonn.

#### Buchbesprechung

#### Anästhesie - 1000 Prüfungsfragen Für die Facharzt- und D.E.A.A.-Prüfung

**Roland Braun, Uli-Rüdiger Jahn und Gerhard Rump**  
**Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 2000**  
**Preis: ca. DM 99,00; ISBN 3-13-125541-2**

Die Weiterbildung zum Facharzt für Anästhesie dauert 5 Jahre. Am Ende dieser Zeit hat der Weiterbildungsassistent ein halbstündiges "kollegiales Gespräch" mit mehr oder weniger stark ausgeprägtem Prüfungscharakter vor der jeweiligen Fachkommission zu absolvieren. Nicht zuletzt auch wegen einer unzureichenden inhaltlichen Vorbereitung ist für nicht wenige Kandidaten dieses Gespräch allerdings eine echte Streßsituation. Das vorliegende Buch möchte helfen, sich darauf optimal vorzubereiten, indem es zumindest im Frage-Antwort-Spiel die Prüfungssituation simuliert. Freilich kann es nicht die oft spannungsgeladene Prüfungssituation selbst simulieren. Das bleibt natürlich, relativiert sich aber. Tatsächlich 1000 relevante Fragen aus allen Teilen des gesamten Fachgebietes sind gestellt - und wohlthuend

knapp, aber präzise beantwortet. Einzelne eingestreute Kasuistiken helfen sehr, komplexe Situationen darzustellen und in deren Beantwortung die Möglichkeit des Kandidaten zum kausalen Denken und Handeln erkennen zu lassen.

Die Fragen sind dem klinischen Alltag entsprechend der unterschiedlichen Zahl aus allen Teilen des Fachgebietes zusammengestellt.

Die beigelegten Hinweise auf weiterführende Literatur berücksichtigen richtigerweise sehr stark die deutschsprachigen Bücher. Bei 1000 Prüfungsfragen kostet das Buch rund 100,00 DM. Das sind 10 Pfennige pro Frage: Wahrhaft gut angelegtes Geld, das sich durch eine glänzend bestandene Prüfung sicher wirkungsvoll rentiert. Mehr Platz für persönliche Notizen wäre allerdings wünschenswert.

Der Verlag wirbt auf der Rückseite des Buches mit der Formulierung: "Wenn Sie diese Fragen beantworten können, kommen Sie durch die Prüfung!". Als Prüfer in einer Fachkommission kann man dazu nur feststellen: recht hat er. Das Buch ist deshalb sehr zu empfehlen.

*J. Radke*