

# Thorakale Epiduralanästhesie und das Risiko perioperativer Myokardinfarkte bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

*Thoracic epidural anaesthesia and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease*

G. Brodner<sup>1</sup>, T. Möllhoff<sup>2</sup> und H. Van Aken<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Fachklinik Hornheide  
(Ltd. Arzt: PD Dr. G. Brodner)

<sup>2</sup> Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Marienhospital Aachen  
(Chefarzt: Prof. Dr. T. Möllhoff)

<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster  
(Direktor: Prof. Dr. H. Van Aken)

**Zusammenfassung:** Die thorakale Epiduralanästhesie mit Lokalanästhetika moduliert die hämodynamische Streßreaktion und schützt Koronarsystem und minderperfundierte Myokard. Es wird daher angenommen, daß dieses Verfahren bei Hochrisikopatienten zu einer Reduktion der perioperativen Morbidität und Mortalität beiträgt.

Die klinische Prüfung dieser Hypothese ist allerdings schwierig, weil große Stichproben sorgfältig definierter Risikopatienten untersucht werden müssen. Zudem ist die thorakale Epiduralanästhesie ein komplexes perioperatives Behandlungsverfahren. Zentren, die dieses Verfahren anwenden, verfügen in der Regel über speziell ausgebildetes Personal (Akutschmerztherapiedienst), das die Behandlungsqualität mit entsprechendem Aufwand sicherstellt. Neuere klinische Untersuchungen weisen erhebliche Mängel hinsichtlich des Studiendesigns, der Stichprobengröße und -definition, der externen Validität und der Durchführung der Epiduralanästhesie auf.

Den Stellenwert der thorakalen Epiduralanästhesie als Behandlungsverfahren zur Reduktion kardialer Komplikationen und die Komplexität der experimentellen Kontrolle illustrieren die Ergebnisse einer Subanalyse der europäischen Mivazerolstudie. In dieser aufwendigen multizentrischen Untersuchung wurde geprüft, ob sich bei kardialen Hochrisikopatienten mit dem Alpha-2-Agonisten Mivazerol eine Reduktion der perioperativen Mortalität und Morbidität erreichen läßt. Mivazerol hatte, anders als erwartet, keinen Einfluß auf die Inzidenz der Myokardinfarkte oder kardialen Todesursachen bei Patienten, die sich einem großen abdominalchirurgischen Eingriff unterzogen. Mit Zustimmung des Organisationskomitees wurden daher die Daten von Patienten der Kontrollgruppe analysiert, die entweder in Allgemein- (n = 28) oder in Allgemein- und thorakaler Epiduralanästhesie (n = 23) eine abdomino-thorakale Ösophagusresektion erhalten hatten. Ein Herzinfarkt trat bei fünf Patienten auf, die in Allgemein- und thorakaler Epiduralanästhesie operiert worden waren und bei einem Patienten mit Kombinationsanästhesie. Dies entspricht einer Risiko-

reduktion von 17,8 % auf 4,3 %, wenn eine thorakale Epiduralanästhesie durchgeführt wird.

Die Subanalyse bestätigt die Resultate aufwendiger Metaanalysen, die eine Risikoreduktion durch die Anwendung rückenmarksnaher Analgesie erwarten lassen. Darüber hinaus wird deutlich, daß der Verzicht auf eine Kontrolle dieser Variablen in der europäischen Mivazerolstudie einen erheblichen Bias zur Folge gehabt haben könnte.

**Summary:** Thoracic epidural anaesthesia using local anaesthetics modulates perioperative stress and protects the cardiovascular system and insufficiently perfused myocardium against the negative effects of perioperative sympathetic arousal. Therefore, it has been argued that in cardiac high-risk patients undergoing non-cardiac surgery this procedure may contribute to a reduction in mortality and morbidity.

Unfortunately, it is expensive and difficult to test this hypothesis in clinical studies because of the necessity to investigate large samples of clearly defined cardiac risk patients and the need for well-trained staff (i.e. members of an acute pain service) to perform and supervise epidural anaesthesia. The latest scientific publications suffer from essential shortcomings regarding study design and experimental control, in particular from insufficient sample size, poor definition of cardiac high-risk patients, lack of external validity and inadequate performance of epidural anaesthesia.

The importance of thoracic epidural anaesthesia as a procedure to reduce perioperative cardiac risks and the difficulties of experimental control are illustrated by the results of a sub-analysis of data of the European Mivazerol Trial. This multicentre study was designed to test the effects of the alpha-2-agonist Mivazerol on perioperative mortality and morbidity in cardiac high-risk patients. Contrary to the study hypothesis, Mivazerol had no effect on the incidence of myocardial infarction or cardiac death in patients undergoing major abdominal surgery. After obtaining consent from the organizing committee, the patient data of the control group were analysed. These patients had

undergone abdomino-thoracic oesophageal resection under either general anaesthesia (n = 28) or combined general and thoracic epidural anaesthesia (n=23). Myocardial infarction within 30 days after surgery was observed in five patients of the general anaesthesia group and in one patient of the combined anaesthesia group. Thus, the risk of myocardial infarction was reduced from 17.8% to 4.3% in the patients who received thoracic epidural anaesthesia. This sub-analysis confirms the results of meta-analyses, in which a risk reduction by spinal or epidural

anaesthesia has been shown. It demonstrates that insufficient control of these variables may have caused a bias in the Mivazerol study.

**Schlüsselwörter:** Epiduralanalgesie – Herz-Kreislauf-System – Koronare Herzkrankheit – Myokardinfarkt – Mivazerol

**Key words:** Epidural Analgesia – Cardiovascular System – Coronary Artery Disease – Myocardial Infarction – Mivazerol.

## Einleitung

In Abhängigkeit von der Art und dem Schweregrad des chirurgischen Traumas ist die perioperative Pathophysiologie durch eine neuroendokrine und metabolische Streßreaktion mit Aktivierung des sympathoadrenergen Systems gekennzeichnet (17). Diese teleologisch sinnvolle Reaktion des Körpers auf Trauma, Verletzung und schmerzhaft stimulierte Patienten mit zusätzlichen Begleiterkrankungen oder bei Fortbestehen der schmerzhaften Stimulation über das eigentliche Trauma hinaus den Operationserfolg gefährden. Vor allem die Inzidenz von Myokardischämien oder akuten Koronarsyndromen illustriert das hohe Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko von Patienten mit manifester koronarer Herzkrankung oder Patienten mit hohem Risiko einer koronaren Herzkrankung. Die Komplikationswahrscheinlichkeit steigt mit dem Schweregrad der hämodynamischen Streßreaktion (29). Bei bis zu 18% der Patienten muß mit Herzinfarkt, instabiler Angina Pectoris oder plötzlichem Herztod gerechnet werden (19). Schmerz ist ein wichtiger Streßmodulator. Konsequente Schmerztherapie kann die Streßreaktion blockieren (1). Als besonders wirksam gilt die thorakale Epiduralanalgesie. Pathophysiologische Überlegungen, wissenschaftliche Beobachtungen zu den Auswirkungen der thorakalen Epiduralanalgesie auf das Koronarsystem und milderperfundierte Myokard und die Resultate von klinischen Untersuchungen bilden die Basis für die Anwendung des Verfahrens bei Risikopatienten (18, 21, 33). Metaanalysen weisen darauf hin, daß sich die Mortalität senken läßt; Herzinfarkte treten seltener auf (2, 28).

## Probleme der experimentellen Kontrolle

Allerdings ist es außerordentlich aufwendig und komplex, aussagekräftige prospektive Untersuchungen durchzuführen. Herzinfarkte sind zwar eine besonders ernste und bei Risikopatienten häufige Komplikation, insgesamt allerdings ist die Inzidenz glücklicherweise so gering, daß für wissenschaftliche Fragestellungen entweder sehr große Kollektive oder hochspezifische Gruppen von Risikopatienten untersucht werden müssen (25). Zusätzlich ist angesichts der technischen und

organisatorischen Anforderungen bei der Anwendung der Epiduralanalgesie die Konzeption und Durchführung von Studien außerordentlich aufwendig. Die Resultate klinischer Untersuchungen zum Thema sind daher heterogen und widersprüchlich. Selbst aufwendig konzipierte neuere Untersuchungen weisen erhebliche Mängel hinsichtlich der Qualität des Studiendesigns, der Qualität und Dauer der Epiduralanalgesie sowie der allgemeinen postoperativen Betreuung auf. Fehler bei der Festlegung der Stichprobengröße und der Stichprobenselektion, Verletzungen der externen Validität durch Nichtbeachtung von Einflüssen, die sich aus der Reaktion auf die experimentelle Situation ergeben, Verstöße gegen das Studienprotokoll sowie mangelhaft durchgeführte Epiduralanalgesien, deren Effekte häufig nicht ausgetestet wurden, illustrieren die Relevanz des Problems (24, 27, 31).

Selbst die experimentelle Kontrolle scheinbar relativ einfach durchführbarer Strategien zur Blockade der sympathisch vermittelten Streßantwort durch die Applikation eines Alpha-2-Agonisten ist komplex. Dies zeigt eine prospektiv randomisierte Multicenter-Studie von *Oliver* und Mitarbeitern, in der der Alpha-2-Agonist Mivazerol eingesetzt wurde (25). Diese doppelt-blind randomisierte, plazebokontrollierte Untersuchung wurde in 61 Europäischen Zentren über 2,5 Jahre bei 2.854 Patienten durchgeführt. 1.897 Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit und 957 Patienten mit Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit wurden untersucht. Mivazerol oder Plazebo wurden intravenös kurz vor Einleitung der Anästhesie bis zu 72 Stunden postoperativ infundiert. Das kardiale Komplikationsrisiko bei Hochrisikopatienten, die sich einem gefäßchirurgischen Eingriff unterzogen, wurde signifikant gesenkt. Mivazerol hatte allerdings – anders als erwartet – keinen signifikanten Effekt auf die Inzidenz der Myokardinfarkte oder die kardiale Todesursache bei Patienten, die sich einem großen abdominalchirurgischen Eingriff unterzogen. Nach der Datenanalyse wurde die Hypothese aufgestellt, daß dieses unbefriedigende Resultat auf die moderierenden Effekte verschiedener unzureichend kontrollierter intervenierender Variablen zurückzuführen sein kann. Eine unzureichende Kontrolle der Anästhesietechnik, insbesondere der Kombination von thorakaler Epiduralanästhesie mit Allgemeinanästhesie, könnte positive Effekte der Mivazerolinfusion überdeckt haben. Zur Abschätzung des

## Klinische Anästhesie

Einflusses dieser anästhesiologischen Strategie wurde eine Subanalyse bei Hochrisikopatienten durchgeführt, die sich einer besonders invasiven Operation unterziehen mußten.

Nach Einwilligung des Organisationskomitees wurden die Daten derjenigen Patienten aus der Placebogruppe der großen multizentrischen Studie analysiert, die sich einer abdominothorakalen Ösophagusresektion unterzogen hatten. Alle Patienten wurden entweder in Allgemeinanästhesie (n = 28) oder in Allgemein- und thorakaler Epiduralanästhesie (kombinierte Anästhesie, n = 23) operiert.

### Methodik

Eine detaillierte Beschreibung des Studiendesigns kann in der Veröffentlichung von *Oliver* gefunden werden (25).

Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit wurden durch mindestens eines der folgenden Kriterien charakterisiert.

1. Angina pectoris (Canadian Heart Classification)
2. Alter Myokardinfarkt oder Q-Zacken im EKG als Zeichen eines abgelaufenen Herzinfarktes
3. Angiographisch nachgewiesene Koronarstenose > 70% in mindestens einem großen Koronargefäß oder > 50% Stenose des linken Hauptstamms
4. Positives Belastungs-EKG oder stumme Ischämie im Holter EKG
5. Positive Streß-Echokardiographie
6. Thallium- oder Technetium-Defekte
7. Dipyrimadol-Thallium-Defekt
8. Patienten mit vorangegangenem koronarchirurgischen Eingriff oder perkutaner koronarer Angioplastie und mindestens einem der oben beschriebenen Kriterien.

Patienten mit Risikofaktoren einer koronaren Herzkrankheit wurden durch mindestens drei der nachfolgenden Kriterien charakterisiert.

1. Alter > 65 Jahre
2. Mit Antihypertensiva behandelte arterielle Hypertonie
3. Nikotinabusus (20 oder mehr Zigaretten pro Tag über zwei der letzten drei Jahre)
4. Hypercholesterinämie oder Therapie mit Cholesterinsenkern
5. Medikamentös behandelter Diabetes mellitus
6. Periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Ausschlusskriterien beinhalteten:

1. Instabile Angina pectoris
2. Myokardinfarkt in den letzten 14 Tagen
3. Nicht interpretierbare Q-Zacken im EKG
4. Kardiogener Schock
5. Präoperative Einnahme von Alpha-Methyldopa, Clonidin oder einem anderen Alpha-2-Agonisten
6. Schwere Lebererkrankung
7. Niereninsuffizienz
8. Notfalleingriff

9. Schwangerschaft, Stillzeit oder Frauen unter 45 Jahren ohne adäquate Kontrazeption.

Der primäre Endpunkt der Untersuchung war die Inzidenz eines Myokardinfarktes oder eine kardiale Todesursache während der intra- und postoperativen Phase (bis zu 30 Tagen nach dem chirurgischen Eingriff). Die Definition eines Myokardinfarktes bestand aus neu aufgetretenen Q-Zacken im EKG und zusätzlicher Erhöhung von Troponin-T  $\geq 1$   $\mu\text{g/l}$  (oder Creatinkinase (CK) und CK-MB-Messung, falls die Troponinbestimmung nicht möglich war) oder klinischen Symptomen, die mit einem Myokardinfarkt einhergehen. Ein neu aufgetretener Myokardinfarkt ohne Q-Zacken im EKG wurde diagnostiziert, wenn gleichzeitig eine Troponinerhöhung (Troponin-T  $\geq 1$   $\mu\text{g/l}$ ) und neu aufgetretene ST-T-Veränderungen auftraten oder klinische Symptome, die mit einem Myokardinfarkt einhergehen, verzeichnet wurden. Troponin-T wurde zu vorher definierten Zeitpunkten gemäß Protokoll bestimmt. Im Falle einer klinischen Problematik wurde es dem Untersucher überlassen, welche Enzymdiagnostik unverzüglich verfügbar war, um die Verdachtsdiagnose zu sichern.

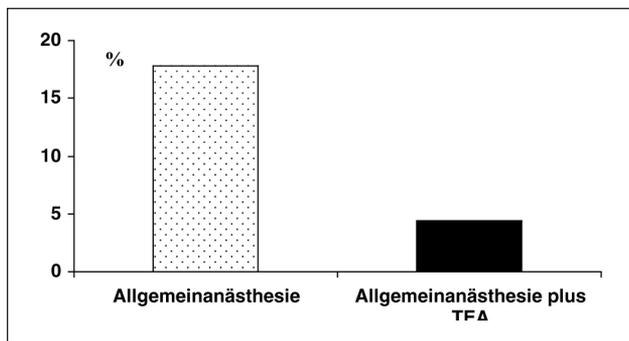
Die endgültige Todesursache wurde in allen Fällen gesichert und als kardial oder nichtkardial durch das "Review"-Komitee klassifiziert. Die kardiale Todesursache wurde als resultierend aus einer primär identifizierbaren kardialen Ursache definiert. Alle anderen Todesfälle wurden als nicht kardiale Todesfälle behandelt, auch wenn kardiale Ursachen vermutet wurden, aber nicht suffizient dokumentiert worden sind.

### Ergebnisse

Mit Erlaubnis des Organisationskomitees wurden die Daten einer Untergruppe der Kontrollpatienten analysiert, die in der Mivazerolstudie eingeschlossen waren. Alle Patienten hatten sich einer abdominothorakalen Ösophagusresektion entweder in Allgemeinanästhesie (n = 28) oder in Kombinationsanästhesie (Allgemeinanästhesie und thorakale Epiduralanästhesie, n = 23) unterzogen. Ein perioperativer Myokardinfarkt (bis zu 30 Tagen nach dem chirurgischen Eingriff) wurde bei fünf Patienten der Allgemeinanästhesiegruppe und bei einem Patienten in der Gruppe der Kombinationsanästhesie gefunden (Abb. 1). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 17,8% auf 4,3%.

### Risikoreduktion durch Kontrolle der Pathophysiologie des perioperativen Herzinfarkts

Angesichts der Komplexität der methodischen Probleme und der Schwierigkeiten, aussagekräftige Untersuchungen zu konzipieren, muß die Bewertung der Effektivität und des Nutzens von Strategien auf



**Abbildung 1:** Inzidenz perioperativer Myokardinfarkte bei kardialen Hochrisikopatienten, die sich einer abdominothorakalen Ösophagusresektion in Allgemeinanästhesie (n = 28) oder Allgemein- und thorakaler Epiduralanästhesie (n = 23) unterzogen haben.

der Basis pathophysiologischer Erkenntnisse über die Entstehung von Komplikationen erfolgen.

Zwei Mechanismen sind ausschlaggebend für das kardiale Komplikationsrisiko.

- Aufgrund eines Anstiegs des myokardialen Sauerstoffbedarfs bei gleichzeitiger paradoxer Vasokonstriktion arteriosklerotischer Koronargefäße kann es zu einer Störung der Sauerstoffbilanz in minderperfundierten Myokardregionen kommen. Sympathikusstimulation führt zu einer Dilatation gesunder und einer Konstriktion erkrankter Gefäßabschnitte (23). Dieser Effekt überdeckt lokale vasodilatierende metabolische Einflüsse (15, 22). Ein koronares Steal-Phänomen führt zur Umleitung des Blutes aus ischämischen Bezirken in ohnehin gut perfundiertes Myokard. Die Störung des Gleichgewichts zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch kann eine Ischämie der poststenotischen Myokardbezirke induzieren.
- Besonders bedrohlich ist das Risiko, aufgrund einer Ruptur von arteriosklerotischen Plaques einen akuten Herztod zu erleiden. Während Streß ist dieses Risiko deutlich erhöht (9). Durch die Auflagerung eines lokalen Thrombus an einen rupturierten Plaque kann es zur akuten Okklusion eines Koronargefäßes mit nachfolgendem Herzinfarkt kommen. Die Vulnerabilität arteriosklerotischer Gefäßabschnitte hängt wesentlich von extrinsischen mechanischen Einflüssen ab. Das Risiko steigt, wenn es in Zusammenhang mit Sympathikusaktivierung durch Herzfrequenzanstiege oder Vasokonstriktion zu einer Zunahme der Scherkräfte kommt (13, 30, 34).

Die Blockade der sympathisch vermittelten Streßantwort reduziert das perioperative Risiko der Myokardischämie und des Myokardinfarktes bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (20, 26, 32). Dies wurde auch in der prospektiven randomisierten multizentrischen Untersuchung von *Oliver* und Mitarbeitern mit dem Alpha-2-Agonisten Mivazerol bei Patienten gezeigt, die sich einem gefäßchirurgischen Eingriff unterzogen (25). Dennoch konnte in

dieser Untersuchung ein positiver Effekt von Mivazerol auf unerwünschte kardiale Komplikationen bei großen abdominalchirurgischen und intrathorakalen Eingriffen nicht gezeigt werden. Die Subanalyse zeigt, daß dieses Resultat auf die Einflüsse intervenierender Variablen zurückzuführen sein kann. Das Studiendesign weist verschiedene Mängel auf, die zu einer unerwünschten Variation der abhängigen Variablen geführt haben können. Die beobachtete Inzidenz unerwünschter postoperativer Ereignisse bei diesen Patienten war signifikant geringer als die erwartete Inzidenz von ungefähr 12%. Dies läßt vermuten, daß entweder die Einschlußkriterien der Patienten nicht hart genug waren oder spezifische intra- oder postoperative anästhesiologische Interventionen vorlagen, die das kardiale Risiko der Patienten reduzierten. Diese Interventionen können ebenfalls die positiven Wirkungen der Mivazerolinfusion beeinflussen haben. Die Autoren schlossen eine Interaktion der Behandlung mit Mivazerol und der Anwendung von epiduraler, spinaler oder Allgemeinanästhesie aus, obwohl sie keine genaue Information über die Anwendung der Epiduralanästhesie bei Patienten hatten, die sich einem großen chirurgischen Eingriff unterziehen mußten. Die beeindruckende Risikoreduktion von 17,8% auf 4,3% bei Kontrollgruppenpatienten, die sich einer abdominothorakalen Ösophagusresektion unterzogen, zeigt allerdings, daß der Verzicht auf eine Kontrolle dieser Variable einen erheblichen Bias zur Folge gehabt haben könnte.

Die Ergebnisse der Subanalyse der europäischen Mivazerolstudie bestätigen die Ergebnisse der Metaanalysen von *Rodgers* und *Beattie*. Bei adäquater Anwendung der thorakalen Epiduralanästhesie läßt sich die perioperative Streßreaktion nachhaltig reduzieren (18, 20, 21). Epiduralanästhesie verringert den postoperativen Anstieg des Plasmaadrenalins und Sauerstoffverbrauchs (8, 14). *Brand et al.* (6) beobachteten eine Reduktion der Plasmaortisol- und Blutzuckerspiegel sowie günstigere Stickstoffbilanzen unter Epiduralanästhesie. *Carli et al.* (10-12) untersuchten die Auswirkungen von Epiduralanästhesie auf den Proteinmetabolismus. Nach diesen Untersuchungen werden positive Effekte nur beobachtet, wenn eine adäquate Blockadeausdehnung bis zum 4. Thorakalsegment erreicht wird und wenn die Analgesie ausreichend lange aufrechterhalten wird: präoperativer Beginn, intraoperative Anwendung und postoperative Fortführung der epiduralen Zufuhr eines Lokalanästhetikums.

Natürlich muß die Ausbreitung der Epiduralanästhesie die Innervation des Herzens einschließen, um z.B. über eine Aufhebung der sympathikusinduzierten paradoxen Vasokonstriktion und eine Reduktion der auf einen Plaque einwirkenden Scherkräfte das Rupturrisiko zu senken (3-5). Dies läßt sich ohne nennenswerte hämodynamische Probleme nur bei thorakaler Katheterlage sicherstellen.

Verbesserungen der postoperativen Erholung sind zudem nur dann zu erwarten, wenn möglichst alle

Aspekte der postoperativen Pathophysiologie simultan optimiert werden. Die erreichte Analgesiequalität sollte im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzepts für weitere wichtige Behandlungsmaßnahmen nach einer Operation genutzt werden: frühzeitige Extubation und respiratorische Therapie, frühzeitige Mobilisierung und frühzeitige enterale Ernährung (16). Die postoperative Erholung bei Risikopatienten wird mit einem derartigen Behandlungskonzept optimiert (7, 8). Dieses Konzept läßt sich nur verwirklichen, wenn eine adäquate Analgesie bei gleichzeitiger Vermeidung von Nebenwirkungen epiduraler Medikamente sichergestellt wird. Daher wurden verschiedene Behandlungsprinzipien zur Durchführung der Epiduralanalgesie entwickelt:

- Sicherstellung einer adäquaten Blockadeausdehnung: thorakale Epiduralanalgesie
- Adäquate Behandlungsdauer: präoperativer Beginn, Fortführung der Therapie über mehrere Tage nach der Operation
- Anpassung der Analgesie an die individuellen Bedürfnisse von Patienten: Schmerzmessung
- Verhinderung von Motorblockaden und hämodynamischer Instabilität: Kombination von niedrig dosierten Lokalanästhetika und Opioiden
- Verhütung von Komplikationen epiduraler Katheter: Akutschmerztherapiedienst.

#### HYPERLINK-Finanzielle Unterstützung:

Der Bericht enthält eine Subanalyse der Europäischen Mivazerol-Studie, die von UCB Pharma, Brüssel, Belgien, unterstützt wurde.

#### Literatur

1. *Anand KJ, Hickey PR*: Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 326: 1-9, 1992
2. *Beattie WS, Badner NH, Choi P*: Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg* 93: 853-8, 2001
3. *Blomberg S, Curelaru I, Emanuelsson H, Herlitz J, Ponten J, Ricksten SE*: Thoracic epidural anaesthesia in patients with unstable angina pectoris. *Eur Heart J* 10: 437-444, 1989
4. *Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H, Lamm C, Ponten J, Waagstein F, Ricksten SE*: Effect of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 73: 840-847, 1990
5. *Blomberg S, Emanuelsson H, Ricksten SE*: Thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris. *Anesth Analg* 69: 558-562, 1989
6. *Brandt MR, Fernandes A, Mordhorst R, Kehlet H*: Epidural analgesia improves postoperative nitrogen balance. *Brit Med J* 1: 1106-1108, 1978
7. *Brodner G, Pogatzki E, Van Aken H, Buerkle H, Goeters C, Schulzki C, Nottberg H, Mertes N*: A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominothoracic esophagectomy. *Anesth Analg* 86: 228-234, 1998
8. *Brodner G, Van Aken H, Hertle L, Fobker M, Von Eckardstein A, Goeters C, Buerkle H, Harks A, Kehlet H*: Multimodal perioperative management--combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition--reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesth Analg* 92: 1594-600., 2001
9. *Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R*: Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA* 281: 921-6, 1999
10. *Carli F, Halliday D*: Modulation of protein metabolism in the surgical patient. Effect of 48-hour continuous epidural block with local anesthetics on leucine kinetics. *Reg Anesth* 21: 430-435, 1996
11. *Carli F, Halliday D*: Continuous epidural blockade arrests the postoperative decrease in muscle protein fractional synthetic rate in surgical patients. *Anesthesiology* 86: 1033-1040, 1997
12. *Carli F, Webster J, Pearson M, Pearson J, Bartlett S, Bannister P, Halliday D*: Protein metabolism after abdominal surgery: effect of 24-h extradural block with local anaesthetic. *Br J Anaesth* 67: 729-734, 1991
13. *Gronholdt ML, Dalager-Pedersen S, Falk E*: Coronary atherosclerosis: determinants of plaque rupture. *Eur Heart J* 19 Suppl C: C24-9, 1998
14. *Hosoda R, Hattori M, Shimada Y*: Favorable effects of epidural analgesia on hemodynamics, oxygenation and metabolic variables in the immediate post-anesthetic period. *Acta Anaesthesiol Scand* 37: 469-474, 1993
15. *Johannsen UJ, Mark AL, Markus ML*: Responsiveness to cardiac sympathetic nerve stimulation during maximal coronary dilatation produced by adenosine. *Circ Res* 50: 510-517, 1982
16. *Kehlet H*: Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Brit J Anaesth* 78: 606-617, 1997
17. *Kehlet H*: Modification of responses to surgery by neural blockade: Clinical implications. In: Cousins MJ, Bridenbough PO: Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. Lippincott-Raven, Philadelphia, S. 129-175, 1998
18. *Liu S, Carpenter RL, Neal JM*: Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 82: 1474-1506, 1995
19. *Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM*: Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 323: 1781-8, 1990
20. *Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I*: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 335: 1713-1720, 1996
21. *Meißner A, Rolf N, Van Aken H*: Thoracic epidural anesthesia and the patient with heart disease: benefits, risks and controversies. *Anesth Analg* 85: 517-528, 1997
22. *Mudge GH, Grossmann W, Mills RM, Lesch M, Braunwald E*: Reflex increase in coronary vascular resistance in patients with ischemic heart disease. *N Engl J Med* 24: 1333-1337, 1976
23. *Nabel EG, Ganz P, Gordon JB*: Dilatation of normal and constriction of arteriosclerotic coronary arteries caused by the cold pressure test. *Circulation* 77: 43-52, 1988
24. *Norris EJ, Beattie C, Perler BA, Martinez EA, Meinert CL, Anderson GF, Grass JA, Sakima NT, Gorman R, Achuff SC, Martin BK, Minken SL, Williams GM, Traystman RJ*: Double-masked randomized trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 95: 1054-67, 2001

25. *Oliver MF, Goldman L, Julian DG, Holme I*: Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: the European Mivazerol Trial (EMIT). *Anesthesiology* 91: 951-61, 1999
26. *Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, Baars HF, Yo TI, Trocino G, Vigna C, Roelandt JR, van Urk H*: The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 341: 1789-94, 1999
27. *Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, Silbert BS, Peyton PJ, Parsons RW, Collins KS*: Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet* 359: 1276-82, 2002
28. *Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S*: Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 321: 1493., 2000
29. *Roizen MF, Lampe GH, Benefiel DJ, Sohn YJ, Lichtor JL, Smith JS, Stoney RJ, Ehrenfeld WK, Goldstone JS, Reilly LM, Thisted RA, Eger EI, Hamilton WK*: Is increased operative stress associated with worse outcome? *Anesthesiology* 67: A51, 1987
30. *Shah PK*: Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion. *Prog Cardiovasc Dis* 44: 357-68, 2002
31. *Van Aken H, Gogarten W, Brüssel T, Brodner G*: The MASTER-trial, not a masterpiece. *The Lancet* 360: 568, 2002
32. *Wallace A, Layug B, Tateo I, Li J, Hollenberg M, Browner W, Miller D, Mangano DT*: Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. McSPI Research Group. *Anesthesiology* 88: 7, 1998
33. *Williams JP, Sullivan EA, Ramakrishna H*: Effects of epidural anaesthesia on the coagulation system. *Bailliere's Clin Anaesth* 13: 31-56, 1999
34. *Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ*: The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 149: 251-66, 2000.

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. *Hugo Van Aken*  
 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
 und operative Intensivmedizin  
 Universitätsklinikum Münster  
 Albert-Schweitzer-Strasse 33  
 D-48149 Münster.



# UMGEZOGEN ?!

**Lassen Sie uns lieber rechtzeitig wissen, wohin wir in Zukunft Ihre A&I liefern sollen ...**

**Ich ziehe um:**

Mitgliedsnr. DGAI/BDA	Abonn.
Name, Vorname	Umzugsdatum
Alte Anschrift / Straße	Neue Anschrift / Straße
Alte Anschrift / PLZ	Neue Anschrift / PLZ
Alte Anschrift / Ort	Neue Anschrift / Ort

Mitglieder der Verbände DGAI / BDA  
 senden nebenstehenden Coupon bitte an:  
 DGAI / BDA-Geschäftsstelle  
 Roritzerstraße 27, 90419 Nürnberg  
 Fax: 0911 / 3938195

Abonnenten der DIOMed Verlags GmbH  
 senden den Coupon bitte direkt an:  
 DIOMed Verlags GmbH, Zeitschriftenvertrieb  
 Obere Schmiedgasse 11, 90403 Nürnberg  
 Fax: 0911 / 2144040  
 E-Mail: [vertrieb@diomed.de](mailto:vertrieb@diomed.de)