

Anaesthesist 2018 · 67:766–772  
<https://doi.org/10.1007/s00101-018-0472-z>  
 Eingegangen: 21. Februar 2018  
 Überarbeitet: 26. Mai 2018  
 Angenommen: 25. Juni 2018  
 Online publiziert: 21. August 2018  
 © Der/die Autor(en) 2018



M. Weitzel<sup>1</sup> · P. Hammels<sup>2</sup> · C. Schorer<sup>1</sup> · H. Klingler<sup>1</sup> · A. Weyland<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Klinikum Oldenburg AöR, Medizinischer Campus Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, St. Bernhard-Hospital Brake gGmbH, Brake, Deutschland

## Hämodynamisches Wirkungsspektrum von Cafedrin/Theodrenalin bei Anästhesie-assoziiierter Hypotension

### Einleitung

Allgemeinanästhesien haben einen erheblichen Einfluss auf den peripheren Gefäßwiderstand (SVR) und das Herzzeitvolumen [11, 24]. Der arterielle Mitteldruck (MAP) ist eine entscheidende Größe bei der Sicherstellung der Perfusion verschiedener Organe, insbesondere bei Perfusionsdrücken außerhalb der autoregulatorischen Grenzen [13].

In der perioperativen Medizin findet sich allerdings keine allgemein akzeptierte Definition der intraoperativen Hypotonie (IOH) [1]. Walsh et al. zeigten an 33.000 nichttherapeutischen Patienten, dass die Dauer einer IOH (MAP < 55 mm Hg) nicht nur ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung und perioperativen Myokardischämie ist, sondern darüber hinaus auch mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist [25]. Neben der Dauer scheint auch die Ausprägung der IOH mit einer steigenden Mortalität assoziiert zu sein [2].

Cafedrin/Theodrenalin (Caf/Theo) wird häufig zur Therapie der Anästhesie-assoziierten Hypotension eingesetzt. Die Wirkung von Caf/Theo auf die Determinanten des Herz-Kreislauf-Systems ist jedoch nicht ausreichend bekannt. Es scheint aber den komplexen pathophysiologischen Mechanismen der

anästhesiebedingten Hypotension sowohl an der Herzmuskelzelle als auch an den glatten Muskelzellen der Gefäße entgegenzuwirken [5, 6, 14, 17, 20, 21, 23].

Es liegen bislang nur wenige klinische Studien zu den hämodynamischen Effekten von Caf/Theo vor. An Patienten in Allgemein- bzw. Regionalanästhesie konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass mit Caf/Theo eine signifikante Steigerung des MAP innerhalb von 5 Minuten erreicht werden konnte [3, 9, 10, 19]. Ältere Untersuchungen lassen darauf schließen, dass nach Caf/Theo-Gabe eine Steigerung des Herzindex (CI) in erster Linie durch die Steigerung der myokardialen Kontraktilität verursacht wird [15, 16, 18].

Ziel dieser Studie war es, das hämodynamische Wirkungsspektrum von Caf/Theo auf verschiedene Parameter der Vorlast, der Kontraktilität und der Nachlast bei Hypotension nach Induktion einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanyl zu untersuchen.

### Material und Methoden

Patienten, die für einen ausgedehnten viszeralchirurgischen Eingriff vorgesehen und bei denen primär ein erweitertes hämodynamisches Monitoring indiziert war, wurden in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien für diese Studie waren vorherige Operationen im Bereich

der A. femoralis sowie eine positive Anamnese für ein Aortenaneurysma, kardiale Vitien, eine stark reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion (EF < 40 %) oder Zustand nach Pneumektomie.

Als primärer Endpunkt wurde die Änderung des globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDI) definiert. Um eine klinisch relevante Änderung des GEDI von 10 % bei einem Fehler 1. Art in Höhe von 5 % und einer Power von 0,8 detektieren zu können, war eine Anzahl von mindestens 11 Patienten notwendig. Die Messungen erfolgten im Zeitraum von September 2010 bis August 2011.

Im Rahmen der präoperativen anästhesiologischen Visite wurden die Patienten über die Studie mündlich und schriftlich informiert und stimmten der freiwilligen Teilnahme an der Prüfung zu.

In die Studie wurden primär 25 volljährige Patienten der ASA-Klassifikationen II–III eingeschlossen. Fünf Patienten wurden aus verschiedenen Gründen nach erfolgter Aufklärung vor Beginn der hämodynamischen Messungen von der Studie ausgeschlossen (Abb. 1). Sofern die Patienten ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Rezeptoren-Blocker als Dauermedikation erhielten, wurden diese am Operationstag pausiert. Am Morgen vor der Operation erhielten die Patienten 1,25 mg Lorazepam, 100 mg Diclofenac retard und ca. 30 Minuten vor Narkoseinduktion 10 mg/5 mg Oxycodon/Naloxon.

M. Weitzel und P. Hammels teilen sich die Erstautorenschaft.

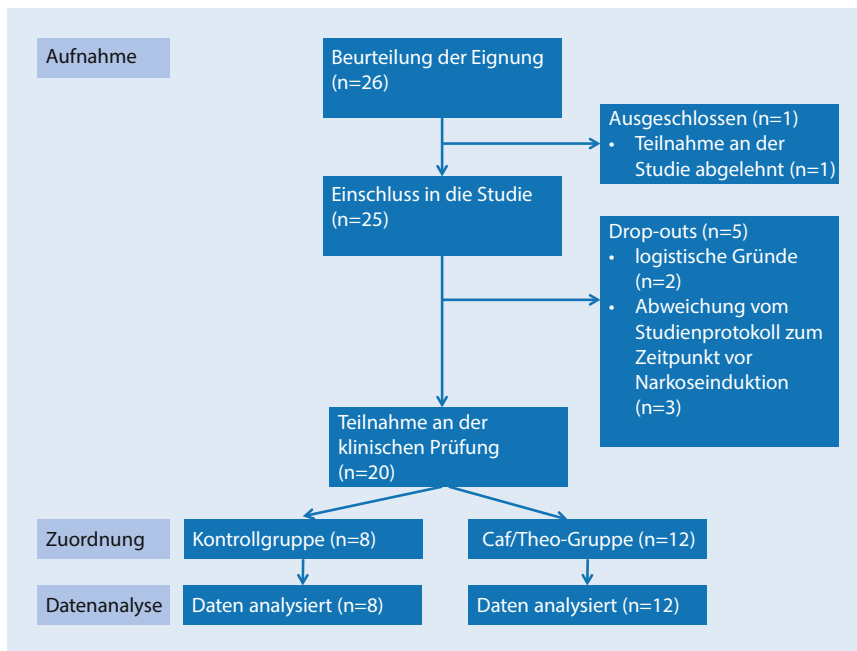


Abb. 1 ▲ Modifiziertes CONSORT („Consolidated Standards of Reporting Trials“)-Flussdiagramm

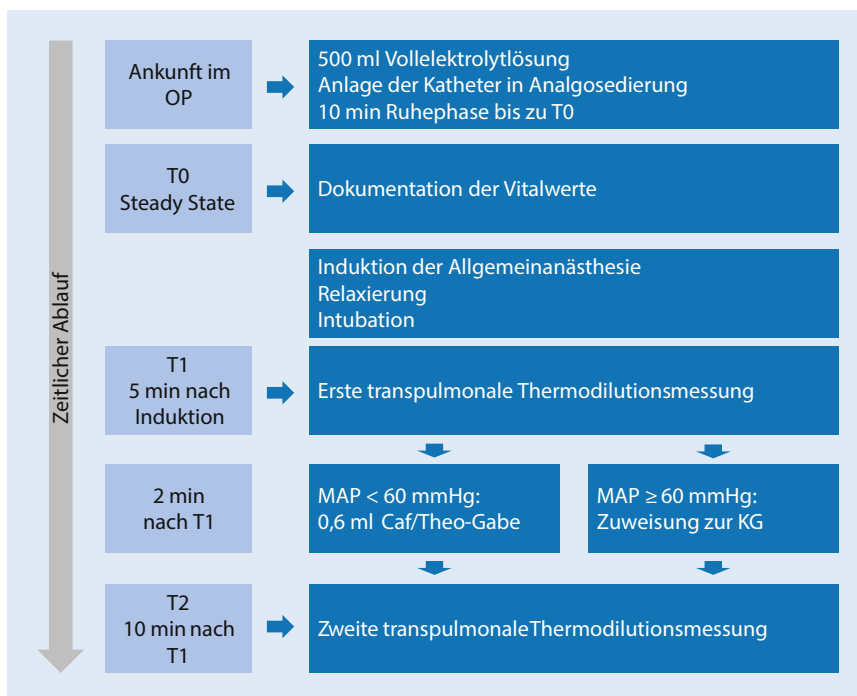


Abb. 2 ▲ Studienablauf. MAP mittlerer arterieller Blutdruck, Caf/Theo-Gabe Cafedrin/Theodrenalin-Gabe, KG Kontrollgruppe

Nach Ankunft im Einleitungsraum im Operationsbereich wurden die Standardmaßnahmen zur Vorbereitung einer Allgemeinanästhesie durchgeführt. Das nichtinvasive Monitoring zur Überwachung der Vitalparameter wurde angebracht und ein venöser Zugang gelegt.

Alle Studienteilnehmer erhielten vor Induktion 500 ml einer balancierten Vollelektrolytlösung. Die Anlage eines ZVK und des PiCCO-Katheters zur invasiven Überwachung erfolgte vor Narkoseinduktion nach Klinikstandard.

Zur Induktion der Narkose erhielten die Patienten 0,35 µg/kgKG und min Remifentanyl über 120 s, gefolgt von Propofol 2 mg/kgKG über 30 s sowie Rocuronium 0,6 mg/kgKG. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie wurden während des Untersuchungszeitraums 0,2 µg/kgKG und min Remifentanyl sowie 5 mg/kgKG und h Propofol infundiert.

Trat nach der Induktion eine Hypotension (MAP < 60 mm Hg bzw. SAP < 80 mm Hg) auf, erhielten die Patienten 60 mg/3 mg Caf/Theo. Dementsprechend wurden die Patienten nach der Narkoseinduktion in 2 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 bildeten die Patienten, die aufgrund einer Anästhesie-assoziierten Hypotension nach Induktion Caf/Theo benötigten (Caf/Theo-G).

In die Kontrollgruppe (KG) wurden die Patienten zusammengefasst, bei denen keine Anästhesie-assoziierte Hypotension nach Induktion auftrat und keine Caf/Theo-Gabe erfolgte (KG). Obwohl diese Patientengruppe definitionsgemäß keinen ausgeprägten Abfall des MAP aufwies, wurden, dem Protokoll folgend, auch bei diesen Patienten zu identischen Zeitpunkten wie in der Caf/Theo-G Messungen der Hämodynamik durchgeführt (Abb. 2).

Die Basisvitalparameter wurden mittels eines S5-Monitoring-Systems (Fa. GE/Datex Omeda, Boston, MA, USA) erhoben. Das EKG, inklusive einer automatisierten ST-Strecken-Analyse, wurde kontinuierlich abgeleitet, die Sauerstoffsättigung wurde pulsoxymetrisch ermittelt, und das endtidale CO<sub>2</sub> mittels Kapnometrie überwacht. Mithilfe eines PiCCO-Monitors (Fa. PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland) und einer 2-maligen transpulmonalen Thermodilution unter Verwendung von 15 ml eisgekühlter 0,9%iger NaCl-Lösung wurden 5 Minuten nach Induktion (T1) sowie 10 Minuten nach Caf/Theo-Gabe bzw. nach T1 (T2) der CI, der GEDI, die maximale arterielle Druckanstiegsgeschwindigkeit (dPmx), die globale Ejektionsfraktion (GEF) und der SVRI bestimmt. Zu diesen Zeitpunkten wurden auch die Herzfrequenz (HF), der MAP und der zentrale Venendruck (ZVD) erfasst.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm MedCalc® (Fa. MedCalc Software, Mariakerke, Belgien).

Normalverteilte Daten wurden mit dem gepaarten *t*-Test und nicht normalverteilte Daten mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben untersucht. Die Normalverteilung wurde mit dem D'Agostino-Pearson-Test auf Normalverteilung überprüft.

## Ergebnisse

Zwanzig Patienten (Mittelwert [MW] Alter: 60,0 Jahre) haben an der Studie teilgenommen. Davon wurden 12 Patienten (MW Alter: 62,9 Jahre) der Caf/Theo-G und 8 Patienten (MW Alter: 55,6 Jahre) der KG zugewiesen. Die Patientencharakteristika sind in der **Tab. 1** dargestellt.

Alle dargestellten Messwerte waren nach D'Agostino-Pearson-Test normalverteilt.

Die HF nahm in der KG bis zum Zeitpunkt T2 signifikant ab (**Tab. 2**). In der Caf/Theo-G hingegen kam es zu keiner signifikanten HF-Änderung.

Definitionsgemäß lag der MAP in der KG 5 min nach Narkoseinduktion im Mittel über 60 mm Hg (T1: 79 mm Hg) und fiel bis zu T2 signifikant um 16,6% ab (T2: 66 mm Hg,  $p < 0,05$ ; **Tab. 2**).

In der Caf/Theo-G stieg der MAP um 60% und zeigte damit eine gegenläufige Entwicklung (T1 vs. T2: 48 vs. 77 mm Hg,  $p < 0,0001$ ; **Tab. 2**).

Der CI stieg um 17,4% in der Caf/Theo-G an (T2 vs. T1: 2,7 vs. 2,31 l/min pro m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ; **Tab. 2**). In der KG lag der CI zu T2 bei 2,41 l/min pro m<sup>2</sup> (**Tab. 2**) und damit um 14,3% niedriger als zu T1 ( $p < 0,01$ ). Beim Vergleich zwischen den Gruppen zeigt sich, dass zum Zeitpunkt T1 der CI in der Caf/Theo-G niedriger war als in der KG (KG vs. Caf/Theo-G: 2,3 vs. 2,8 l/min pro m<sup>2</sup>).

Der GEDI nahm nach 60 mg/3 mg Caf/Theo um 9% zu (Caf/Theo-G: T2 vs. T1: 656 vs. 600 ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ; **Tab. 2**). Gleichzeitig konnte eine Steigerung der dPmx um 31% (**Tab. 2**) beobachtet werden. In der Caf/Theo-G führten 60 mg/3 mg Caf/Theo nach 10 Minuten zu einer signifikanten Er-

Anaesthesist 2018 · 67:766–772 <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0472-z>  
© Der/die Autor(en) 2018

M. Weitzel · P. Hammels · C. Schorer · H. Klingler · A. Weyland

## Hämodynamisches Wirkungsspektrum von Cafedrin/Theodrenalin bei Anästhesie-assoziiierter Hypotension

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Die Datenlage zu den hämodynamischen Effekten der zur Behandlung von Hypotension eingesetzten Wirkstoffkombination Cafedrin/Theodrenalin (Caf/Theo) ist ungenügend und teilweise widersprüchlich.

**Methoden.** Diese prospektive Observationsstudie an 20 Patienten, die sich einem großen viszeralchirurgischen Eingriff unterzogen, untersuchte nach Induktion einer TIVA mit Propofol und Remifentanyl die hämodynamischen Effekte von Caf/Theo bei Anästhesie-assoziiierter Hypotension (mittlerer arterieller Druck [MAP] <60 mm Hg,  $n = 12$ ) mittels der transpulmonalen Thermodilutionsmethode (PiCCO<sup>2</sup>-Monitor).

**Ergebnisse.** Zehn Minuten nach Caf/Theo-Gabe zeigte sich eine Zunahme des MAP um 60%. Die Steigerung des MAP resultierte aus der gleichzeitigen Veränderung verschiedener kardiovaskulärer Determinanten. So

konnte sowohl eine Zunahme des peripheren Gefäßwiderstands (SVRI +42%) als auch des Herzindex (CI +17%) nachgewiesen werden; letztere resultierte aus einer Steigerung des globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDI +9%) und der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit in der Aorta (dPmx +31%) während die globale Ejektionsfraktion (GEF) unverändert blieb. **Schlussfolgerung.** Cafedrin/Theodrenalin steigert bei Hypotension nach Induktion einer TIVA effektiv den Blutdruck durch kombinierte Effekte auf Vorlast, Kontraktilität und Nachlast, wobei die Effizienz des kardiovaskulären Systems erhalten bleibt.

### Schlüsselwörter

Hypotension · Totale intravenöse Anästhesie (TIVA) · Cafedrin · Theodrenalin · Peripherer Gefäßwiderstand

## Hemodynamic effects of cafedrine/theodrenaline on anesthesia-induced hypotension

### Abstract

**Background.** There is insufficient knowledge about the hemodynamic effects of cafedrine/theodrenaline (caf/theo), a commercially available drug combination, to treat hypotension.

**Methods.** This prospective observational study investigated the hemodynamic effects of caf/theo on anesthesia-induced hypotension in 20 patients scheduled for elective major abdominal surgery. After induction of total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol and remifentanyl, a decrease in mean arterial blood pressure (MAP) below 60 mm Hg ( $n = 12$ ) was treated with 60 mg/3 mg caf/theo. The systemic vascular resistance index (SVRI), cardiac index (CI), global end-diastolic index (GEDI), maximum pressure increase in the aorta (dPmx) and global ejection fraction (GEF) were assessed by transpulmonary thermodilution (PiCCO<sup>2</sup>-Monitor).

**Results.** The MAP increased by approximately 60% 10 min after administration of caf/theo. The increase in MAP was a result of the simultaneous effects on various cardiovascular determinants. An increase in peripheral resistance (SVRI +42%) and CI (+17%) could be determined. Data further indicated that the increase in CI was a consequence of an increase in both dPmx (+31%) and GEDI (+9%) but the GEF remained constant.

**Conclusion.** In anesthesia-induced hypotension caf/theo effectively increased the mean arterial blood pressure by combined effects on preload, contractility, and afterload without altering cardiovascular efficiency.

### Keywords

Hypotension · Intravenous anesthesia (TIVA) · Cafedrine · Theodrenaline · Systemic vascular resistance

**Tab. 1** Patientencharakteristika

	<b>Caf/Theo-Gruppe</b> <b>n = 12</b> <b>MW ± SD</b>	<b>Kontrollgruppe</b> <b>n = 8</b> <b>MW ± SD</b>
Alter (Jahre)	62,9 ± 11,9	55,6 ± 14,5
Gewicht (kg)	76,4 ± 19,5	64,6 ± 11,0
	<i>Absolut (Relativ)</i>	<i>Absolut (Relativ)</i>
	n (%)	n (%)
Geschlecht	w: 4 (33) m: 8 (67)	w: 7 (88) m: 1 (13)
Kardiovaskuläre Vormedikation	1 (8) <sup>a</sup>	2 (25) <sup>b</sup>
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	2 (17) <sup>c</sup>	4 (50) <sup>d</sup>

MW ± SD = Mittelwert und Standardabweichung

*Caf/Theo* Cafedrin/Theodrenalin

<sup>a</sup>Amlodipin, Candesartan

<sup>b</sup>Ramipril, Carvedilol; Bisoprolol, Lercanidipin

<sup>c</sup>Arterieller Hypertonus, koronare Herzerkrankung; arterieller Hypertonus

<sup>d</sup>Herzinsuffizienz; arterieller Hypertonus (n = 2); Z. n. Lungenembolie

**Tab. 2** Ergebnisse der hämodynamischen Messungen zum Zeitpunkt T1 (vor Cafedrin/Theodrenalin[Caf/Theo]-Gabe) und T2 (10 min nach Caf/Theo-Gabe bzw. nach T1)

	<b>Caf/Theo-G</b> <b>T1</b>	<b>Caf/Theo-G</b> <b>T2</b>	<b>T1 vs. T2</b>	<b>KG</b> <b>T1</b>	<b>KG</b> <b>T2</b>	<b>T1 vs. T2</b>
HF (min <sup>-1</sup> )	69 ± 17	74 ± 19	n. s.	72 ± 13	60 ± 8	p < 0,01
MAP (mm Hg)	48 ± 7	77 ± 14	p < 0,0001	79 ± 13	66 ± 8	p < 0,05
CI (l/min pro m <sup>2</sup> KOF)	2,3 ± 0,4	2,7 ± 0,5	p < 0,05	2,8 ± 0,7	2,4 ± 0,3	p < 0,01
GEDI (ml/m <sup>2</sup> KOF)	600 ± 151	656 ± 193	p < 0,05	593 ± 150	567 ± 121	n. s.
dPmx (mm Hg/s)	658 ± 119	862 ± 231	p < 0,05	896 ± 305	794 ± 224	n. s.
SVRI (dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> KOF)	1472 ± 248	2096 ± 571	p < 0,01	2072 ± 364	2071 ± 305	n. s.
GEF (%)	24 ± 5	24 ± 5	n. s.	28 ± 7	28 ± 5	n. s.

MW ± SD, gepaarter t-Test, T2 vs. T1

*HF* Herzfrequenz, *MAP* mittlerer arterieller Blutdruck, *CI* Herzindex, *GEDI* globaler enddiastolischer Volumenindex, *dPmx* maximale aortale Druckanstiegsgeschwindigkeit, *SVRI* systemischer vaskulärer Widerstandsindex, *GEF* globale Ejektionsfraktion, *Caf/Theo-G* Cafedrin/Theodrenalin-Gruppe, *KG* Kontrollgruppe

höhung des SVRI. Der SVRI lag zum Zeitpunkt T2 42 % über dem Wert zum Zeitpunkt T1 (Caf/Theo-G: T2 vs. T1: 2096 vs. 1472 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>, p < 0,01; **Tab. 2**). Dagegen änderte sich der SVRI in der KG vom Zeitpunkt T1 bis zum Zeitpunkt T2 nicht signifikant (KG: T2 vs. T1: 2072 vs. 2071 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>, n. s.). Allerdings zeigt der Vergleich zwischen den Gruppen, dass zum Zeitpunkt T1 der SVRI in der Caf/Theo-G niedriger war als in der KG (T1 Caf/Theo-G vs. KG: 1472 vs. 2072 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>).

Die GEF zeigte sich in beiden Gruppen zum Zeitpunkt T2 verglichen zu T1 unverändert (**Tab. 2**).

## Diskussion

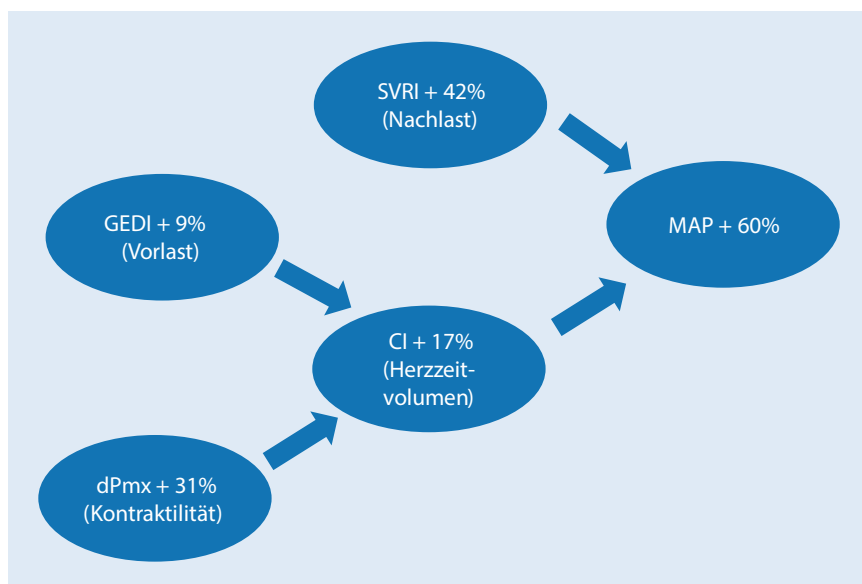
In dieser prospektiven klinischen Observationsstudie wurde der Effekt einer Bolusgabe von Caf/Theo bei Patienten untersucht, die nach Einleitung einer TIVA eine behandlungspflichtige Hypotonie aufwiesen. Hierbei lag der Hauptfokus auf der Frage, welchen Einfluss Caf/Theo auf die verschiedenen hämodynamischen Determinanten der systemischen Zirkulation hat, und welche dieser Effekte letztlich zu einem Anstieg des Blutdrucks nach Caf/Theo-Gabe führen. Die wesentlichsten Ergebnisse dieser Untersuchung sind:

- Cafedrin/Theodrenalin führt bei Hypotonie nach Induktion einer TIVA zu einem deutlichen Anstieg des MAP und verhindert den in einer Kontrollgruppe unter TIVA nachweisbaren Abfall der Herzfrequenz.
- Der Anstieg des MAP nach Caf/Theo-Gabe beruht sowohl auf einem Anstieg des systemischen Gefäßwiderstands als auch auf einer Steigerung des Herzzeitvolumens.
- Die Steigerung des Herzzeitvolumens nach Caf/Theo-Gabe ist mit einer Zunahme des GEDI und mit der Zunahme der dPmx assoziiert.
- Die durch Caf/Theo-Gabe herbeigeführten Veränderungen der kardiovaskulären Determinanten von Vorlast, Nachlast und Kontraktilität finden bei unveränderter GEF statt und weisen auf den Erhalt der Effizienz des kardiovaskulären Systems hin.

## Herzfrequenz

Patienten der Caf/Theo-G wiesen in der vorliegenden Untersuchung eine weitgehend unveränderte, tendenziell leicht erhöhte HF auf, während bei Patienten der KG im vergleichbaren Zeitraum die HF um 14 % abnahm. Bisherige Befunde zum Einfluss von Caf/Theo auf die HF sind inhomogen. Heller et al. werteten retrospektiv 297 Anästhesieprotokolle von Patienten unter Allgemein- und Regionalanästhesien aus und konnten analog zu den Daten dieser Untersuchung einen leichten, klinisch nicht relevanten Anstieg der HF (um 2 ± 10 min<sup>-1</sup>, p = 0,01) nach Caf/Theo-Gabe sehen [10]. In einer älteren Arbeit von Müller et al. zeigte sich unter einer rückenmarknahen Leitungsanästhesie nach Caf/Theo-Gabe auch keine signifikante Änderung der HF [15]. Die HF fiel hingegen bei gesunden Probanden nach Caf/Theo-Gabe ab [18, 20, 22].

Die Wirkung von Caf/Theo auf die HF ist insofern vermutlich kontextabhängig. Im Rahmen einer TIVA mit Remifentanyl/Propofol scheint eine Abnahme der HF nach Induktion der Allgemeinanästhesie verhindert zu werden, ohne jedoch Tachykardien auszulösen.



**Abb. 3** ▲ Zusammenspiel des kardiovaskulären Systems und relative Änderung in der Caf/Theo-Gruppe nach Caf/Theo-Gabe (T1 vs. T2). *CI* Herzindex, *dPmx* maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit in der Aorta, *GEDI* globaler enddiastolischer Volumenindex, *MAP* mittlerer arterieller Blutdruck, *SVRI* systemischer vaskulärer Widerstandsindex

### Mittlerer arterieller Druck

Die Daten dieser Studie zeigen, dass Caf/Theo in einer Dosis von 60 mg/3 mg zu einem effektiven und zeitnahen Anstieg (+60 % nach 10 Minuten) des MAP führt. Auch andere Untersuchungen konnten eine Steigerung des MAP nach Caf/Theo nachweisen [3, 9, 10, 19]. Der MAP-Anstieg bei Hypotension nach Induktion einer TIVA war in dieser Untersuchung ausgeprägter als in vorangegangenen Studien. In 2 retrospektiven Untersuchungen zeigten Heller et al. in Übereinstimmung mit den vorliegenden Daten, dass der MAP nach Caf/Theo-Gabe zunimmt [8, 10]. In der älteren Arbeit wurde der oszillometrisch gemessene systolische und diastolische Blutdruck bei Patienten in Allgemein- oder Regionalanästhesien alle 5 Minuten manuell dokumentiert, und die retrospektive Auswertung zeigte nach einer ersten Caf/Theo-Gabe ( $53 \pm 30$  mg Cafedrin) einen Anstieg des MAP nach 10 Minuten um  $14 \pm 16$  mm Hg ( $25 \pm 29\%$ ,  $p < 0,001$  vs. Baseline) [10]. In einer aktuelleren Untersuchung wurden 353 Anästhesieprotokolle analysiert, in denen nach einem Abfall des MAP um  $\geq 5\%$  von der Baseline Caf/Theo verabreicht wurde. Hier zeigt sich, dass 5 Minuten nach Caf/Theo-

Gabe in einer mittleren Dosierung von  $1,3 \text{ mg} \cdot \text{kgKG}^{-1} / 64 \mu\text{g} \cdot \text{kgKG}^{-1}$  ein MAP-Anstieg von  $11 \pm 16$  mm Hg erreicht werden konnte [8]. In älteren Untersuchungen konnte sowohl an gesunden Probanden als auch an Patienten unter verschiedenen Untersuchungsbedingungen regelhaft eine Zunahme des MAP gezeigt werden [15, 16, 20, 22]. Auch bei Patienten mit Myokardinfarkt ohne Schocksymptomatik konnte der MAP 5 Minuten nach Caf/Theo-Gabe signifikant um 14 mm Hg gesteigert werden [7].

Diese Studie bestätigt insofern bereits bekannte Daten, wobei trotz vergleichsweise geringer Dosierung ein deutlicher Anstieg des MAP beobachtet werden konnte. Dies kann einerseits durch den niedrigen MAP ( $48 \text{ mm Hg} \pm 7$ ) zum Zeitpunkt T1 nach Narkoseinduktion oder auch durch die Pathogenese der Hypotension im Zusammenhang mit der totalen intravenösen Narkoseinduktion bedingt sein.

### Vorlast und Kontraktilität

Der GEDI als Maß für die kardiale Vorlast und der dPmx als Surrogatparameter der myokardialen Kontraktilität zeigten nach Caf/Theo-Gabe einen deutlichen Anstieg und bedingen somit eine

Zunahme des CI. Diese Veränderungen lassen den Schluss zu, dass die Zunahme des CI nach Caf/Theo-Gabe aus einer kombinierten Steigerung des enddiastolischen Volumens und der Kontraktilität der Herzmuskeln resultiert (■ Abb. 3).

In älteren Untersuchungen an gesunden Probanden wurde nach Caf/Theo-Gabe ein Anstieg des Schlagvolumens, der Vorlast und der Kontraktilität beobachtet [4, 20]. Schiefer et al. erhoben bei 15 Gesunden und 9 Patienten den Aorten-Brachialarterien- und Pulmonalarteriendruck und konnten auf die Gabe von 100 mg/5 mg Caf/Theo einen Anstieg des Schlagvolumens um 49 % und des Herzzeitvolumens um 32 % nachweisen. Kongruent zu den vorgestellten Ergebnissen der aktuellen Studie nahm auch die aortale Druckanstiegsgeschwindigkeit als Parameter der ventrikulären Kontraktilität um jeweils ca. 40 % nach Caf/Theo-Gabe zu [18].

Müller et al. erhoben nach Anlage einer rückenmarknahen Leitungsanästhesie in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie über einen Messzeitraum von 15 Minuten CI, SVR und den MAP. Die tendenzielle Zunahme des CI zeigte einen 2-gipfligen Verlauf, den die Autoren mit einer verzögerten Venokonstriktion erklärten [15]; die globale Veränderung des CI war jedoch nicht signifikant. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Patienten bis zum Zeitpunkt der Messungen bereits 1000 ml kristalloide Infusionslösung, gefolgt von einer Dauerinfusion (500 ml/h), erhielten. Im Vergleich zu unserer Untersuchung wurden relativ niedrige Dosen an Caf/Theo verabreicht ( $0,45 \text{ mg/kgKG}$ ), die bei einem Körpergewicht von 80 kg einer Dosierung von  $36 \text{ mg}/1,8 \text{ mg}$  Caf/Theo entsprachen. Dies könnte die geringere Steigung des CI im Vergleich zu unseren Ergebnissen erklären.

Reichelt et al. untersuchten an Patienten nach extrakorporaler Zirkulation die Effekte von Caf/Theo auf die Kontraktilität und konnten eine Zunahme der Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel um 90 % nachweisen [16].

In einer aktuellen In-vitro-Studie an humanem atrialem Myokard konnte belegt werden, dass Caf/Theo die myokardiale Kontraktilität direkt sympathi-

komimetisch über  $\beta_1$ -Adrenorezeptoren und über eine Hemmung der Phosphodiesterase steigert [12].

## Peripherer Widerstand

Zehn Minuten nach Caf/Theo-Gabe konnten wir eine signifikante und klinisch relevante Erhöhung des SVRI (+42%) nachweisen. Wie der Vergleich mit der KG zeigt (die keinerlei Veränderung des SVRI aufwies), handelt es sich hier nicht um einen zeitabhängigen Effekt, der etwa mit dem Verlauf der Anästhesie in Zusammenhang zu bringen ist.

In der oben genannten Publikation von Müller et al. wurden Patienten unter einer ausgedehnten Laparotomie in Kombinationsanästhesie untersucht. Nach Narkoseinduktion und periduraler Gabe von Bupivacain zeigte sich nach Applikation von Caf/Theo eine Zunahme des SVR, der bereits nach 2–3 min ein Maximum erreichte [15]. Heller und Grosser beschreiben in ihrer Untersuchung an Infarktpatienten nach i.v.-Applikation von Caf/Theo, dass der SVR in den ersten 5 min zunächst deutlich ansteigt, dann jedoch abfällt und nach 10 min den Ausgangswert unterschreitet [7]. Untersuchungen von Schieffer et al. zeigten bei 15 Herzgesunden ebenso einen Abfall des SVR um 11 %, bei Patienten mit Mitralstenose hingegen konnte nach Caf/Theo-Gabe eine Zunahme des SVR um 30 % beobachtet werden [18]. In Studien an gesunden Probanden fiel der SVR ab oder blieb unverändert [4, 20, 22].

Ein direkter Vergleich der vorliegenden Untersuchung mit den bisherigen heterogenen Daten zur Reaktion des SVRI ist insofern erschwert, als in unserer Studienplanung der zeitliche Verlauf des SVRI nicht erfasst wurde, sondern 2 Messzeitpunkte definiert wurden. Bei der Planung dieser Studie stützen wir uns auf die Daten von Heller et al., die zeigten, dass 10 Minuten nach Caf/Theo-Gabe der Effekt auf dem MAP am ausgeprägtesten ist [10].

## Stärken und Limitationen dieser Studie

Wir messen dieser Studie eine hohe klinischer Relevanz bei, da die Hypotension nach Narkoseinduktion zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Allgemeinanästhesie zählt.

Die Anwendung der transpulmonalen Thermodilution gilt als klinischer Goldstandard zur Messung des Herzzeitvolumens und ermöglicht die Messung valider Vorlastparameter und steigert somit die Aussagekraft unserer Studie.

Darüber hinaus lassen unsere Daten eine valide Aussage über die Wirkung von Caf/Theo bei Hypotensionen nach Induktion einer TIVA mit Propofol und Remifentanyl zu, da wir davon ausgehen dürfen, dass die Ursache der Hypotension in dieser Untersuchung allein durch die Induktion der TIVA bedingt war und andere Einflussfaktoren der perioperativen Hypotension wie z. B. Blutungen oder lagerungsbedingte Blutdruckveränderungen ausgeschlossen werden können. Auch die eindeutige Definition der Hypotension, das standardisierte Anästhesieinduktionsverfahren, die klar definierten Messzeitpunkte und der feste Algorithmus der Caf/Theo-Gabe bzw. -Dosierung im engen Zusammenhang mit der Induktion der TIVA tragen zu einer hohen internen Validität unserer Untersuchung bei.

Einschränkend auf die Aussagekraft unserer Daten kann sich ausgewirkt haben, dass sich in unserem Patientenkollektiv auch Patienten befanden, die herzwirksame Medikamente eingenommen haben oder relevante kardiovaskuläre Vorerkrankungen aufwiesen, denn unsere Untersuchung lässt es nicht zu, einen etwaigen Einfluss dieser Faktoren auf die Wirkung von Caf/Theo abzuschätzen.

Darüber hinaus nutzten wir zur Einschätzung der Kontraktilität des Myokards – wie im klinischen Alltag üblich – die dPmx zu Beginn der Systole. Sie gilt zwar als Surrogatparameter der Myokardkontraktilität, ist aber mit Einschränkungen verbunden, da sich sowohl Änderungen der Vorlast, der Nachlast als auch der HF in ihrem hämodynamischen Zusammenspiel jeweils auf die

dPmx auswirken. Eine direkte Messung der Druck-Volumen-Kurve im Ventrikel zur Bestimmung valider Kontraktilitätsparameter war aufgrund der Invasivität der Messmethode ethisch nicht vertretbar.

Weiterhin beschreiben unsere Ergebnisse im engeren Sinne das hämodynamische Wirkprofil nur für Hypotensionen durch Induktion einer TIVA. Die Anwendung unserer Ergebnisse auf das hämodynamische Wirkprofil von Caf/Theo bei Hypotension anderer Genese ist somit nur eingeschränkt möglich und limitiert die externe Validität unserer Ergebnisse.

Zudem ist nicht vollständig auszuschließen, dass der Drop-out von 6 Patienten einen Einfluss auf unsere Ergebnisse gehabt haben könnte, zumal bei 3 Patienten vor der Narkoseinduktion vom Studienprotokoll abgewichen wurde.

## Schlussfolgerung

Cafedrin/Theodrenalin erhöht bei Hypotension nach Induktion einer Allgemeinanästhesie effektiv den Blutdruck. Die Zunahme des MAP resultiert sowohl aus einer Erhöhung des SVRI als auch aus einer Zunahme des CI. Diese Zunahme des CI wiederum resultiert aus einer Steigerung des GEDI, als Maß der myokardialen Vorlast, und aus einer Zunahme der dPmx als Surrogatparameter der myokardialen Kontraktilität. Die kombinierten Effekte auf Vorlast, Kontraktilität und Nachlast resultieren in einer unveränderten GEF und zeigen, dass nach Caf/Theo-Gabe die Effizienz des kardiovaskulären Systems erhalten bleibt.

## Korrespondenzadresse

### M. Weitzel

Universitätsklinik für Anästhesiologie,  
Intensivmedizin, Notfallmedizin und  
Schmerztherapie, Klinikum Oldenburg AöR,  
Medizinischer Campus Carl von Ossietzky  
Universität Oldenburg  
Rahel-Straus-Straße 10, 26133 Oldenburg,  
Deutschland  
weitzel.marianne@klinikum-oldenburg.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Weitzel, P. Hammels, C. Schorer, H. Klingler und A. Weyland geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Die Durchführung dieser prospektiven observationalen Studie erfolgte mit Zustimmung der Ethikkommission der Universität Göttingen (Antragsnummer: 5/6/10), im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung). Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Literatur

1. Bijker JB, Van Klei WA, Kappen TH et al (2007) Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology* 107:213–220
2. Bijker JB, Van Klei WA, Vergouwe Y et al (2009) Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 111:1217–1226
3. Clemens KE, Quednau I, Heller AR et al (2010) Impact of cafedrine/theodrenaline (Akrinor(R)) on therapy of maternal hypotension during spinal anesthesia for Cesarean delivery: a retrospective study. *Minerva Ginecol* 62:515–524
4. Fischer F, Weis KH (1965) Experimental circulatory tests and clinical experiences with 2 theophylline derivatives. *Anaesthesist* 14:147–153
5. Galindo-Tovar A, Vargas ML, Kaumann AJ (2010) Function of cardiac beta1- and beta2-adrenoceptors of newborn piglets: role of phosphodiesterases PDE3 and PDE4. *Eur J Pharmacol* 638:99–107
6. He GW, Yang CQ (1996) Inhibition of vasoconstriction by phosphodiesterase III inhibitor milrinone in human conduit arteries used as coronary bypass grafts. *J Cardiovasc Pharmacol* 28:208–214
7. Heller A, Grosser KD (1974) Hemodynamics in patients with myocardial infarct following intravenous administration of Akrinor. *Med Welt* 25:1890–1892
8. Heller AR, Heger J, Gama De Abreu M et al (2015) Cafedrine/theodrenaline in anaesthesia: influencing factors in restoring arterial blood pressure. *Anaesthesist* 64:190–196
9. Heller AR, Heger M, Gama De Abreu M (2010) Akrinor – Gibt es Wirksamkeitsunterschiede bei Allgemein- und Regionalanästhesie? *Anästhesiologie Intensivmed* 51:164
10. Heller AR, Radke J, Koch T (2008) Proof of efficacy and dose-response relationship of Akrinor® in patients during general and regional anaesthesia. *Anästhesiologie Intensivmed* 49:308–317
11. Kazmaier S, Hanekop GG, Buhre W et al (2000) Myocardial consequences of remifentanyl in

patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 84:578–583

12. Kloth B, Pecha S, Moritz E et al (2017) AkrinorTM, a cafedrine/theodrenaline mixture (20:1), increases force of contraction of human atrial myocardium but does not constrict internal mammary artery in vitro. *Front Pharmacol* 8:272
13. Lewis SB, Wong ML, Bannan PE et al (2001) Transcranial Doppler identification of changing autoregulatory thresholds after autoregulatory impairment. *Neurosurgery* 48:369–375
14. Minneman KP, Fox AW, Abel PW (1983) Occupancy of alpha 1-adrenergic receptors and contraction of rat vas deferens. *Mol Pharmacol* 23:359–368
15. Müller H, Brähler A, Börner U et al (1985) Hemodynamic effects following bolus administration of different vasopressive agents for blood pressure stabilization during peridural anesthesia. *Reg Anaesth* 8:43–49
16. Reichelt W, Piepenbrock S, Hempelmann G et al (1980) The effects of Akrinor on the extrathoracic capacitance vessels during extracorporeal circulation and on cardiac haemodynamics of anaesthetized man (author's transl). *Anaesthesist* 29:481–486
17. Sakai K, Yasuda K, Taira N et al (1969) Alpha-adrenergic blocking action of norephedrinetheophylline (NET) observed in the renal vascular response. *Jpn J Pharmacol* 19:194–198
18. Schieffer H, Heinz H, Sternitzke N et al (1971) Effect of Akrinor on the cardiac and circulatory dynamics as well as on pulmonary circulation in patients with and without heart diseases. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 77:948–952
19. Seitz W, Fritz K, Lübke N et al (1985) Therapie hypotensiver Zustände bei rückenmarksnahen Leitungsanästhesien mit Ameziniumsulfat und Akrinor. *Intensivbehandlung* 10:31–36
20. Sternitzke N, Schieffer H, Bette L (1975) Effect of Akrinor on cardiovascular-dynamics before and after blockade of adrenergic beta-receptors by propranolol. *Z Kardiol* 64:419–430
21. Sternitzke N, Schieffer H, Hoffmann W et al (1976) Modification of the cardiovascular-dynamic effect of Akrinor following the blockade of adrenergic beta receptors with propranolol. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 82(Pt 2):1132–1135
22. Sternitzke N, Schieffer H, Rettig G et al (1984) Die Beeinflussung der Herz-Kreislauf-Dynamik durch die Theophyllin-Verbindungen Cafedrin und Theodrenalin sowie durch ihre Kombination. *Herz Kreislauf* 8:401–412
23. Usichenko TI, Foellner S, Gruending M et al (2006) Akrinor-induced relaxation of pig coronary artery in vitro is transformed into alpha1-adrenoreceptor-mediated contraction by pretreatment with propranolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 47:450–455
24. Von Spiegel T, Giannaris S, Schorn B et al (2002) Effects of induction of anaesthesia with sufentanil and positive-pressure ventilation on the intra- to extrathoracic volume distribution. *Eur J Anaesthesiol* 19:428–435
25. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX et al (2013) Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 119:507–515

## Magnetic Particle Imaging setzt neue Maßstäbe

### Höchste Präzision mit Nanopartikeln als Kontrastmittel - dreidimensionale Echtzeit-Bilder mit Hilfe winzigster Magnete

Am Institut für Medizintechnik der Universität zu Lübeck wurde ein neuartiges bildgebendes Verfahren für die Medizin entwickelt. Magnetic Particle Imaging (MPI) nutzt die magnetischen Eigenschaften von gerade einmal 0,00001 Millimeter großen Eisenoxidteilchen, um dreidimensionale Bilder aus lebenden Organismen zu erzeugen. Die winzigen Magnete, die etwa 50mal kleiner sind als die Wellenlänge des sichtbaren Lichtes, werden dazu mit unbedenklichen Magnetfeldern angeregt. Die Methode sticht besonders durch ihre Echtzeitfähigkeit heraus und ist dabei nicht auf gesundheitsschädliche radioaktive Strahlung angewiesen, hebt das Institut hervor.

### Weltrekord bei Kontrastmittelmenge

Die Forscher konnten damit eigenen Angaben zufolge zum ersten Mal die unvorstellbar geringe Menge an Kontrastmittel von gerade einmal 5 Nanogramm (5 Milliardstel = 0,000000005 Gramm) Eisen nutzen, um dreidimensionale Bilder zu erzeugen. Beim Nachweis der Partikel ohne Bildgebung reichte dem Team sogar ein Fünfundzwanzigstel der Menge aus, um Daten zu erhalten. Damit haben sie einen neuen Weltrekord bei der Abbildung winzigster Mengen an Kontrastmittel aufgestellt.

**Quelle: Universität Lübeck**  
([www.imt.uni-luebeck.de/institute.html](http://www.imt.uni-luebeck.de/institute.html))

**basierend auf: Graeser et al (2017) Nature – Scientific Reports, online 31. Juli, DOI:10.1038/s41598-017-06992-5**