

Aus der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
der Park-Klinik Weißensee  
akademisches Lehrkrankenhaus der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kombinierter Einsatz von Sevofluran-Anästhesie und  
low-dose Propofol-Infusion: Eine alternative Strategie zur  
Aufrechterhaltung der Narkose

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Carola Felicitas Sonja Fisch

aus Berlin

Datum der Promotion: 17.09.2021

**Meiner Familie gewidmet**

## **Vorwort**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Hensel M, Fisch S, Kerner T, Wismayer A, Birnbaum J: Gibt es eine Rationale für die kombinierte Anwendung von volatilen Anästhetika und Propofol zur Aufrechterhaltung der Narkose? *Anästhesie & Intensivmedizin*, 2019; 60:45-55.

DOI: 10.19224/ai2019.045

## **Bemerkung**

Die in dieser Arbeit verwendeten, personenbezogenen Begriffe sind genderneutral zu verstehen. Zur besseren Lesbarkeit wird in der Arbeit nur das generische Maskulinum verwendet und steht stellvertretend für die männliche und die weibliche Form.

## **Inhaltsverzeichnis**

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
1 Zusammenfassung.....	8
2 Einleitung .....	11
2.1 Hintergrund .....	11
2.1.1 Inhalationsanästhesie.....	12
2.1.2 TIVA .....	15
2.1.3 PONV .....	18
2.1.4 Hämodynamische Stabilität.....	22
2.1.5 Awareness und Narkosetiefenmonitoring .....	24
2.1.6 Intraoperative Spontanbewegungen .....	25
2.1.7 Postoperative kognitive Dysfunktion.....	27
2.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	29
2.1.9 Kombinationsnarkose.....	29
2.2 Fragestellungen und Ziel der Untersuchung .....	31
3 Material und Methoden .....	32
3.1 Studiendesign .....	32
3.2 Studiensetting.....	32
3.3 Studienteilnehmer.....	34
3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	34
3.4 Anästhesie .....	36
3.4.1 Präoperative Phase .....	36
3.4.2 Intraoperative Phase .....	37
3.4.3 Postoperative Phase.....	41
3.4.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36).....	42
3.5 Datenerfassung .....	43
3.6 Statistik.....	44
3.6.1 Match-Pairing.....	44
3.6.2 Statistische Auswertung .....	45
4 Ergebnisse .....	47
4.1 Studienteilnehmer.....	47
4.2 Anästhesie-assoziierte Daten.....	50

4.3	Intraoperative Daten .....	51
4.3.1	Hämodynamische Stabilität.....	54
4.3.2	Intraoperative Spontanbewegungen .....	56
4.3.3	Extubationszeit .....	57
4.4	Postoperative Daten.....	58
4.4.1	PONV .....	59
4.4.2	Kognitive Dysfunktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	62
5	Diskussion .....	63
5.1	Kombinationsnarkose.....	64
5.2	PONV .....	66
5.3	Sekundäre Fragestellungen .....	69
5.3.1	Hämodynamische Stabilität.....	69
5.3.2	Intraoperative Spontanbewegungen .....	70
5.3.3	Extubationszeit .....	72
5.3.4	Postoperative kognitive Funktion.....	72
5.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	73
5.4	Limitationen der Studie .....	74
5.5	Interpretation und Schlussfolgerung .....	77
5.6	Übertragbarkeit.....	78
5.7	Finanzierung.....	78
6	Literaturverzeichnis.....	79
7	Eidesstattliche Versicherung .....	91
7.1	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....	92
8	Lebenslauf.....	93
9	Komplette Publikationsliste .....	96
10	Danksagung.....	97

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1:	Drei-Kompartiment-Modell des TCI-Modus .....	18
Abbildung 2:	Risikofaktoren für PONV und deren Datenlage .....	19
Abbildung 3:	Vereinfachter Risiko-Score für PONV und dessen Risikobewertung .....	20
Abbildung 4:	Möglichkeiten zur PONV-Prophylaxe .....	21
Abbildung 5:	Risikofaktoren für das Auftreten von intraoperativer Hypotonie .....	23
Abbildung 6:	Inhibitorische Wirkung von Anästhetika auf verschiedenen Ebenen des zentralen Nervensystems .....	26
Abbildung 7:	Ablauf der perioperativen Datenerhebung .....	33
Abbildung 8:	Ablauf des Studieneinschlusses und -ausschlusses sowie der Matched-Pair- Analyse .....	48
Abbildung 9:	Verteilung der Regionalanästhesie und der systemischen Schmerztherapie .....	50
Abbildung 10:	Intraoperativer Propofolverbrauch .....	53
Abbildung 11:	intraoperativer Bedarf an Vasopressoren .....	54
Abbildung 12:	Intraoperativer Bedarf an Akrinor® .....	55
Abbildung 13:	Häufigkeit intraoperativer Spontanbewegungen .....	56
Abbildung 14:	Extubationszeit .....	57
Abbildung 15:	PONV-Rate insgesamt .....	59
Abbildung 16:	Häufigkeit von PONV in der postoperativen Phase .....	60
Abbildung 17:	Antiemetika-Bedarf postoperativ .....	61
Abbildung 18:	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 Vergleich der postoperativen Patienten gegenüber der Normalbevölkerung ....	63
Tabelle 1:	Vor- und Nachteile der Balancierten Anästhesie mit Inhalationsnarkotika .....	15
Tabelle 2:	Vor- und Nachteile der Totalen intravenösen Anästhesie TIVA .....	17
Tabelle 3:	Ein- und Ausschlusskriterien der PONV-Studie .....	35
Tabelle 4:	Einteilung der Narkosestadien nach Kugler mit Narcotrend-Stadien und -Indices .....	38
Tabelle 5:	Übersicht der Fragen des SF-36 .....	43
Tabelle 6:	Demographische Daten und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer .....	49
Tabelle 7:	Intraoperative Daten im Vergleich .....	52
Tabelle 8:	postoperative Daten beider Narkoseverfahren im Vergleich .....	58

## Abkürzungsverzeichnis

AMS	Adjective Mood Scale
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWR	Aufwachraum
BIS	Bispectral Index
BMI	Body Mass Index
ca.	circa
CDT	Clock Drawing Test
CRF	Case Report Form
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
ID	Identifikationsnummer
IQR	Interquartilsabstand
ITS	Intensivstation
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
MAC	Minimal Alveolar Concentration (Minimale alveoläre Konzentration)
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
MMSE	Mini-Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
NRS	Numerische Rating Scale (Schmerzskala)
OP	Operation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDK	Periduralkatheter
POD	Postoperatives Delir
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting (postoperative Übelkeit und Erbrechen)
p.o.	per os
POCD	Postoperative Cognitive Dysfunction (postoperative kognitive Dysfunktion)

RR	Blutdruckmessung nach Riva-Rocci
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form 36 (Gesundheitsfragebogen)
SOP	Standard Operating Procedure (Leistungsstandard)
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
TCI	Target Controlled Infusion (Zielgesteuerte Infusion von Narkosemitteln)
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
vs.	versus
ZVT	Zahlenverbindungstest

## 1 Zusammenfassung

Einleitung: „In dieser Beobachtungsstudie wurde ein alternatives Verfahren zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie bezüglich Sicherheit und Praktikabilität getestet.

Die Hypothese lautet, dass eine Kombinationsnarkose - bestehend aus Sevofluran-Inhalation, low-dose-Propofolinfusion (definierte Zielkonzentration 1-1,5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  im Target-controlled-Infusion-Modus) und Remifentanilgabe - im Vergleich zur totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanil weniger unerwünschte Begleiteffekte zeigt. [1]“

Methoden: „Die Kombinationsnarkose wurde bei 270 konsekutiven Patienten, die sich einer elektiven Operation unterzogen haben, durchgeführt. Um eine möglichst strukturgleiche Kontrollgruppe zu kreieren, wurden nach dem statistischen Verfahren der Matched-Pair-Analyse 270 prospektiv untersuchte Patienten ausgewählt, bei denen die Aufrechterhaltung der Narkose mit einer TIVA erfolgte. Matching-Kriterien waren ASA-Klassifikation, Geschlecht, Body-Mass-Index, Alter, Operation und PONV (postoperative Übelkeit und Erbrechen)-Risiko. Die Hypnotikasubstitution wurde in beiden Studiengruppen mittels EEG-Signal gesteuert. [1]“

Als primärer Endpunkt wurde die Häufigkeit des Auftretens von PONV gewertet. Eingeschlossen wurden Patienten, die sich zwischen Januar 2015 - Februar 2016 einer elektiven Operation mit einer zu erwartenden Narkosedauer > 30 Minuten unterzogen haben. Es wurden perioperative (prä-, intra- und postoperative) Daten gesammelt.

Ergebnisse: Es konnten 270 Patienten pro Gruppe (540 insgesamt) in die Studie eingeschlossen werden. „Alle Kombinationsnarkosen konnten problemlos (praktikabel) und ohne anästhesiebedingte Zwischenfälle (sicher) durchgeführt werden.“ Bei gleicher Narkosetiefe (Narcotrend-Index: TIVA = 41, Kombinations-Gruppe = 43) betrug die Propofol-Dosierung in der TIVA-Gruppe im Median 8 (IQR 7-9, range 5-14)  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ , während in der Kombinations-Gruppe die Propofol-Dosierung im Median bei 2 (IQR 2-2, range 1-3)  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  lag. „Die minimale alveoläre Konzentration von Sevofluran (Luft-Sauerstoff-Gemisch) in der Kombinationsnarkose-Gruppe betrug 0,4 (0,3-0,6 [0,2-1,0]) Vol %. In der Kombinationsnarkose-Gruppe wurden 0,22 (0,16-0,28 [0,05-0,48])  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  Remifentanil und in der TIVA-Gruppe 0,25 (0,19-0,32 [0,05-0,62])  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  Remifentanil verabreicht (n.s.). Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich hinsichtlich der PONV-Rate (Kombinationsnarkose: 59/270, TIVA: 84/270,  $p = 0,015$ ), bezüglich des Auftretens unerwünschter Spontanbewegungen der Patienten während der Operation (Kombinationsnarkose: 8/270, TIVA: 38/270,  $p < 0,001$ ), beim Vasopressorenbedarf

(Kombinationsnarkose: 121/270, TIVA: 184/270,  $p < 0,001$ ) und bei der Extubationszeit (Kombinationsnarkose: 8 (6-11 [2-15]) min, TIVA: 10 (8-12 [2-22]) min,  $p = 0,012$ ). [1]“ 21 % der TIVA-Gruppe (n = 57/270) und 13% der Kombinations-Gruppe (n = 38/270) mussten antiemetisch behandelt werden ( $p = 0,012$ ).

Schlussfolgerungen: Die Kombinationsnarkose ist ein gutes und sicheres Anästhesieverfahren. „Die Verminderung von PONV-Rate und Spontanbewegungen sowie die größere hämodynamische Stabilität zeigen, dass es eine Rationale für die kombinierte Anwendung von volatilen Anästhetika und Propofol zur Aufrechterhaltung der Narkose gibt. [1]“

## **Abstract**

Introduction: “In this observational study the feasibility of an alternative technique to maintain general anaesthesia was clinically evaluated. We tested the hypothesis that the combined use of inhaled sevoflurane (oxygen/air mixture), low-dose propofol and remifentanyl infusion is associated with a reduced number of side effects compared to a total intravenous anaesthesia (TIVA) using propofol and remifentanyl.”

Methods: “In 270 consecutive patients anaesthesia was performed using sevoflurane, low-dose propofol (constant infusion rate:  $1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  in the target controlled infusion mode) and remifentanyl (combined anaesthesia). A group of 270 prospectively examined patients undergoing TIVA served as the control (matched-pair design). Matching criteria were ASA classification, gender, body-mass-index, age, surgical procedure and PONV (post operative nausea and vomiting) risk. The depth of anaesthesia was controlled in both groups using EEG (Narcotrend monitor). [1]“ Primary endpoint was the prevalence of PONV. Patients who underwent elective surgery between January 2015 - February 2016 with an expected narcosis > 30 minutes were included. Perioperative (pre-, intra- and postoperative) data was collected.

Results: 270 patients were included per group (overall 540). “All combination anaesthesias were carried out (safely) without complications or occurrence of anaesthesia-related instances. The minimum alveolar sevoflurane concentration in the combined anaesthesia group was 0.4 (0.3-0.6 [0.2-1.0]) vol%. The median propofol dose in the TIVA group was 8 (7-9 [5-14])  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ . The remifentanyl dose was 0.22 (0.16-0.28 [0.05-0.48])  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  in the combined anaesthesia group and 0.25 (0.19-0.32 [0.05-0.62])  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  in the TIVA group (n.s.). Significant

*differences between groups were seen regarding PONV rate (combined Anaesthesia: 59/270, TIVA: 84/270,  $p = 0.015$ ), patient's movements during anaesthesia (combined anaesthesia: 8/270, TIVA: 38/270,  $p < 0.001$ ), need for vasopressors (combined Anaesthesia: 121/270, TIVA: 184/270,  $p < 0.001$ ), and extubation time (combined anaesthesia: 8 (6-11 [2-15]) min., TIVA: 10 (8-12 [2-22]) min.,  $p = 0.012$ ).“ Antiemetic treatment was required more often in the TIVA group 21 % (n = 57/270) vs. 13 % (n = 38/270) in the combined anaesthesia group ( $p = 0.012$ ).*

Conclusion: The combined anaesthesia is a good and safe anaesthetic procedure. *“The combined use of sevoflurane, low-dose propofol and remifentanyl for the maintenance of anaesthesia seems to be a feasible alternative to TIVA, with additive effects of both hypnotics possibly reducing the number of side effects such as PONV rate, patient's movements during anaesthesia or haemodynamic instability.[1]“*

## **2 Einleitung**

### **2.1 Hintergrund**

Eine Allgemeinanästhesie (Narkose) geht mit dem Verlust des Bewusstseins (Hypnose), mit nachfolgender Amnesie, mit der Ausschaltung der Schmerz Wahrnehmung (Analgesie) und ggf. mit einer Minderung des Muskeltonus (Relaxation) einher [2]. Ziel der Anästhesie ist es, optimale Bedingungen für den operativen Eingriff zu schaffen. Dabei gilt es, den individuellen Bedarf jedes einzelnen Patienten zu berücksichtigen. Dies betrifft sowohl die Einleitung als auch die Aufrechterhaltung und Ausleitung der Narkose. Bei der Steuerung der Narkosetiefe sollte sowohl eine Über- als auch eine Unterdosierung vermieden werden. Einerseits kann es postoperativ zu kognitiven Funktionsstörungen, besonders bei älteren Patienten kommen. Andererseits drohen intraoperative Wachheitsphänomene (Awareness), die mit posttraumatischen Belastungsstörungen einhergehen können. Des Weiteren hat die Narkoseführung Bedeutung für die hämodynamische Stabilität während der Operation, die einen wesentlichen Faktor für das postoperative Outcome darstellt [3]. Dies trifft insbesondere auf ältere, multimorbide Patienten zu, deren Anteil aufgrund der demografischen Entwicklung stetig steigt.

Aus ökonomischer Sicht bietet die Optimierung der Narkoseführung erhebliches Einsparpotenzial. Neben einem verminderten Verbrauch an Anästhetika können Prozessabläufe im OP verbessert werden. Dazu gehören die Verkürzung von Extubationszeiten und Aufwachraumverweildauern, eine bessere Auslastung von OP-Kapazitäten, weniger postoperative Komplikationen, und daraus resultierend, verminderte Personalbindungszeiten [4,5]. Üblicherweise werden Allgemeinanästhesien in Form einer totalen intravenösen Anästhesie mit Propofol oder als balancierte Anästhesie mit einem Inhalationsnarkotikum durchgeführt und jeweilig mit einem Opioid kombiniert. Bei beiden Anästhesieverfahren sind individuelle Vor- und Nachteile zu berücksichtigen. Aufgrund der individuellen Unterschiede und Bedürfnisse zwischen den Patienten gibt es kein Anästhetikum, welches in jeder klinischen Situation passend und bei jedem Patienten gleichermaßen optimal anzuwenden ist.

### 2.1.1 Inhalationsanästhesie

Als Inhalationsnarkose bezeichnet man eine Allgemeinanästhesie mit volatilen Anästhetika, die zur Narkoseeinleitung und/oder -aufrechterhaltung eingesetzt werden. Diese Narkosemittel werden durch Inhalation als Gase oder verdampfte Flüssigkeiten zugeführt.

Die volatilen Anästhetika zeichnen sich durch eine gute hypnotische, aber geringe analgetische Wirkung aus. Zur Erlangung einer adäquaten Analgesie während des operativen Eingriffs ist deshalb die Kombination mit intravenös verabreichten Opiaten notwendig [2]. Dieses Vorgehen bezeichnet man als Balancierte Anästhesie. Bei dieser Narkosetechnik spielen synergistische Effekte in der Interaktion von volatilen Anästhetika mit Opiaten eine wichtige Rolle [2,6].

Ein Vorteil der volatilen Anästhetika besteht in deren universeller Einsetzbarkeit in klinischen Situationen, die nach alternativen Lösungen verlangen. So ist Sevofluran das einzige Anästhetikum, mit dem man schnell und komfortabel eine Narkose einleiten kann, ohne einen venösen Gefäßzugang zu haben. Da Isofluran und Desfluran beim wachen Patienten zu einer starken Reizung der Atemwege führen, ist mit diesen Substanzen eine Narkoseeinleitung per Inhalation über eine Gesichtsmaske nicht möglich [7]. Die Narkoseeinleitung per Inhalation kann jedoch notwendig werden, zum Beispiel bei Säuglingen und Kleinkindern mit einem schlechten peripheren Venenstatus sowie bei verhaltensauffälligen oder dementen geriatrischen Patienten, die sich im Wachzustand in der Regel heftig gegen die Anlage eines venösen Gefäßzuges wehren.

Die modernen Inhalationsanästhetika Desfluran, Sevofluran und Isofluran sind halogenierte Methylether, die eine sehr ähnliche chemische Struktur aufweisen [2]. Sie werden über die Lunge aufgenommen, physikalisch im Blut gelöst transportiert und gelangen über Diffusion in die verschiedenen Gewebe [8,9]. Der genaue Wirkmechanismus der volatilen Anästhetika ist nicht bekannt [9]. Ursprünglich nahm man eine direkte Wirkung an der Zellmembran mit Hemmung der Membrandepolarisation an (Lipidtheorie) [9]. Darüber hinaus scheint es eine Beeinflussung verschiedener Neurotransmitter-Systeme zu geben [9]. Wesentlich für die klinische Wirkung scheint die Interaktion mit den ligandengesteuerten GABA- (Gamma-Aminobuttersäure), NMDA- (N-Methyl-D-Aspartat) und  $\alpha_2$ -Rezeptoren zu sein [10].

Die pharmakokinetischen Eigenschaften und pharmakodynamischen Wirkungen der einzelnen volatilen Anästhetika unterscheiden sich jedoch voneinander, was insbesondere im Hinblick auf die Narkoseeinleitung und -ausleitung von Bedeutung ist [2]. So gibt es Unterschiede beim Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten, der die Löslichkeit eines volatilen Anästhetikums im Blut beschreibt und ein Maß für die pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Substanzen darstellt [8]. Je niedriger der Blut-Gas-Verteilungseffizient ist, umso schneller steigt der

alveoläre Partialdruck an. Je größer die Partialdruckdifferenz zwischen Blut und Gewebe, desto mehr Narkosegas wird vom Gewebe aufgenommen [8]. Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient bei den gebräuchlichen Narkosegasen Desfluran (0,4), Sevofluran (0,7) und Isofluran (1,4) erklärt die höhere Ein- und Ausleitungsgeschwindigkeit beim Sevofluran und vor allem Desfluran, im Vergleich zum Isofluran.

Um die Wirksamkeit der verschiedenen Inhalationsanästhetika miteinander zu vergleichen, die wiederum von der Fettlöslichkeit der Substanzen abhängt, bedarf es eines indirekten Maßes der Wirkstärke [2]. Das gebräuchlichste Vergleichsmaß ist der MAC-Wert (minimale alveoläre Konzentration) [2,8]. Dieser ist definiert als minimale alveoläre Konzentration eines Inhalationsanästhetikums, bei der 50 % der Patienten keine Schmerzreaktion auf einen Hautschnitt zeigen (MAC<sub>50</sub>) [8,11].

Volatile Anästhetika entfalten einerseits eine hypnotische Wirkung im Gehirn und andererseits vermitteln sie eine Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Rückenmarksebene [2,9]. Für die Schmerzreaktionen auf einen Hautschnitt ist die Wirkung auf spinaler Ebene entscheidender, daher spiegelt der MAC eher die Unterdrückung spinaler motorischer Reflexe wider [2,9]. Zusätzlich ist der MAC-Wert erheblichen Schwankungen unterlegen, da er von verschiedenen Faktoren (z.B. Alter, Körpertemperatur, Kombination mit anderen Anästhetika) beeinflusst wird [2]. Die Narkosetiefe kann anhand des MAC-Wertes nur eingeschränkt beurteilt werden [2]. Für die Bestimmung der Narkosetiefe ist die Verwendung eines Narkose-EEGs besser geeignet (siehe Kapitel 2.1.5).

*„Es gibt Hinweise, dass die Balancierte Anästhesie mit einer verlässlicheren Immobilität der Patienten während des operativen Eingriffs einhergeht und mit einer größeren vegetativen Stabilität [12-15]. [1]“* Die Vorteile der volatilen Anästhetika in Bezug auf die Unterdrückung intraoperativer Spontanbewegungen sind in Kapitel 2.1.6 näher beschrieben.

Als klinisch bedeutsamer Vorteil der Inhalationsanästhesie wird die große hämodynamische Stabilität [4], vor allem bei kardialen Risikopatienten, betrachtet [8]. Das Herzzeitvolumen bleibt trotz der dosisabhängigen negativ-inotropen Wirkung der volatilen Anästhetika durch Senkung der Nachlast konstant [8]. Die negativ-inotrope Wirkung führt außerdem zu einem reduzierten Sauerstoffbedarf des Myokards und zu einer Verbesserung der diastolischen Funktion, was besonders für Patienten mit koronarer Herzkrankheit günstig ist [8]. Diese Effekte sollen zu einer Kardioprotektion führen, d.h. sie schützen vor Herzinfarkten [8,16] und vor der Entwicklung einer irreversiblen postoperativen myokardialen Dysfunktion [17-24]. Kardioprotektive Effekte wurden bislang hauptsächlich in Studien mit herzchirurgischen Patienten nachgewiesen [17,25,26]. Für nicht-kardiochirurgische Eingriffe liegen solche Ergebnisse bislang nicht vor.

Darüber hinaus wird eine Wirkungsverstärkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien durch volatile Anästhetika diskutiert [27]. Die einzelnen volatilen Anästhetika unterscheiden sich dabei nicht [28,29]. Es scheint keinen Einfluss auf die Anschlagszeit der Muskelrelaxanzien zu geben [8]. Die muskelrelaxierende Wirkung der volatilen Anästhetika entsteht sowohl auf Rückenmarksebene durch Hemmung der Motoneurone als auch an der motorischen Endplatte durch dosisabhängige Effekte [8]. Der Bedarf an nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien wird um 30-60 % durch die Anwendung volatiler Anästhetika bei 1,0 MAC gesenkt [8]. Die Nutzung dieses Effektes kann von Vorteil sein bei operativen Eingriffen, die eine dauerhafte Muskelentspannung erfordern, wie bei einer Laparoskopie oder Laparotomie, bei denen man aber gleichzeitig auf Repetitionsdosen von Muskelrelaxanzien verzichten möchte, um einem postoperativen Relaxanzüberhang vorzubeugen.

Ein weiterer Vorteil der balancierten Anästhesie gründet sich auf eine wesentliche Eigenschaft aller volatilen Narkotika, die in der Lage sind, den Atemwegswiderstand signifikant zu vermindern [30]. So wurde in tierexperimentellen Studien eine deutliche Abschwächung eines medikamentös-induzierten Bronchospasmus durch volatile Anästhetika nachgewiesen [31]. Deshalb eignen sich diese Substanzen besonders zur Aufrechterhaltung der Narkose bei Patienten mit obstruktiven Atemfunktionsstörungen wie COPD, Lungenemphysem, Asthma und vor allem beim Status asthmaticus.

Im Rahmen von neurochirurgischen Eingriffen ist die dosisabhängige Beeinflussung der Autoregulation der zerebralen Perfusion zu beachten [8,32]. Diese wird durch einen MAC-Wert über 1,5 beeinträchtigt, während bis zu einem MAC-Wert von 1,0 keine Störung der Autoregulation nachweisbar ist. Generell wird der zerebrale Sauerstoffverbrauch durch Sedierung und Hypnose vermindert [33].

Ein Nachteil der volatilen Anästhetika ist das emetogene Potential. Die Inhalationsanästhetika gelten als wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung von PONV in der frühen postoperativen Phase (0-2 h) [34]. In einer Metaanalyse wurde bei ambulanten Patienten, deren Anästhesie mit Inhalationsnarkotika durchgeführt wurde, eine höhere Inzidenz von PONV in der frühen postoperativen Phase beschrieben. In der späten postoperativen Phase (nach Entlassung) gab es hingegen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur TIVA. Das Gleiche traf auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus zu [35]. Außerdem gibt es eine größere Assoziation postoperativer Agitation mit der Anwendung von Inhalationsnarkotika [1,36]. Die Vor- und Nachteile der volatilen Anästhetika werden in Tabelle 1 zusammengefasst gegenüber gestellt.

**Tabelle 1: Vor- und Nachteile der Balancierten Anästhesie mit Inhalationsnarkotika**

<b>Vorteile von Inhalationsanästhetika</b>	<b>Nachteile von Inhalationsanästhetika</b>
Einleitung ohne intravenösen Zugang möglich (Sevofluran)	Emetogenes Potential [9], häufiger PONV [34,35]
Kardioprotektiver Effekt [8] und stabilere Hämodynamik [4]	Gestörte zerebrale Autoregulation (Hirndurchblutung) bei höherer Inhalationsanästhetika-Konzentration möglich [8,32]
Bronchodilatatorischer Effekt [30]	Patienten sind häufiger agitiert in der postoperativen Phase (v.a. Kinder) [36]
Weniger Spontanbewegungen intraoperativ [2,9]	Epileptiforme EEG-Verläufe bei hohen Sevoflurankonzentrationen bei Kindern [37]
Weniger unerwünschte intraoperative Wachheit (awareness) [4]	
Kostengünstiger (im low-flow- und minimal-flow-Modus)	

### 2.1.2 TIVA

Bei der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) handelt es sich um eine Form der Allgemeinanästhesie, die vollständig durch intravenöse Verabreichung von Anästhetika durchgeführt wird. Die Anästhetikagaben können intermittierend durch Injektionen oder kontinuierlich als Infusion mithilfe einer Spritzenpumpe erfolgen. Am gebräuchlichsten ist die Kombination eines kurzwirksamen Hypnotikums (meist Propofol) und eines Analgetikums (Opiat).

Andere hypnotische Substanzen wie Barbiturate, Etomidat und Ketamin finden zwar Anwendung bei der Narkoseeinleitung, eignen sich allerdings aufgrund ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften und ihres Nebenwirkungsprofils nicht oder nur bedingt zur Narkoseaufrechterhaltung.

Propofol ist ein sehr gut steuerbares GABA-erges Hypnotikum [10]. „Die Vorteile der Propofolanwendung bestehen in einer zügigen Narkoseeinleitung, einer guten Steuerbarkeit, einem komfortablen Aufwachverhalten sowie in einer geringeren Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) [38]. [1]“ Der schnelle Abbau und die zügige Elimination

erlauben eine schnelle Narkoseausleitung und Übergabe des Patienten an den Aufwachraum [35,39,40]. Einige Autoren beschreiben eine besondere Eignung für ambulante Patienten [35].

Darüber hinaus hat Propofol antiemetische Effekte, die schon bei sehr niedrigem Plasmaspiegel auftreten. Der antiemetisch wirksame Plasmaspiegel von Propofol liegt deutlich unter dem hypnotischen Bereich [35,41]. Die Tatsache, dass der antiemetische Effekt von Propofol vor allem in der frühen postoperativen Phase zum Tragen kommt und in der späten postoperativen Phase keine Bedeutung zu haben scheint, ist mutmaßlich auf die kurze Halbwertszeit der Substanz zurück zu führen [35,42].

Der Propofolbedarf zum Erreichen einer ausreichenden Narkostiefe kann für die einzelnen Patienten sehr unterschiedlich sein, es mangelt jedoch an einem eindeutigen Indikator für diesen Bedarf [43]. Außerdem spielen verschiedene Faktoren wie Alter, Gewicht, Geschlecht und Opiatdosierung eine wichtige Rolle [44].

*„Infolgedessen besteht ein höheres Risiko für intraoperative Wachphänomene (Awareness) bei der intravenösen Anästhesie als bei der Anwendung von Inhalationsnarkotika, die über die endexpiratorische Narkosegaskonzentration gesteuert werden kann [45]. Darüber hinaus gibt es Berichte, dass es bei der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) häufiger zu unerwünschten Spontanbewegungen während der Operation kommt als bei der Balancierten Anästhesie [46-48]. Allerdings sind diese unerwünschten Spontanbewegungen nicht nur von der Wahl des Hypnotikums abhängig, sondern auch von den jeweiligen Relaxations- und Analgesieregimen, durch die sich ebenfalls eine Minimierung erzielen ließe. [1]“*

Des Weiteren kann die TIVA zu einer ausgeprägten Kreislaufdepression mit hämodynamischer Instabilität führen. Dies gilt insbesondere bei Vorliegen einer Hypovolämie, bei bestehender Herzinsuffizienz und für geriatrische Patienten [49]. In Tabelle 2 sind die Vorteile der TIVA den Nachteilen gegenübergestellt.

**Tabelle 2: Vor- und Nachteile der Totalen intravenösen Anästhesie TIVA**

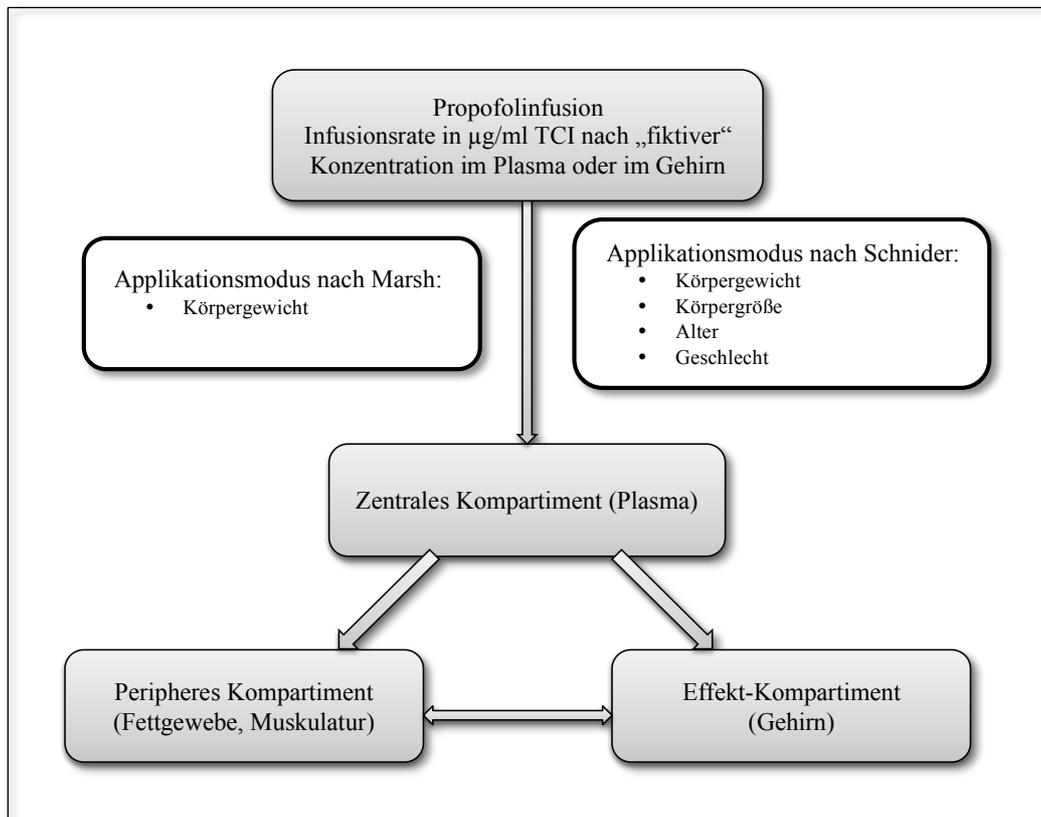
<b>Vorteile TIVA</b>	<b>Nachteile TIVA</b>
Gute Steuerbarkeit	Sicherer intravenöser Zugang notwendig
Schnelle Einleitung und Vertiefung [50]	Individueller Bedarf ist sehr unterschiedlich [43]
Schnelle Erholung [35]	Plötzlich abruptes Erwachen
Antiemetische Wirkung [35,41]	Awarenessrisiko erhöht [45]
Stimmungsaufhellende Wirkung [51]	Propofol-Injektionsschmerz [52]
Ausgeprägte pharyngeale Reflexdämpfung und Atemdepression und damit Möglichkeit zur Intubation ohne Muskelrelaxantien [53]	Hämodynamische Instabilität, Kreislaufdepression [49]
Triggerfreie Narkose bei Maligner Hyperthermie [9]	Spinale Reflexdämpfung vermindert [13]

Um dem sehr unterschiedlichen Propofolbedarf gerecht zu werden und eine individuell adaptierte Dosierung zu ermöglichen, wurde Ende der 1990 er Jahre das TCI-Modell (target-controlled Infusion) eingeführt [54]. Es wurde seitdem stetig weiterentwickelt und als „etablierte Applikationsform für intravenöse Anästhetika“ genutzt [54]. Es handelt sich hierbei um eine computergesteuerte Applikation auf der Basis pharmakokinetischer Modelle [54]. Grundlage für diese Modelle sind einerseits modellunabhängige Analysen (z.B. Bestimmung der Clearance, des Verteilungsvolumen und der terminalen Halbwertszeit), andererseits modellabhängige Analysen (Kompartiment-Modell) [54,55].

Das Kompartiment-Modell stellt eine Simplifizierung dar, bei der der Körper, in dem sich die Substanz verteilt, in drei Kompartimente unterteilt wird (Darstellung in Abbildung 1). Die Dosierung wird zunächst in das zentrale Kompartiment (Plasma) gegeben, von hier erfolgt die Umverteilung in die peripheren Kompartimente (Fettgewebe, Muskulatur und Effekt-Kompartiment Gehirn) [54].

Das Volumen des zentralen Kompartiments wird durch patientenbezogene Variablen geschätzt [54]. Bei Einführung der TCI wurde im sogenannten Marsh-Modell eine proportionale Beziehung vom Körpergewicht zum Verteilungsvolumen angenommen [54,56]. Bei der Weiterentwicklung von Schnider erhielt das TCI-Modell eine größere Komplexizität durch weitere Kovariablen (Körpergewicht, Körpergröße, Alter, Geschlecht) und ein Modell für die Effektkonzentration [54,57,58]. Der Vorhersagefehler für die tatsächliche Konzentration in der

Erhaltungsphase der Infusion unterscheidet sich bei den beiden Modellen jedoch kaum und liegt bei etwa 10 %. Unterschiede gibt es vor allem in der Initialphase, der Narkoseeinleitung [54,59].



**Abbildung 1: Drei-Kompartiment-Modell des TCI-Modus modifiziert nach Tonner [8] und Ihmsen [54]**

### 2.1.3 PONV

Neben der Furcht vor Wundschmerz und Awareness gehört das Auftreten von PONV zu den größten Ängsten von Patienten im Zusammenhang mit einem operativen Eingriff. Trotz des Einsatzes moderner Anästhetika und der Existenz zahlreicher Leitlinien ist immer noch ca. ein Drittel aller Patienten nach Allgemeinanästhesien von PONV (Inzidenz etwa 30-40 %) betroffen [60-63]. Dementsprechend hat für die meisten Patienten die Vermeidung von PONV einen ähnlichen Stellenwert wie die Vermeidung postoperativer Schmerzen [60,64]. Auch wenn PONV meist selbstlimitierend ist und selten folgenschwere Komplikationen nach sich zieht, so sind diese allerdings für die betroffenen Patienten gravierend [60,65]. PONV kann in seltenen Fällen durch Nahtinsuffizienz, Ösophagusrupturen (Mallory-Weiss- und Boerhave-Syndrom), Aspiration mit Pneumonien oder Nachblutungen eine signifikante Morbidität verursachen [34,62,66]. Die Entlassung nach ambulanten Operationen kann durch das Auftreten von PONV

verzögert sein [35]. Außerdem können Übelkeit und Erbrechen die Patienten psychisch sehr belasten.

Die Pathophysiologie von PONV wird, anders als das chemotherapie- oder opioid-induzierte Erbrechen, noch nicht ausreichend verstanden [60,66]. Kerngebiete des Hirnstamms bzw. der Medulla oblongata bilden das sogenannte Brechzentrum [60,67]. Afferente Bahnen verschiedener Qualitäten gelangen aus unterschiedlichen Bereichen ins Brechzentrum: vor allem dopaminerg (aus der Chemorezeptor-Triggerzone), serotonerg (Nervus vagus) und histaminerg (aus dem Vestibularorgan) [60]. Die Erregung viszeraler und somatischer Kerngebiete durch das Brechzentrum kann vegetative Reaktionen und den Brechakt bedingen [60]. Erbrechen stellt ein vegetatives Reflexmuster dar und kann auch ohne vorher empfundene Übelkeit ausgelöst werden [60].

PONV ist letztlich ein multifaktorielles Geschehen, dem vielfältige Ursachen zu Grunde liegen können und für das etliche Risikofaktoren untersucht worden sind. Einige dieser Risikofaktoren mit klinischer Relevanz sind inzwischen durch Studien gut belegt. Andere Faktoren werden bei unzureichender oder widersprüchlicher Datenlage noch immer kontrovers diskutiert (siehe Abbildung 2) [60].

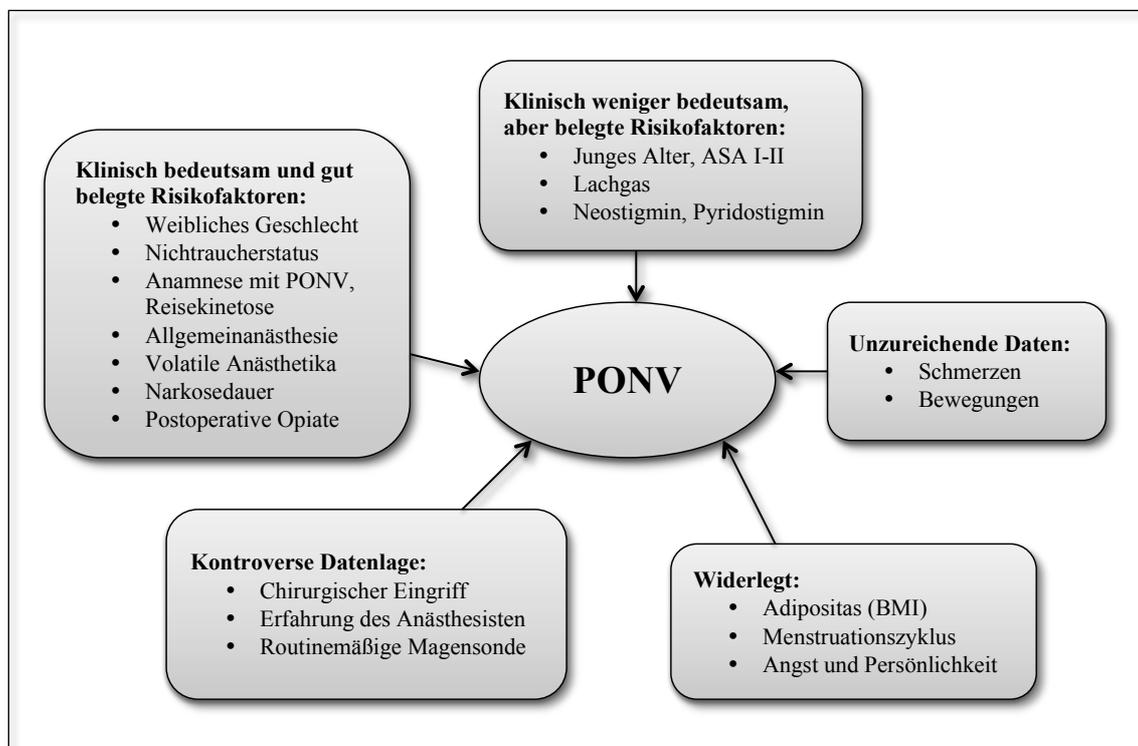


Abbildung 2: Risikofaktoren für PONV und deren Datenlage modifiziert nach Apfel et al. [60]

Die klinisch bedeutsamsten Risikofaktoren sind: weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, PONV-Anamnese bzw. Reisekrankheit, Allgemeinanästhesie, Narkosedauer, Gebrauch von volatilen Anästhetika und postoperative Schmerztherapie mit Opiaten [60]. Bezüglich des proemetischen Effektes gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den gebräuchlichsten volatilen Anästhetika Sevofluran, Desfluran und Isofluran. Allerdings ist das Lachgas, welches inzwischen in vielen Anästhesieabteilungen nicht mehr zum Behandlungsspektrum gehört, wesentlich stärker proemetogen als die genannten Substanzen [34,60,68].

Bei den patientenspezifischen Risikofaktoren ist das weibliche Geschlecht als größtes Risiko zu nennen. Frauen neigen dreimal häufiger zu PONV als Männer [60,69-72]. Zur Risikoeinschätzung hat sich in der klinischen Routine ein vereinfachter Score bewährt und wird nach dem Erstbeschreiber auch Apfel-Score oder PONV-Score nach Apfel genannt [60,69]. Dieser beinhaltet das Geschlecht, die Existenz von Reiseübelkeit oder PONV in der Anamnese, einen bestehenden Nikotinabusus und einen potenziellen Opiatbedarf in der postoperativen Phase (siehe Abbildung 3). Der Score erlaubt die Risikoeinschätzung in Prozent und ist gut validiert [34,60,73]. Seine Sensitivität und Spezifität liegen etwa bei 70 % [74].

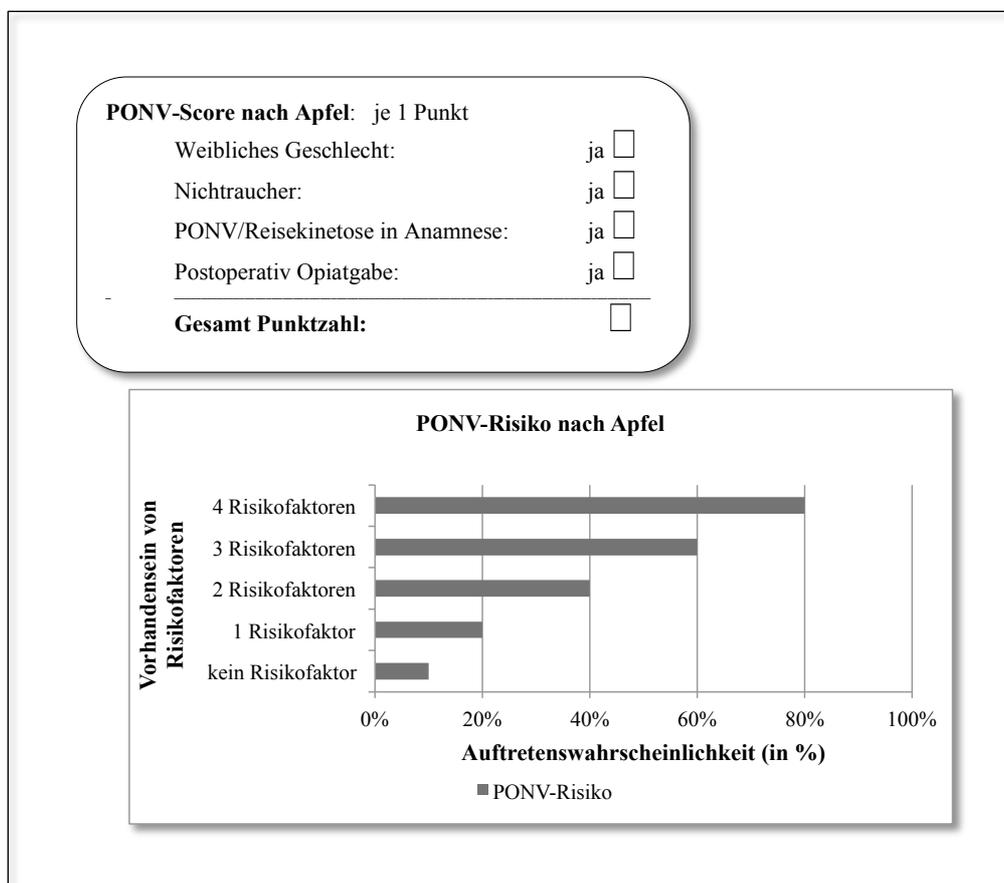


Abbildung 3: Vereinfachter Risiko-Score für PONV und dessen Risikobewertung nach Apfel et al. [60]

Da die Sensitivität und Spezifität des Scores etwas eingeschränkt sind, gibt es in den Consensus-Leitlinien keine Empfehlung für eine grundsätzliche PONV-Prophylaxe [61]. Patienten mit niedrigem PONV-Risiko profitieren kaum von einer Prophylaxe, sind aber den Nebenwirkungen der Antiemetika ausgesetzt [61]. Patienten mit einem mittleren Risiko (2 Punkte im Apfel-Score) sollten eine PONV-Prophylaxe, bestehend aus einer oder zwei Maßnahmen (Pharmakologische Intervention/Antiemetikagabe), erhalten. Für Patienten mit einem hohen Risiko (3-4 Punkte im Apfel-Score) wird ein multimodales Konzept mit mehr als zwei Maßnahmen empfohlen [60,74]. Optimalerweise werden zur PONV-Prophylaxe Antiemetika verschiedener Klassen mit unterschiedlichen Wirkorten gewählt, um die Effektivität zu erhöhen [74,75]. Eine Übersicht über Möglichkeiten für die PONV-Prophylaxe ist in Abbildung 4 dargestellt.

Die antiemetische Prophylaxe mit Ondansetron 4mg (5-HT3-Antagonist), Droperidol 1,25 mg oder Dexamethason 4 mg ist als gleichwertig zu betrachten und senkt das PONV-Risiko jeweils um etwa 26 % [74,75]. Durch die kombinierte Gabe dieser Substanzen kann der antiemetische Effekt noch einmal potenziert werden.

Während in der Consensus-Leitlinie von 2014 die TIVA noch als wirksames Instrument zur PONV-Prophylaxe verankert ist, belegen neuere Metaanalysen die Gleichwertigkeit von TIVA und inhalativer Anästhesie in Kombination mit einem Antiemetikum in der frühen postoperativen Phase (bis zwei Stunden) [4]. In der späten postoperativen Phase ist die TIVA sogar mit einem erhöhten PONV-Risiko verbunden.

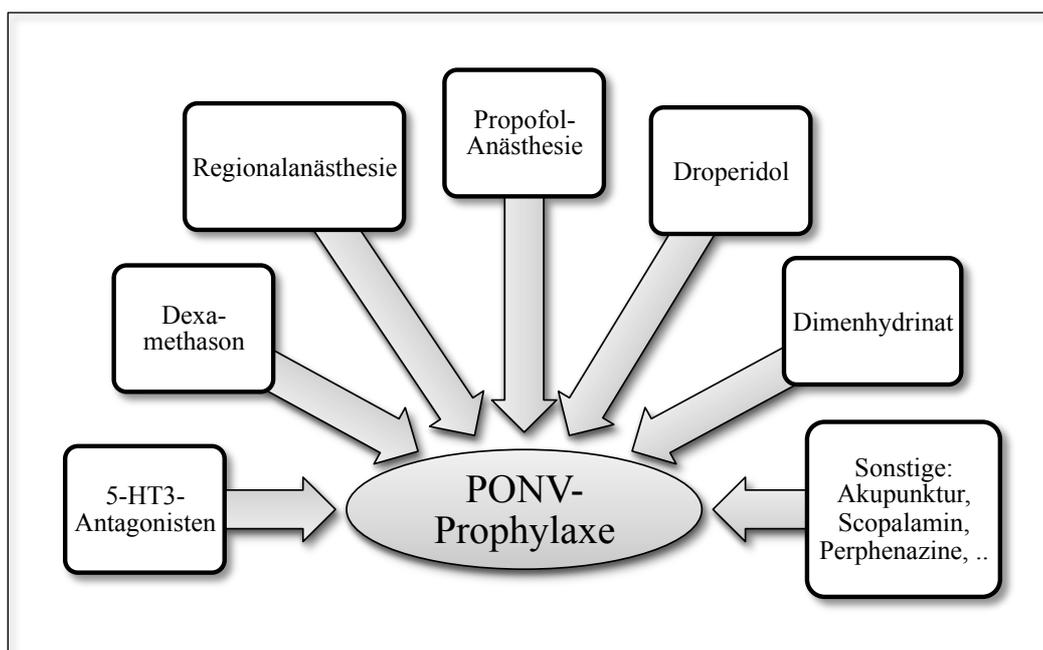


Abbildung 4: Möglichkeiten zur PONV-Prophylaxe modifiziert nach Gan et al. [74]

#### 2.1.4 Hämodynamische Stabilität

Die Hämodynamik repräsentiert den Blutfluss im gesamten Körper. Sie sichert die adäquate Perfusion aller Organe und wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Die hämodynamische Stabilität hängt im Wesentlichen vom Volumenstatus, dem peripheren Widerstand (Gefäßsystem), der Pumpfunktion des Herzens (Herzzeitvolumen) und der Blutzusammensetzung sowie dessen Strömungseigenschaften (Rheologie) ab. Die Erhaltung der hämodynamischen Stabilität während einer Operation und damit die Gewährleistung einer suffizienten Organperfusion sind essentiell für das Outcome der Patienten [32].

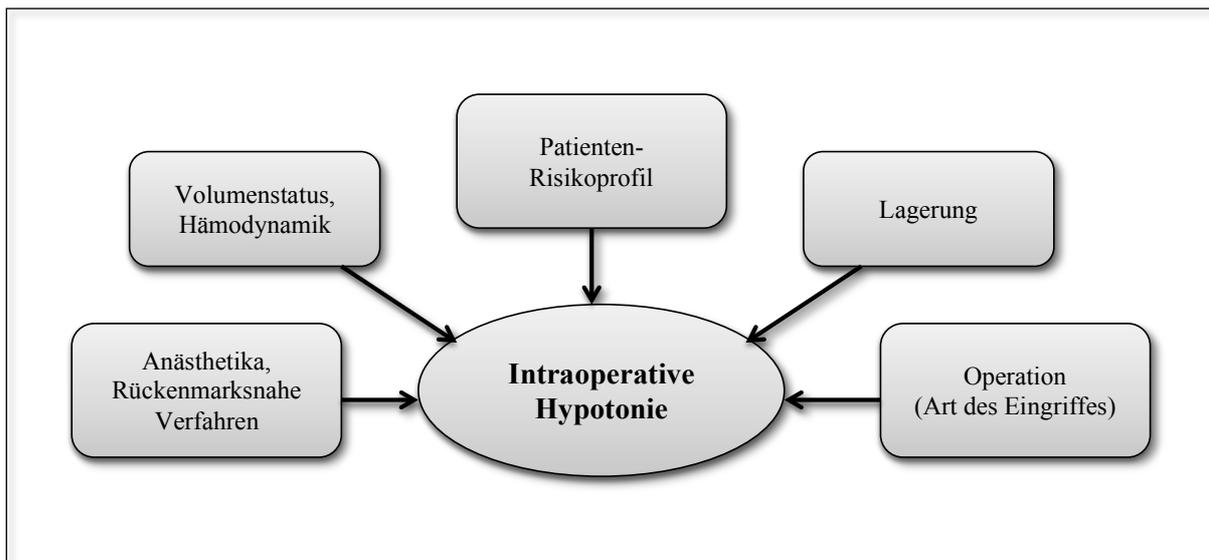
Von allen hämodynamischen Variablen unterliegt der Blutdruck den größten Schwankungen während einer Narkose [76]. Die Dauer einer ausgeprägten intraoperativen Hypotonie (mittlerer arterieller Druck, MAD < 55mmHg) wurde als unabhängiger Faktor für akute Nierenschädigungen, für perioperative Myokardischämien und für eine erhöhte postoperative Mortalität identifiziert ebenso wie für zerebrale Folgeschäden [3,32,76,77].

Intraoperative Hypotonien sind ein häufiges Begleitphänomen sowohl von Allgemein- als auch von Regionalanästhesien. Die Häufigkeit und Outcome-Relevanz sind in Abhängigkeit vom Risikoprofil der Patienten, dem Anästhesieverfahren und der Operation zu sehen [32,78]. Ein besonderes Risikoprofil mit erhöhter Anfälligkeit für intraoperative Hypotonien weisen Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen auf: Die Koronarreserve ist bei Myokardhypertrophie verringert [32]. Auch Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung (KHK) sowie einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) sind durch Hypotonien bedroht, weil ihre Autoregulationsgrenzen zur Sicherstellung einer ausreichenden Perfusion verschoben sind und starken individuellen Schwankungen unterliegen [32].

Des Weiteren ist ein erhöhtes Hypotonie-Risiko mit folgenden Faktoren assoziiert, die zur besseren Übersicht in Abbildung 5 zusammengefasst sind [76]:

- Höheres Lebensalter (> 65 Jahre)
- Bradykardie (Herzfrequenz < 60/min)
- Präoperativer Volumenmangel
- Störungen der Hämodynamik im Rahmen einer Schocksymptomatik
- Große chirurgische Eingriffe

Aber auch gesunde Patienten (ASA I-II) können eine intraoperative arterielle Hypotonie erleiden. Dies wird vor allem durch entsprechende Lagerungen auf dem OP-Tisch (z.B. halbsitzende Position bei Schultereingriffen) oder durch intraoperative Volumenverschiebungen begünstigt [32,76].



**Abbildung 5: Risikofaktoren für das Auftreten von intraoperativer Hypotonie modifiziert nach Frank et al. [76]**

Natürlich hat auch das Anästhesieverfahren einen wesentlichen Einfluss auf die hämodynamische Stabilität. Besonders bei rückenmarksnahen Regionalanästhesien (PDK) und während der Einleitungsphase von Allgemeinanästhesien, vor allem bei älteren Patienten, besteht das Risiko hypotoner Blutdruckentgleisungen [76,79,80]. Der kreislaufdepressive Effekt aller Anästhetika zur Narkoseinduktion ist hinlänglich bekannt, allerdings ist dieser unterschiedlich ausgeprägt [76,81]. Speziell die Induktion mit Propofol führt zu relevanten Hypotonien. Diese sind bedingt durch eine Hemmung der sympathischen Reflexantwort [76,82,83] sowie durch eine Abnahme des Gefäßwiderstandes im venösen Stromgebiet [49]. Demgegenüber scheint Propofol keine signifikante Änderung der Auswurfraction des Herzens (Cardiac Output) zu bewirken [49].

Das Ausmaß der intraoperativen Hypotonie ist außerdem mit der Narkosetiefe assoziiert, vor allem im Falle einer inadäquat tiefen Narkose [76]. Diskutiert wurde, ob im Rahmen einer TIVA die Reduktion der Propofoldosis bei gleichzeitiger Erhöhung der Opiatgabe vorteilhaft in Bezug auf die Hämodynamik wäre [84]. Zwar bestätigten einige Studien die signifikante Dosisreduktion von Propofol (TCI-Modus) für eine definierte Narkosetiefe bei gleichzeitig erhöhter Opiatdosierung (Remifentanyl), jedoch war kein signifikanter Unterschied bezüglich der auftretenden arteriellen Hypotonierate zu erkennen [44].

Im Hinblick auf den Einfluss verschiedener Anästhesietechniken auf die Funktion des Herz-Kreislauf-Systems werden jedoch nicht nur negative Auswirkungen, sondern auch positive Effekte diskutiert. Vorwiegend in Studien an kardiochirurgischen Patienten konnten

kardioprotektive Effekte durch volatile Anästhetika, insbesondere nach Anwendung von Sevofluran, nachgewiesen werden [17-24,85]. Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen hatten postoperativ eine bessere Myokardfunktion, niedrigere Troponinspiegel und weniger Bedarf an inotropen Medikamenten, wenn sie eine Anästhesie mit volatilen Anästhetika erhielten [17]. Ferner gibt es Hinweise auf eine unterschiedliche Auswirkung der beiden Narkoseregime auf die Immunantwort [86]. So wurden höhere Interleukinspiegel (IL-6 und IL-10) bei Patienten nachgewiesen, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff in intravenöser Anästhesie im Vergleich zu einer inhalativen Anästhesie unterzogen haben.

Bei nicht-kardiochirurgischen Patienten konnten diese Effekte allerdings noch nicht nachgewiesen werden. Allgemein ist sehr umstritten, ob die kardioprotektiven Effekte gleichermaßen bei Patienten wirksam sind, die sich einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff unterziehen. Diesbezüglich mangelt es an hochwertigen Outcome-Studien bei nicht-kardiochirurgischen Hochrisiko-Eingriffen [87].

### **2.1.5 Awareness und Narkosetiefenmonitoring**

Intraoperative Wachheit während einer Allgemeinanästhesie wird als Awareness bezeichnet [88]. Diese Wachheitszustände können bewusst (mit expliziter Erinnerung) oder unbewusst wahrgenommen werden. Sie bleiben häufig unbemerkt und können psychopathologische Folgen haben [88-90]. Die Prävalenz wird mit 0,1-0,2 % angegeben [89,91-95]. Die richtige individuelle Dosierung von Anästhetika hat eine herausragende Bedeutung für die Vermeidung von Awareness.

Ein erhöhtes Risiko für Awareness besteht bei [89]:

- Verminderter oder erhöhter Toleranz gegenüber Anästhetika in der Anamnese
- dem Gebrauch von Muskelrelaxanzien
- Notfallsituationen
- Komplexen Arbeitssituationen und psychischem Stress für den Anästhesisten
- Anwendungsfehlern bei der Narkosetechnik und technisches Versagen der Geräte
- Narkoseeinleitung und -ausleitung
- Sectio caesarea

In der klinischen Routine werden oft vegetative Symptome (wie Anstieg der Herzfrequenz oder des Blutdrucks, Tränenbildung, Schwitzen) als Surrogatparameter zur Detektion von Awareness herangezogen [89,96]. Das Neuromonitoring mithilfe eines Narkose-EEGs bietet jedoch eine

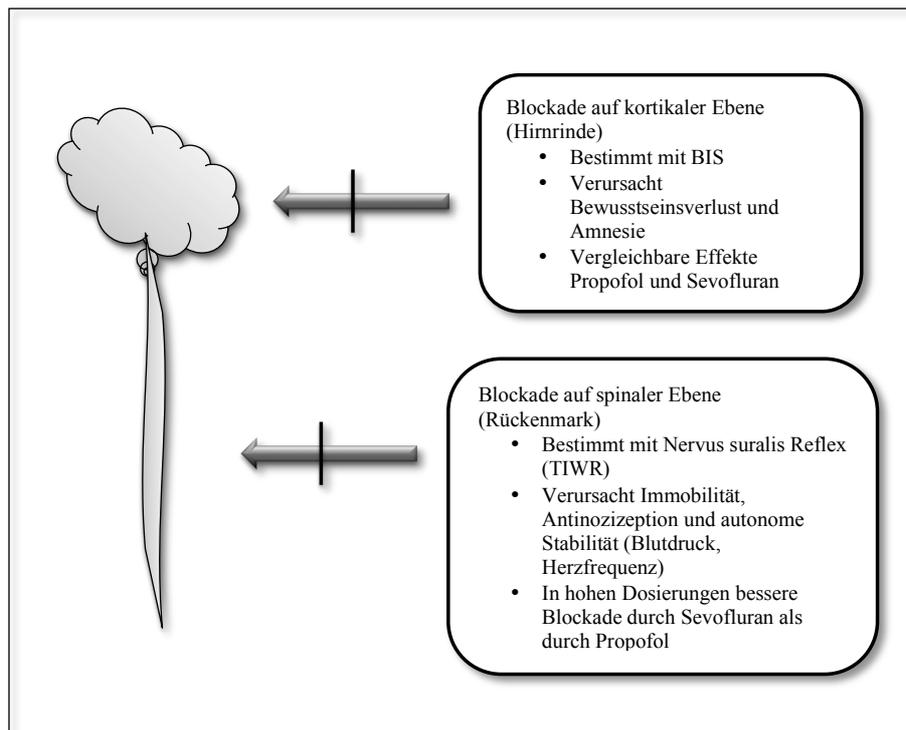
verlässliche Möglichkeit zur Überwachung der Narkosetiefe (Anästhetikawirkungen an der Grosshirnrinde). Dabei dient es der individuellen Dosisfindung [44,89] und senkt die Rate für Awareness im Vergleich zur klinischen Einschätzung. Die am meisten eingesetzten EEG-Monitore BIS<sup>®</sup> und Narcotrend<sup>®</sup> sind in Bezug auf ihre Stärken und Limitationen unter klinischen Gesichtspunkten vergleichbar zu bewerten [89].

Durch die Anwendung des Neuromonitorings sollen folgende Vorteile erzielt werden:

- Optimale Narkosetiefe
- Vermeidung von Über- und Unterdosierung der Anästhetika
- Vermeidung von Awareness
- Risikoreduktion für das Auftreten eines postoperativen Delirs [97]
- Schnellere Rekonvaleszenz
- Kürzere postoperative Überwachung
- Kostenreduktion

### **2.1.6 Intraoperative Spontanbewegungen**

Ein wesentlicher Faktor für den Erfolg operativer Eingriffe ist eine adäquate Anästhesie, die eine komplette Immobilität des Patienten während der Operation gewährleistet. Die wesentlichen Ziele der Anästhesie bestehen darin, Bewusstsein und Schmerz auszuschalten. Darüber hinaus gilt es motorische, autonome und kardiozirkulatorische Reflexantworten wie Muskelanspannung, Abwehrbewegungen und Blutdruck- sowie Herzfrequenzanstiege zu verhindern. Für die Erreichung dieser Ziele bieten Propofol einerseits und Inhalationsanästhetika andererseits unterschiedliche Voraussetzungen. Dabei werden Unterschiede hinsichtlich der molekularen Wirkmechanismen und Differenzen in Bezug auf regionale Wirkeffizienz an Großhirnrinde, Hirnstamm und Rückenmark diskutiert. Während die inhibitorische Wirkung von Propofol und von volatilen Anästhetika auf die kortikale Aktivität (Hypnose) vergleichbar ist, scheinen Reflexe auf der Ebene des Rückenmarks durch volatile Anästhetika stärker gedämpft zu werden [13]. Bei mangelnder Reflexdämpfung und fehlender oder abgeschwächter Muskelrelaxation kann es trotz adäquater Narkosetiefe zu intraoperativen Spontanbewegungen kommen. Dies wiesen Untersuchungen bereits 1993 nach [98]. Sie belegten in einer Untersuchung an Ziegen, dass es sich bei den Spontanbewegungen in Reaktion auf einen schmerzhaften Reiz um spinal-vermittelte Reflexe handelt und nicht um eine kortikal-bedingte Antwort [98]. Vereinfacht lassen sich die Ergebnisse in Abbildung 6 zusammenfassen.



**Abbildung 6: Inhibitorische Wirkung von Anästhetika auf verschiedenen Ebenen des zentralen Nervensystems modifiziert nach Mourisse et al. [13]**

Bei vielen diagnostischen und therapeutischen Eingriffen und in bestimmten Phasen der Operation müssen Spontanbewegungen des Patienten sowie abruptes Aufwachen unbedingt vermieden werden, dazu gehören MRT-Untersuchungen bei Kindern, neurochirurgische Eingriffe, Augenoperationen und endoskopische Naseneingriffe. Dementsprechend stellt sich die Frage, ob in den genannten klinischen Situationen eine Balancierte Anästhesie mit volatilen Narkotika von Vorteil ist gegenüber einer TIVA mit Propofol. Bisher gibt es zu dieser klinisch bedeutsamen Fragestellung nur wenige Untersuchungen. Eine randomisierte Studie evaluierte zwei Narkoseregime bezüglich ihrer Eignung für MRT-Untersuchungen bei Kindern [99]. Dabei erwies sich Sevofluran während des diagnostischen Eingriffs als geeigneter, im Vergleich zu einer kombinierten Gabe von Propofol und Remifentanyl. In der Propofolgruppe zeigten 25 % der Patienten während der Untersuchung Spontanbewegungen, was der Untersuchungsqualität äußerst abträglich war. In der Sevoflurangruppe gab es demgegenüber keine Spontanbewegungen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine randomisierte Doppelblindstudie in der ambulanten Anästhesie, bei der es unter Propofolgabe wesentlich häufiger (55 %) zu unerwünschten intraoperativen Spontanbewegungen kam als unter Sevofluran-Narkose (10 %) [48].

### **2.1.7 Postoperative kognitive Dysfunktion**

Die kognitive Funktion wird durch diverse Modalitäten wie Sprache, abstraktes Denken, Flexibilität, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Wahrnehmung gebildet [100]. Deren Beeinträchtigung kann für die Patienten folgeschwer sein [100].

Vorübergehende kognitive Funktionsstörungen im Zusammenhang mit einem operativen Eingriff wurden bereits 1955 erstmalig beschrieben [101]. Inzwischen ist die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) als postoperative Komplikation anerkannt und es gilt als gesichert, dass diese mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden ist [100,102,103]. Trotz dieser Erkenntnisse bestand lange kein Konsens über die genaue Definition [100].

Eine Empfehlung zur Nomenklatur wurde Ende 2018 nach Jahren interdisziplinärer Arbeit schließlich von der Consensus Working Group veröffentlicht [104,105]. Die „leichte und schwere neurokognitive Störung (NCD)“ ist letztlich als eine neuauftretene postoperative Änderung der Kognition im Vergleich zu präoperativen Werten zu verstehen [103,104]. Die reduzierte kognitive Leistung bleibt hierbei länger bestehen, als die Dauer pharmakologischer Einwirkungen und funktioneller Einschränkungen durch Narkose und Operation erklären würden [104]. Hiervon zu unterscheiden ist das postoperative Delir. Dieses ist ein akutes Ereignis, das durch einen variablen Verlauf und durch die Änderung des Bewusstseins mit primärer Störung der Aufmerksamkeit und/oder formaler Denkstörung gekennzeichnet ist [100,104,106]. Dennoch scheint es einen Zusammenhang zwischen dem postoperativen Delir (POD) und einer postoperativen kognitiven Störung zu geben [104]. Ein Delir muss vor der Durchführung von kognitiven Tests ausgeschlossen sein, da es die Testleistung ebenso beeinflusst wie die Wirkung von Medikamenten [104]. Je kürzer der Zeitpunkt zwischen Operation und Durchführung der kognitiven Testung ist, umso größer die Inzidenz an kognitiver Einschränkung [104].

Um für die Diagnostik von POCD eine valide und vergleichbare Testung zu haben, stellte die „International Study on Postoperative Cognitive Dysfunction“ (ISPOCD) eine 45 -minütige Testbatterie aus verschiedenen Modalitäten zusammen [100,102,107]. Hierbei wurde vor allem der Demenz-Screening-Test des Mini Mental State Examination (MMSE) herangezogen.

Patienten jeden Alters können von POCD betroffen sein. Häufiger finden sich Beeinträchtigungen jedoch bei älteren Patienten [103]. Ein besonderes Augenmerk muss hier auf den ambulanten Bereich gerichtet werden: hier ist es in der Vergangenheit zu schweren Verkehrsunfällen durch Patienten gekommen, die kurz zuvor nach einer ambulanten Operation entlassen worden waren [103,108].

Daten zur Inzidenz von POCD weichen je nach Patientenkollektiven, herangezogener Definition und Testverfahren stark voneinander ab [103,109-111]. Die Pathogenese von POCD ist ungewiss, jedoch konnten die nachfolgend genannten Risikofaktoren eruiert werden [100,102,103,107]:

- Alter des Patienten
- Vorbestehende zerebrale oder kardiovaskuläre Erkrankung
- Vorbestehende kognitive Beeinträchtigung (Demenz, TIA- oder POCD-Anamnese)
- Geringes Bildungsniveau
- Alkoholabusus
- Dauer der Operation und des Krankenhausaufenthalts
- Postoperative Komplikationen, Revisionseingriffe
- Medikamente mit langer Wirkdauer
- Störungen der Homöostase, Hypoxie oder Hypoperfusion, die eine Organischämie bedingen
- Delir

Es scheint keine signifikanten Unterschiede zwischen intravenöser und inhalativer Anästhesie in Bezug auf POCD zu geben [100,112].

Validierte Tests zur Detektion von POCD fehlen bisher [100]. Neuropsychologische Tests, die Funktionsstörungen in den unterschiedlichen Modalitäten erfassen können, sind personal- und vor allem zeitintensiv [100,103]. Die Schwierigkeit besteht darin, im klinischen Alltag Tests zu etablieren, die einfach und zügig durchzuführen und dabei ausreichend sensitiv zur Diagnostik von POCD sind. Bekannte Testverfahren wie Mini-Mental State Examination (MMSE), Clock Drawing Test (CDT) und Montreal Cognitive Assessment (MoCA) sind sehr verbreitet im Screening leichter kognitiver Störungen, vor allem im Rahmen der Demenz-Diagnostik [113]. Es mangelt diesen Tests jedoch an Sensitivität und Spezifität für differenzierte POCD-Analysen [100, 114]. Im Allgemeinen scheint vor allem der Uhrentest (CDT) eine bessere Differenzierung von Patienten mit milden kognitiven Störungen zu gesunden Patienten zu gewährleisten [113]. Allerdings stehen die Ergebnisse in Abhängigkeit vom Untersucher und der benutzten Auswertungsmethode.

Dennoch findet unter anderem der Uhrentest (CDT) seine Anwendung im Mini-Cog<sup>®</sup>, einem jüngeren Testverfahren zum kognitiven Screening im Rahmen der präoperativen Risikostratifizierung. Hiermit können bereits bestehende kognitive Defizite entdeckt werden, es ersetzt jedoch keine neuropsychologische Testung zur Diagnosestellung [104].

### **2.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Das postoperative Wohlbefinden nach TIVA und Balancierter Anästhesie im Vergleich wurde bereits in einer Studie mithilfe validierter psychometrischer Tests (Adjective Mood Scale, State-Trait Anxiety Inventory) untersucht. In der Untersuchung wurde kurz nach der Operation (90 Minuten) ein größeres Wohlbefinden sowie weniger PONV in der TIVA-Gruppe ermittelt. Am ersten postoperativen Tag gab es keinen Unterschied im Wohlbefinden und der Zufriedenheit zwischen den Gruppen [115].

Zur Therapiekontrolle und Langzeitbeurteilung von Lebensqualität bei krankheitsbedingten Einschränkungen finden eher Fragebögen wie der gut validierte Short Form 36 Gesundheitsfragebogen (SF-36) ihre Anwendung. Der SF-36 prüft die gesundheitsbezogene Lebensqualität und basiert auf der Medical Outcomes-Studie [116]. Kategorien sind Vitalität, Körperfunktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden [117].

### **2.1.9 Kombinationsnarkose**

Wie in den vorhergehenden Kapiteln bereits erwähnt wurde, werden Allgemeinanästhesien in der Regel entweder als TIVA mit Propofol oder als Balancierte Anästhesie mit einem Inhalationsnarkotikum - jeweils in Kombination mit einem Opioid - durchgeführt.

*„Angesichts der genannten Vor- und Nachteile von TIVA und Balancierter Anästhesie liegt der Gedanke nahe, in bestimmten klinischen Situationen beide Verfahren miteinander zu kombinieren [10,118-120]. Eine häufige Kombination in der Praxis ist die Narkoseinduktion mit Propofol und die Aufrechterhaltung der Anästhesie mit Inhalationsnarkotika wie Sevofluran, Desfluran oder Isofluran. Dieses Vorgehen garantiert den Patienten ein schnelles und sanftes Einschlafen. Außerdem kann die PONV-Rate auf diese Weise um bis zu 20 Prozent reduziert werden [121]. In der Kinderanästhesie konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass Häufigkeit und Schwere des pädiatrischen Emergence Delirs reduziert werden können, wenn am Ende des operativen Eingriffs von Sevoflurananästhesie auf Propofolinfusion umgestellt wird [122,123]. In Anbetracht dieser Erkenntnisse stellt sich die Frage, ob mögliche additive Effekte noch verstärkt werden können, wenn die Co-Medikation von Propofol und Inhalationsnarkotika nicht auf die Narkoseeinleitung beschränkt bleibt, sondern auch auf die Aufrechterhaltung der Anästhesie ausgeweitet wird. Es gibt eine Reihe von klinisch-praktischen Erwägungen, die in diesem Zusammenhang für den adjuvanten Einsatz von Propofol und Inhalationsnarkotika*

sprechen. [1]“ Synergistische Effekte könnten eine Dosisreduktion der einzelnen Anästhetika erlauben und potentiell die Nebenwirkungen verringern [10]. Die Interaktion von Propofol und volatilen Anästhetika in Bezug auf Hypnose und Immobilität wurde von einer Arbeitsgruppe bereits untersucht und als additiv beschrieben [118].

*„So kann es in bestimmten Situationen hilfreich sein, eine TIVA mit Inhalationsnarkotika zu supplementieren, z.B. um eine akute Atemwegsobstruktion zu behandeln, um die Wirkung von Muskelrelaxanzien bei gleichzeitigem Verzicht auf Repetitionsdosen zu verlängern, um unerwünschte Spontanbewegungen in kritischen Phasen der Operation ebenso zu vermeiden wie ein abruptes Erwachen in der Ausleitungsphase der Narkose. Umgekehrt könnte eine kontinuierliche low-dose-Infusion von Propofol im Rahmen einer Inhalationsnarkose zu einer weiteren Absenkung des PONV-Risikos führen. Obwohl viele Anästhesisten in der klinischen Routine in ähnlicher Weise agieren, gibt es kaum Studien bzw. wissenschaftliche Daten, welche die Ratio dieser Vorgehensweise belegen können [124-126]. [1]“*

## **2.2 Fragestellungen und Ziel der Untersuchung**

Die vorliegende Untersuchung basiert auf der Hypothese, dass sich bei einer Kombinationsnarkose - bestehend aus Sevofluran-Inhalation und low-dose Propofol-Infusion und Remifentanilgabe - im Vergleich zur TIVA mit Propofol und Remifentanil weniger unerwünschte Begleiteffekte zeigen. Weiterhin wird angenommen, dass die vorteilhaften Wirkungen der Anästhetika erhalten bleiben und sich ergänzen. Primäres Ziel dieser Studie ist der Nachweis, dass die Kombinationsnarkose im Vergleich zu der TIVA mit einem geringeren PONV-Risiko verbunden ist. Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

### **Primäre Fragestellung:**

- Ist die Häufigkeit von PONV bei beiden Narkoseverfahren, TIVA und Kombinationsnarkose, unterschiedlich?

### **Sekundäre Fragestellungen:**

- Führt die Anwendung der Kombinationsnarkose zu einer größeren hämodynamischen Stabilität, gemessen am arteriellen Mitteldruck und dem Bedarf an vasoaktiven Substanzen?
- Ist die Kombinationsnarkose im Vergleich zur TIVA mit einer signifikanten Reduktion intraoperativer Spontanbewegungen vergesellschaftet?
- Kann die Zeit zwischen Beendigung der Zufuhr der Anästhetika und der Extubation des Patienten reduziert werden?
- Kann die Aufenthaltsdauer im Aufwachraum verkürzt werden?
- Ist die kognitive Leistungsfähigkeit in der postoperativen Phase bei beiden Anästhesieverfahren unterschiedlich?
- Unterscheidet sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität beider Gruppen in der postoperativen Phase?

### **3 Material und Methoden**

Diese Arbeit richtet sich nach der STROBE-Leitlinie (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) für das Berichten von Beobachtungsstudien, verfasst von der STROBE-Initiative [127].

#### **3.1 Studiendesign**

Das Studienkonzept wurde von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Antragsnummer EA 4/072/14) geprüft und genehmigt. Die Studie wurde beim Deutschen Register für Klinische Studien unter DRKS 00008568 registriert.

Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, die im Zeitraum von Januar 2015 bis Februar 2016 in der anästhesiologischen Abteilung der Park-Klinik Weißensee in Berlin durchgeführt wurde. *„Ziel war es die Praktikabilität eines alternativen Verfahrens zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie zu prüfen, welches aus der kombinierten Gabe von Sevofluran, Propofol und Remifentanyl (Kombinationsnarkose-Gruppe) besteht. Zum Vergleich wurde aus einem Pool von Patienten, die sich im gleichen Zeitraum einer Operation in totaler intravenöser Anästhesie unterzogen haben, eine Kontrollgruppe gebildet (TIVA-Gruppe). Um eine weitgehende Strukturgleichheit beider Gruppen zu gewährleisten, wurde das Verfahren der Matched-Pair-Analyse angewandt. Das Hauptaugenmerk richtete sich auf klinische Aspekte wie intraoperative Kreislaufstabilität, unerwünschte Spontanbewegungen, Extubationszeit, Aufenthaltsdauer im Aufwachraum, postoperative Schmerzintensität, PONV-Rate, kognitive Funktion und Komplikationen. Die Entscheidung darüber, welches Anästhesieverfahren zum Einsatz kam, wurde jeweils durch den narkoseführenden Anästhesisten gefällt. Um die Praktikabilität der Kombinationsnarkose bewerten zu können, wurden abschließend alle beteiligten Anästhesisten gebeten, die Steuerbarkeit dieser Narkosetechnik im Vergleich zur TIVA einzuschätzen (schlechter steuerbar, genauso gut steuerbar, besser steuerbar). Die Sicherheit des Verfahrens wurde anhand der anästhesiebedingten Komplikationen bewertet. [1]“*

Zur Beantwortung der primären und sekundären Fragestellungen wurden Zielparameter in der präoperativen, intraoperativen und postoperativen Phase erfasst.

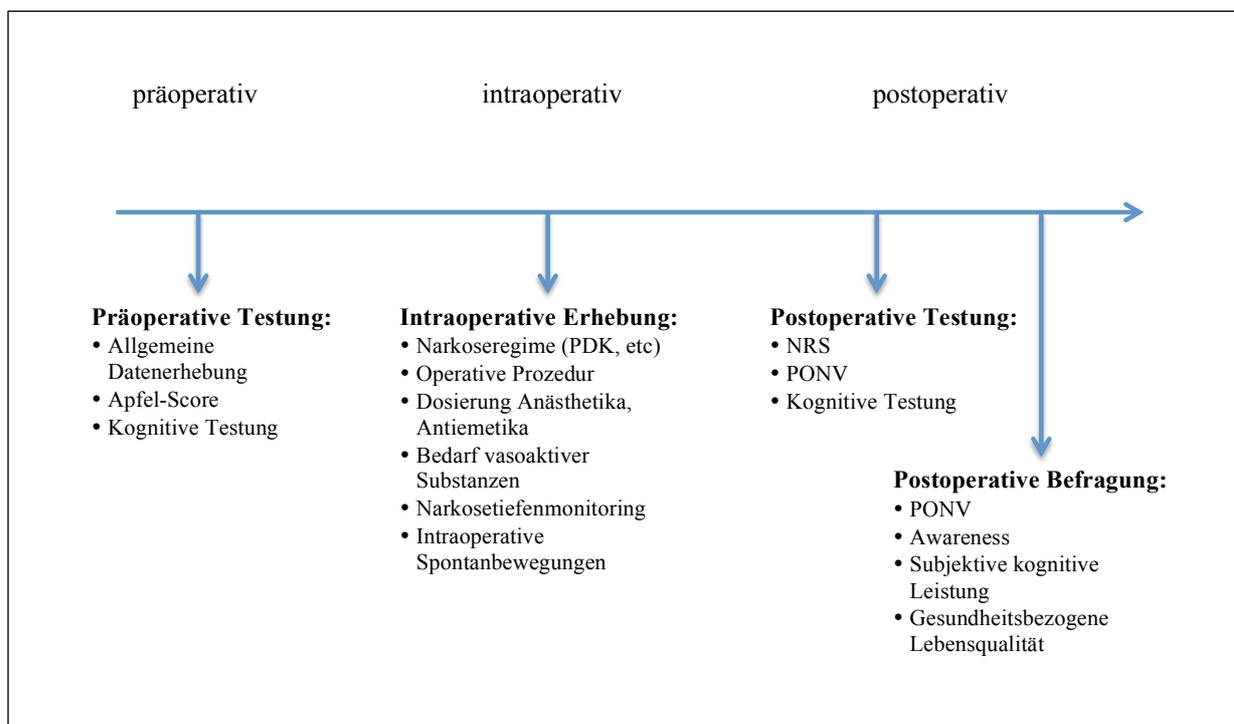
#### **3.2 Studiensetting**

Alle Patienten wurden ausführlich über das wissenschaftliche Projekt informiert und ihr Einverständnis, an der Studie teilzunehmen, wurde schriftlich dokumentiert. Nach Prüfung der in

Kapitel 3.3.1 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien wurde mit der Durchführung des präoperativen Teils der Datenerfassung begonnen, unter anderem mit der Erhebung der ersten kognitiven Tests als Vergleichsparameter für postoperative Werte. Der Studienerfassungsbogen, Case-Report-Form (CRF-Bogen), wurde eigens für diese Studie entwickelt und ist in einen präoperativen, intraoperativen und postoperativen Teil untergliedert.

Alle Medikamentengaben und Dosierungen, die im Rahmen der Studie im Case Report Form (CRF) erfasst wurden, gehören zum Dokumentationsstandard der Abteilung. Gleiches traf auf jene Parameter zu, die zur Ermittlung der primären und sekundären Endpunkte erfasst wurden (PONV, NRS, Antiemetika- und Schmerzmittelverbrauch, etc.). Abweichend von der klinischen Routine wurden in dieser Studie Spontanbewegungen intraoperativ erfasst, sowie kognitive Tests und Erhebungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität durchgeführt.

Die postoperative Phase wurde definiert als Zeitraum zwischen dem OP-Ende (Aufnahme in den Aufwachraum, AWR oder auf die Intensivstation, ITS) und dem ersten postoperativen Tag (24 Stunden nach der OP). Alle Patienten mussten 24 Stunden postoperativ erneut mittels Fragebogen Stellung beziehen, ob PONV aufgetreten ist und, wenn ja, in welcher Intensität, bzw. ob eine antiemetische Therapie notwendig war. Darüber hinaus wurden kognitive Funktionen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität evaluiert, siehe Abbildung 7.



**Abbildung 7: Ablauf der perioperativen Datenerhebung**

### **3.3 Studienteilnehmer**

Die Akquise der Studienteilnehmer erfolgte konsekutiv, indem alle Patienten, die sich einem elektiven operativen Eingriff von mindestens 30 Minuten Dauer unterziehen mussten, über das Projekt informiert wurden. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte letztlich die Aufnahme in die Studie.

#### **3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind in der Tabelle 3 dargestellt. Das Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung der Patienten war obligat. In die Analyse wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2015 bis 29.02.2016 elektiv in Allgemeinanästhesie operiert wurden, deren Zustimmung vorlag und bei denen alle Daten-Erfassungsbögen (CRF-Bögen) und Fragebögen vollständig ausgefüllt waren.

Patienten, deren postoperative Fragebögen nicht vorhanden waren, wurden maximal dreimal angeschrieben. Blieb die Antwort aus, wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Bei fehlenden CRF-Bögen wurden die Akten nach dem möglichen Verbleib gesichtet. Patienten, bei denen essentielle Daten fehlten (z.B. EEG), sind ebenfalls ausgeschlossen worden.

Patienten, die zunächst ihre Zustimmung zur Studienteilnahme gaben, diese im Verlauf jedoch zurückzogen, mussten aus der Studie ausgeschlossen werden. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, die zwar die präoperative Vorbereitung durchliefen, aber nicht operiert wurden. War eine postoperative Nachbeatmung zu erwarten, z.B. bei der Reparation von monströsen Narbenhernien, wurden die Patienten nicht in die Studie eingeschlossen, da eine Befragung in der unmittelbaren postoperativen Phase nicht möglich war. Das Narkosetiefenmonitoring mittels EEG war ein wesentliches Instrument bei der Durchführung der Studie, weil das Narcotrend-Signal als Surrogatparameter für eine adäquate Narkosetiefe fungierte. Dadurch wurde eine standardisierte Steuerung der Narkose bei beiden Anästhesieverfahren möglich und eine weitgehende Vergleichbarkeit gewahrt.

**Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der PONV-Studie**

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Elektive operative Eingriffe in Allgemeinanästhesie	Notfalleingriffe
Mindestalter 18 Jahre	Alter unter 18 Jahren
ASA-Klassifikation I-III	ASA-Klassifikation $\geq$ IV
Potentielle Narkose-Dauer $\geq$ 30 Minuten	Narkose-Dauer unter 30 min
Vollnarkose/Allgemeinanästhesie	Nachbeatmung postoperativ
Gute Deutschkenntnisse zur Verständigung	Kein Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung
	Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der pseudonymisierten Krankheitsdaten
	Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der letzten drei Monate
	Kognitive Einschränkungen, die es den potentiellen Studienteilnehmern unmöglich machen, die Natur, das Ziel und die möglichen Konsequenzen der Studienteilnahme zu erfassen
	Kontraindikation für die in der Studie verabreichten Medikamente
	Während der Anästhesie/Operation kein Narkosetiefenmonitoring möglich
	Fehlende Daten (CRF-Bögen, Fragebögen)

## 3.4 Anästhesie

### 3.4.1 Präoperative Phase

Der präoperative Abschnitt des CRF-Bogens beinhaltet Daten, die für die Bildung der Matched-Pairs benötigt wurden, sowie Informationen zur Risikoeinschätzung:

- Demografische Daten des Studienteilnehmers, Alter und Geschlecht
- Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI)
- In Kategorien zusammengefasste Begleiterkrankungen (pulmonal, kardial, vaskulär, neurologisch, Erkrankung der Leber, Niere oder des Stoffwechsels)
- ASA-Klassifikation I-III
- Der geplante operative Eingriff zur Kategorisierung
- Risikofaktoren für PONV nach Apfel
- Kurze kognitive Tests.

Der Vergleich der prä- und postoperativen kognitiven Funktion erfolgte orientierend anhand von drei Teilaufgaben aus dem MoCA-Test. Ferner wurden drei Elemente des MoCA-Tests zum Erfassen verschiedener kognitiver Qualitäten ausgewählt, die eine einfache und zügige Durchführung in der klinischen Routine erlaubten: der Zahlenverbindungstest, das Erkennen und Benennen von drei Abbildungen sowie der Uhrentest.

Für das präoperative Ausfüllen des Erfassungsbogens und die Durchführung der Tests waren etwa sieben Minuten während des Narkoseaufklärungsgesprächs einzuplanen. Der postoperative Vergleich fand in der frühen Phase etwa eine halbe Stunde nach Aufnahme der Patienten in den Aufwachraum statt.

Zuerst waren im Zahlenverbindungstest die Zahlen eins bis zwölf in aufsteigender Folge mit einem Stift zu verbinden. Hier wurde die Richtigkeit der Durchführung (bestanden ja/nein) sowie die benötigte Dauer in Sekunden erfasst. In der zweiten Aufgabe waren von den Patienten drei abgebildete Tiere zu benennen, deren Richtigkeit ebenfalls mit bestanden ja/nein einzeln dokumentiert wurde.

Zuletzt wurde ein Uhrentest durchgeführt, bei dem die Uhrzeit 11:10 Uhr in ein von den Patienten gezeichnetes Ziffernblatt eingetragen werden sollte. Für jede bestandene Aufgabe gab es einen Punkt. Es konnten insgesamt fünf Punkte erzielt werden: Zahlenverbindungstest (1 Punkt), Bildbenennung: Löwe, Nashorn, Kamel (je 1 Punkt) und Uhrentest (1 Punkt).

### 3.4.2 Intraoperative Phase

Der intraoperative Abschnitt des CRF-Bogens erfasste die für die Studie relevanten intraoperativen Daten. Zunächst wurde die Gruppenzuteilung mit der jeweiligen Narkoseart (TIVA oder Kombinationsnarkose) gekennzeichnet.

*„Sowohl die Narkoseführung als auch die postoperative Schmerztherapie folgten klinikspezifischen Therapiestandards. Die für die Kombinationsnarkose gewählten Anästhetikakonzentrationen orientierten sich an eigenen Erfahrungen, die im Rahmen von Pilotuntersuchungen gemacht wurden [siehe Kap. 3.6], sowie den Empfehlungen anderer Arbeitsgruppen [124]. Am Tag der Operation wurden die Patienten oral mit Midazolam (0,05-0,15 mg·kgKG<sup>-1</sup>) prämediziert. Das Standard-Monitoring umfasste die Überwachung von EKG, nicht-invasiver Blutdruckmessung (RR), Herzfrequenz (Hf), pulsoxymetrisch gemessener Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>), inspiratorischer Sauerstoffkonzentration (FiO<sub>2</sub>), endtidaler Kohlenstoffdioxidkonzentration (etCO<sub>2</sub>), Beatmungsspitzenndruck (Pmax) und positivem endexpiratorischem Druck (PEEP). Ein erweitertes hämodynamisches Monitoring (invasive Blutdruckmessung, zentralvenöser Katheter) wurde angewandt, wenn patienten- oder operationsbedingt die Notwendigkeit dazu bestand.*

*Die Narkoseeinleitung wurde sowohl in der Kombinationsnarkose-Gruppe als auch in der TIVA-Gruppe mit 2-3 mg·kgKG<sup>-1</sup> Propofol durchgeführt. Wenn eine endotracheale Intubation indiziert war, wurden 0,3-0,5 mg·kgKG<sup>-1</sup> Rocuronium verabreicht. Repetitionsdosen des Muskelrelaxans wurden nur in Ausnahmefällen gegeben, wenn die operative Situation dies unbedingt erforderlich machte.*

*In Übereinstimmung mit internationalen Standards wurde eine risikoadaptierte PONV-Prophylaxe durchgeführt (Risikobewertung mit Hilfe des Apfel-Scores). Alle Patienten mit einem Apfel-Score von  $\geq 2$  erhielten 4 mg Dexamethason i.v. Bei einem Apfel-Score  $> 3$  wurden zusätzlich 4 mg Ondansetron i.v. verabreicht.*

*Zur Infusionstherapie erhielten die Patienten 10-20 ml·kgKG<sup>-1</sup> einer kristalloiden Lösung (Sterofundin<sup>®</sup>, Braun Melsungen). Die Narkosebeatmung (Leon Plus, Heinen + Löwenstein Bad Ems) wurde im PCV-Modus durchgeführt. Der maximale Beatmungsdruck (Pmax) wurde auf  $< 30$  cmH<sub>2</sub>O begrenzt. Zur Aufrechterhaltung der Temperaturhomöostase der Patienten wurde ein Warmluft-Gebläsesystem (Bair Hugger 500<sup>®</sup>) eingesetzt. [1]“*

*„Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit Hilfe der TCI-Methode (Target Controlled Infusion, Orchestra<sup>®</sup> Base Primea, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland, Effekt-Modus,*

Snider-Modus). Entsprechend dem TCI-Algorithmus wurde in der TIVA-Gruppe eine Zielkonzentration von 2-4  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  Propofol vorgegeben. Remifentanyl wurde kontinuierlich in einer Dosierung von 0,15-0,3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  verabreicht.

Die Bestimmung der Narkosetiefe wurde routinemäßig mit einem Narkosetiefenmonitor (Narcotrend®) durchgeführt. [1]“ Bei diesem Messsystem erfasst das Narkoseelektroenzephalogramm (EEG) bereits bei einer Einkanal-Ableitung medikamentös-induzierte, generalisierte EEG-Veränderungen [128,129]. Diese werden automatisch mithilfe von hinterlegten Algorithmen vom Gerät interpretiert. Die klinische Prüfung der Klassifikationsalgorithmen erfolgte für intravenöse wie volatile Anästhetika [128]. Es werden in Anlehnung an die Schlafklassifikation 15 Stadien vom Wachzustand bis zur tiefen Narkose unterschieden und sowohl in EEG-Stadien (A-F) als auch in numerischen Skalen angegeben („100“ = vollständige Wachheit bis „0“ = sehr tiefe Narkose oder „burst suppression“), siehe Tabelle 4.

**Tabelle 4:** Einteilung der Narkosestadien nach Kugler [130] mit Narcotrend-Stadien und -Indices modifiziert nach Schultz et al. [129]

Bewusstseinszustand/Narkosestadien nach Kugler 1981	Narcotrend-EEG-Stadien	Narcotrend-EEG-Index
Wachheit	A	100-95
Sedierung	B <sub>0</sub>	94-90
	B <sub>1</sub>	89-85
	B <sub>2</sub>	84-80
oberflächliche Anästhesie	C <sub>0</sub>	79-75
	C <sub>1</sub>	74-70
	C <sub>2</sub>	69-65
Allgemeinanästhesie	D <sub>0</sub>	64-57
	D <sub>1</sub>	56-47
	D <sub>2</sub>	46-37
Allgemeinanästhesie mit tiefer Hypnose	E <sub>0</sub>	36-27
	E <sub>1</sub>	26-20
	E <sub>2</sub>	19-13
Tiefe Allgemeinanästhesie mit zunehmender Burst Suppression	F <sub>0</sub>	12-5
	F <sub>1</sub>	4-0

Hierfür wurden unmittelbar präoperativ drei EEG-Elektroden auf der Stirn der Patienten appliziert, mit deren Hilfe durch einen Algorithmus die Narkosetiefe annäherungsweise durch ein Narcotrend-Signal abgebildet wurde. Das Original-EEG ist kontinuierlich zu sehen, die

Anzeige der Narkosestadien wird alle fünf Sekunden aktualisiert und das „Cerebrogramm“ stellt den Trend dar [128]. Die angestrebte Narkosetiefe war hier im Bereich der Index-Werte 30-60, entsprechend der Narkosestadien D<sub>0</sub>-E<sub>0</sub>.

Die Propofol-Infusionsrate wurde dem aktuellen EEG-Signal gemäß angepasst [1]. Der Narkosemittelbedarf für eine angemessene Narkosetiefe wurde in beiden Gruppen 15 -minütlich (in µg/ml TCI und mg/kg/h) auf dem Narkoseprotokoll festgehalten.

Als hämodynamisch stabil wurden alle Patienten eingestuft, die intra- und unmittelbar postoperativ keine therapiebedürftige Hypo- oder Hypertonie, Bradykardie oder Tachykardie geboten haben. *„Hypertensive Blutdruckwerte (arterieller Mitteldruck, MAD > 110 mmHg) wurden ebenso erfasst wie hypotensive Episoden (MAD-Abfall mehr als 40 % des Ausgangswertes oder MAD < 70 mmHg). Zur Behandlung hypotensiver Episoden wurden, unter der Voraussetzung eines ausgeglichenen Volumenstatus, entweder Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor®) als intravenöse Bolusgabe oder Noradrenalin als Dauerinfusion verabreicht [131,132]. [1]“*

*„Die Ausleitung der Narkose begann 3-4 Minuten vor der letzten Hautnaht mit der Unterbrechung der Propofol- und Remifentanil-Infusion.*

*In der Kombinationsnarkose-Gruppe erfolgte die Aufrechterhaltung der Anästhesie ebenfalls EEG-gesteuert. Die Narkosetiefe wurde ausschließlich über die inspiratorische Sevofluran-Konzentration reguliert [...]. [1]“* Dabei wurde eine Gaskonzentration zwischen 0,6 und 1 Vol % angestrebt. *„Propofol wurde zeitgleich mit einer geringen Zielkonzentration von 1-1,5 µg·ml<sup>-1</sup> im TCI-Modus verabreicht. Die Remifentanil-Infusion erfolgte ebenfalls in einer Dosierung von 0,15-0,3 µg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>. Während die Sevofluranzufuhr 20 Minuten vor Ende der Operation bei gleichbleibender Niedrigflussnarkose (Frischgasfluss ≤ 1 l/min) unterbrochen wurde, wurde die Infusion von Propofol und Remifentanil erst nach der letzten Hautnaht beendet.*

*Zwanzig Minuten vor Ende der OP wurde den Patienten ein Oxycodon-Bolus von 0,05-0,1 mg intravenös verabreicht. Zum OP-Ende erhielt jeder Patient gewichtsadaptiert 1-2 g Metamizol intravenös. Bei bestehenden Kontraindikationen wurden alternativ 1 g Paracetamol oder 40 mg Parecoxib intravenös verabreicht. Die weitere Schmerztherapie erfolgte bedarfsadaptiert. [1]“*

Die insgesamt infundierte Menge Remifentanil und die Oxycodon-Dosis in mg wurde ebenfalls auf dem CRF-Bogen notiert.

Kam es trotz adäquater Narkosetiefe zu intraoperativen Spontanbewegungen, so wurden diese vom Narkosearzt auf dem intraoperativen CRF-Bogen vermerkt. *„Als unerwünschte Spontanbewegungen wurden Aktivitäten der mimischen Muskulatur, Husten, Schlucken, Pressen sowie Extremitätenbewegungen im Zeitraum zwischen erfolgter Intubation und Beendigung der Anästhetikazufuhr gewertet. [1]“* Hier wurde lediglich das Auftreten (ja/nein) erfasst.

*„Nach Beendigung der Anästhetikazufuhr wurden die Patienten solange aufgefordert, ihre Augen zu öffnen, bis es eine adäquate Reaktion gab. Der Endotrachealtubus oder der supraglottische Atemweg wurden entfernt, wenn die Patienten wach und reflexaktiv waren und eine suffiziente Spontanatmung wiedererlangt hatten. Die Extubationszeit wurde definiert als Zeit zwischen der vollständigen Beendigung der Anästhetikazufuhr (Hypnotika, Opioid) und der Entfernung des künstlichen Atemwegs. [1]“* Sie wurde in Minuten angegeben.

Die Narkosedauer wurde definiert als die Zeit zwischen Beginn der Anästhetikazufuhr und der Extubation des Patienten (in Minuten). Sie sollte bei den Studienteilnehmern mindestens 30 Minuten betragen. Anästhesiebedingte Komplikationen wie der Verdacht auf intraoperative Awareness wurden ebenfalls vermerkt.

Ebenso war die zusätzliche Etablierung eines Regionalanästhesie-Verfahrens (Single Shot- oder Katheterverfahren) zu dokumentieren. Es wurden sowohl rückenmarknahe Verfahren (Periduralkatheter) als auch periphere Nervenblockaden (N. femoralis, N. Ischiadicus, Plexus brachialis) durchgeführt. Bei großen bauchchirurgischen oder gynäkologischen Eingriffen wurde 30 Minuten präoperativ ein Periduralkatheter gelegt. Die Anlage erfolgte in Abhängigkeit vom operativen Eingriff in Höhe der thorakalen Intervertebrälräume acht bis zwölf (Th<sub>8</sub>-Th<sub>12</sub>). Über den Periduralkatheter erhielten die Patienten 10 ml Ropivacain 0,75 % in 2 Gaben fraktioniert (unmittelbar nach Katheteranlage und vor dem Hautschnitt) sowie 10-20 µg Sufenta<sup>®</sup> epidural. Der intraoperative Schmerzmittelbedarf, der durch kontinuierliche Remifentanyl-Infusion gedeckt wurde, war dementsprechend geringer und erfolgte nach abteilungsinternen Standards. Postoperativ wurde die Analgesie über den liegenden PDK durch kontinuierliche Basisinfusion von 6 ml/h Ropivacain 0,2 % fortgeführt.

Periphere Nervenblockaden (N. femoralis, N. ischiadicus) wurden im Single Shot-Verfahren ebenfalls 30 Minuten präoperativ mithilfe der Elektrostimulation und/oder ultraschallgestützt etabliert. Die Indikationsstellung für die zusätzliche Durchführung einer peripheren Leitungsblockade erfolgte leitliniengerecht, z.B. vor der Implantation einer Knie-Endoprothese (N. femoralis und N. ischiadicus). Bei diesem Verfahren wurden einmalig 10 ml Prilocain 1 % und bis zu 30 ml Ropivacain 0,5% um den zu blockierenden Nerv/Plexus gegeben.

Die Patienten mit PDK erhielten ebenfalls 2 g Metamizol i.v., jedoch wurde auf die systemische Gabe von langwirksamen Opiaten verzichtet. Gelang es eine periphere Nervenblockade zur Schmerztherapie zu etablieren, wurde intraoperativ eine geringere Oxycodon-Dosis 0,05 mg/kgKG i.v. verabreicht.

### 3.4.3 Postoperative Phase

Der postoperative Abschnitt wurde untergliedert in die frühe postoperative Phase, abgebildet durch die Aufwachraumphase und die ersten Stunden auf der Station, sowie die späte postoperative Phase, abgedeckt mit dem postoperativen Fragebogen, den die Patienten am ersten postoperativen Tag zusammen mit dem Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, SF-36, erhielten.

Unmittelbar nach der Extubation wurde der ansprechbare, reflexaktive Patient mit suffizienter Spontanatmung in den AWR verlegt. *„Alle postoperativen Parameter wurden durch unabhängige Personen erfasst, die nicht in die Durchführung der Anästhesie involviert waren. Sowohl das Auftreten von PONV (ja/ nein) und Wundschmerz als auch deren Intensität wurden bei allen Patienten zu den nachfolgenden Zeitpunkten ermittelt:*

- 1) *unmittelbar nach Eintreffen im Aufwachraum (AWR),*
- 2) *kurz vor Verlegung aus dem Aufwachraum,*
- 3) *zwei Stunden nach Rückübernahme auf die periphere Station.*

*Die Klassifikation der PONV-Intensität erfolgte anhand von 4 Schweregraden (leicht, moderat, schwer, Erbrechen) per Selbsteinschätzung durch die Patienten. [1]“ Die Intensität des empfundenen Schmerzes wurde mit Hilfe der eindimensionalen Numerischen Rating-Skala (NRS) anhand einer Zahlenfolge von null (keine Schmerzen) bis zehn (stärkster vorstellbarer Schmerz) erfasst. Vor der Verlegung aus dem Aufwachraum wurde zusätzlich die kognitive Funktion anhand der drei Elemente des MoCA-Tests überprüft. „Außerdem wurden der Bedarf an Antiemetika, der Schmerzmittelbedarf (Opioide/Nichtopioide-Analgetika) und die Aufenthaltsdauer im Aufwachraum erfasst. Darüber hinaus wurde anhand eines Patientenfragebogens evaluiert, ob es in den ersten 24 Stunden postoperativ weitere PONV-Episoden oder Erinnerungsdefizite gab. [1]“*

### 3.4.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Mit Hilfe des SF-36 Fragebogens zum Gesundheitszustand (Deutsche Version des SF-36 Health Survey) wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität einmalig postoperativ erfasst [133].

Die nachfolgende Tabelle 5 bietet eine Übersicht über die Fragen des SF-36 in der deutschen Übersetzung. Der Fragebogen beinhaltet insgesamt 36 Teilfragen, da die Fragen mit den Nummern 3 bis 5 sowie 9 und 10 jeweils noch in Unterpunkte untergliedert sind. Die Antworten auf alle Teilfragen wurden ausnahmslos berücksichtigt und ausgewertet. Wegen der besseren Übersichtlichkeit wurde dagegen in dieser Ausführung von einer weiteren Untergliederung abgesehen. Mit einer einzelnen Frage wurde der aktuelle Gesundheitszustand im Vergleich zum vergangenen Jahr erfragt. Die Aufgabe der Patienten bestand darin, bei jeder Frage die Antwortalternative anzukreuzen, die ihrem Erleben am nächsten kam. Die Antwortkategorien variierten und reichten von dichotomen „ja/nein“-Antworten bis hin zur bipolaren sechsstufigen Likert-Antwortskala [133]. Die Auswertung des SF-36 Fragebogens ist international standardisiert und kann mit einfachsten Mitteln per Hand erfolgen. Der SF-36 setzt sich aus acht mit Skalen bewerteten Domänen zusammen, die den gewichteten Summen der Antworten in jeder Sektion entsprechen. Der Wertebereich jeder Skala umfasst 0-100, unter der getroffenen Annahme, dass jede Frage im Bogen das gleiche Gewicht besitzt [133]. Die acht Domänen des SF-36 sind:

- Vitalität (VITA)
- Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU)
- Körperliche Schmerzen (SCHM)
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES)
- Körperliche Rollenfunktion (KÖRO)
- Emotionale Rollenfunktion (EMRO)
- Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU)
- Psychisches Wohlbefinden (PSYCH)

Darüber hinaus können die physisch-determinierten und die psychisch-determinierten Domänen jeweils zu einem Summenscore zusammengefasst werden (Mental component summary score, Physical component summary score).

**Tabelle 5: Übersicht der Fragen des SF-36 nach Bullinger et al. [133]**

<b>Nr.</b>	<b>Fragen</b>	<b>Antwortmöglichkeiten</b>
1	Allgemein gesehen, wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand bezeichnen?	ausgezeichnet, sehr gut, gut, einigermaßen, schlecht
2	Wie würden Sie Ihren allgemeinen Gesundheitszustand von heute, verglichen mit vor einem Jahr, beurteilen?	viel besser, etwas besser, in etwa gleich, etwas schlechter, viel schlechter
3	Fühlen Sie sich bei alltäglichen Aktivitäten eingeschränkt? Wenn ja in welchem Ausmaß? (untergliedert in 10 Teilfragen)	ja, stark eingeschränkt ja, etwas eingeschränkt nein, nicht eingeschränkt
4	Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Arbeit Probleme aufgrund Ihrer körperlichen Verfassung? (untergliedert in 4 Teilfragen)	ja, nein
5	Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Arbeit Probleme aufgrund Ihrer psychischen Verfassung? (untergliedert in 3 Teilfragen)	ja, nein
6	Inwieweit wurden in den vergangenen 4 Wochen gesellige Aktivitäten mit Familie und Freunden durch Ihre Verfassung beeinträchtigt?	überhaupt nicht, ein wenig, mittelmäßig, ziemlich stark, sehr stark
7	Wieviel körperliche Schmerzen haben Sie in den vergangenen 4 Wochen verspürt?	keine, sehr leichte, leichte, mittlere, starke, sehr starke
8	Wie stark wurde Ihre alltägliche Arbeit durch Schmerzen beeinträchtigt?	überhaupt nicht, wenig, mittelmäßig, stark, sehr stark
9	Haben Sie sich in den vergangenen 4 Wochen voller Lebenslust gefühlt und waren Sie glücklich? (untergliedert in 10 Teilfragen)	immer, meistens, oft, hin und wieder, selten, gar nicht
10	Ich erfreue mich einer ausgezeichneten Gesundheit! (untergliedert in 4 Teilfragen)	trifft 100 %ig zu, trifft eher zu, bin unsicher, trifft eher nicht zu, trifft nicht zu

### 3.5 Datenerfassung

Der CRF-Bogen dieser Studie wurde so konzipiert, dass er möglichst einfach und zügig zu bearbeiten war und gut in die klinische Routine integriert werden konnte. In der Regel waren Fragen entweder direkt mit ja/nein zu beantworten und die entsprechenden Antwortmöglichkeiten anzukreuzen oder es waren Mengenangaben, z.B. bei

Medikamentengaben, in die vorgesehenen Felder einzutragen. Diese wurden als Mittelwerte auf dem CRF-Bogen erfasst.

Als ein Kriterium für die hämodynamische Stabilität der Patienten wurde der intraoperative Bedarf an Vasopressoren dokumentiert. Der Bedarf an kontinuierlicher Noradrenalin-Gabe wurde mit ja/ nein erfasst. Bei dem häufig verwendeten Kombinationspräparat Cafedrin/Theodrenalin (200 mg/10 mg, Akrinor®) wurde die gegebene Dosis in ml vermerkt. Die hausinterne SOP sieht zur besseren Dosierung eine Verdünnung des Präparats auf 10 ml vor, so dass 20 mg Cafedrin und 1 mg Theodrenalin pro ml vorhanden sind. Für die statistische Berechnung wurde die Dosis des Hauptbestandteils Cafedrin in mg angegeben.

Das Auftreten von PONV wurde postoperativ mit ja/ nein dokumentiert und der Schweregrad von PONV war in leichte, mittlere und schwere Übelkeit sowie das Auftreten von Erbrechen untergliedert. Gleichmaßen wurde die Intensität des Schmerzes anhand der NRS dokumentiert. Die Auswertung des Uhrentests erfolgte mittels eines Sechs-Punkte-Scores nach Shulman (1 = perfekte Uhr, 2 = leichte visuell-räumliche Fehler, 3 = fehlerhafte Uhrzeit, 4 = mittelgradige visuell-räumliche Desorganisation, 5 = schwergradige visuell-räumliche Desorganisation, 6 = keine Darstellung der Uhr) [134,135]. Die Auswertung fand durch einen Untersucher statt.

## **3.6 Statistik**

### **3.6.1 Match-Pairing**

Um die Vergleichbarkeit beider Untersuchungsgruppen zu garantieren, wurde eine Matched-Pair-Analyse durchgeführt. Nachdem der a priori berechnete Stichprobenumfang in der Kombinationsnarkose-Gruppe erreicht wurde, erfolgte für jeden Patienten beider Gruppen die Erfassung der für das Matching relevanten Daten. Danach erfolgte die Paarbildung entsprechend der gewählten Kriterien.

Als Matching-Kriterien wurden angewandt:

- Präoperative Risikoeinstufung (ASA-Klassifikation I-III)
- Geschlechterverteilung (weiblich, männlich)
- Body-Mass-Index ( $< 20 \text{ kg/m}^2$ ,  $20\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ ,  $30\text{-}40 \text{ kg/m}^2$ ,  $> 40 \text{ kg/m}^2$ )
- Patientenalter ( $< 40$  Jahre,  $40\text{-}49$  Jahre,  $50\text{-}59$  Jahre,  $\geq 60$  Jahre)
- PONV-Risiko (präoperative Risikoevaluation, Apfel-Score I-IV)
- operativer Eingriff (Zusammenfassung in 9 Gruppen, s.u.)

Ziel war die Bildung von strukturgleichen Untersuchungsgruppen. Dabei mussten die genannten Kriterien zu 100 % innerhalb der Paare übereinstimmen. Bei lediglich 12 gematchten Paaren ergab sich keine vollständige Übereinstimmung bei den operativen Prozeduren. In diesen Fällen wurde versucht, Operationen mit vergleichbarer Dauer und Invasivität auszuwählen.

Die Daten von Patienten, für die entsprechend der Matching-Kriterien kein Partner gefunden werden konnte, wurden bei der Analyse ebenfalls nicht berücksichtigt.

Um einerseits dem potentiellen Einfluss der verschiedenen operativen Prozeduren auf die Zielparameter gerecht zu werden und um andererseits eine gewisse Praktikabilität zu gewährleisten, wurden die Operationen in Eingriffsgruppen mit vergleichbarem Profil zusammengefasst. Diese Einteilung gestaltete sich wie folgt:

- Hernienchirurgie
- Plastische Chirurgie (z.B. Wunddebridements, Lappenplastiken)
- laparoskopische Eingriffe (Visceralchirurgie/Gynäkologie: z.B. Adnektomien, Ovarialzysten-Exstirpationen, Appendektomien, Cholezystekomien)
- Laparotomien (Visceralchirurgie/ Gynäkologie: z.B. Hemikolektomien, Leberteilresektionen, Wertheim-Meigs- und Debulking-Operationen)
- Brust-Chirurgie
- kleinere gynäkologische Eingriffe (Hysteroskopien, Abrasionen)
- Endoprothetische Eingriffe (Knie- und Hüft-Endoprothesen)
- Traumatologie (z.B. Frakturversorgung Extremitäten, Kyphoplastien, Arthroskopie)
- Sonstige

### **3.6.2 Statistische Auswertung**

Für die statistische Auswertung der erfassten Daten wurde das System Systat 11 für Windows, ein kommerziell erhältliches Softwarepaket zur statistischen (SigmaStat<sup>®</sup>, Version 11.0) und graphischen (SigmaPlot<sup>®</sup>, Version 11.0) Datenverarbeitung (Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA) eingesetzt [136] sowie zur graphischen Erstellung der Boxplots IBM SPSS Statistics, Version 23. *„Für alle statistischen Analysen galt jeweils ein Signifikanzniveau von 5 %. Bei einem p-Wert kleiner oder gleich 0,05 wurde von statistischer Signifikanz ausgegangen. Mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests erfolgte die Untersuchung auf Normalverteilung. Die Vergleichsanalysen bei normalverteilten Zielgrößen zweier Gruppen wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Die Analyse nicht normal verteilter Daten erfolgte mit*

*dem Mann-Whitney-U-Test. Der Datenvergleich mehrerer Gruppen erfolgte mittels Varianzanalyse oder Kruskal-Wallis-Test. Häufigkeiten wie OP-Verfahren, Medikamentengaben, intraoperative Spontanbewegungen, PONV, Komplikationen etc. wurden mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson sowie dem exakten Test nach Fisher ausgewertet. Zur Ermittlung von Abhängigkeiten zwischen verschiedenen Parametern wurde der lineare Zusammenhang mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht.*

*Zusammenhänge zwischen nominalen und intervallskalierten Merkmalen wurden mittels punkt-biserialen Koeffizienten berechnet. In Abhängigkeit von der Normalverteilung werden die Ergebnisse als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung oder als Median (Interquartilsabstand, [Spannweite]) präsentiert.*

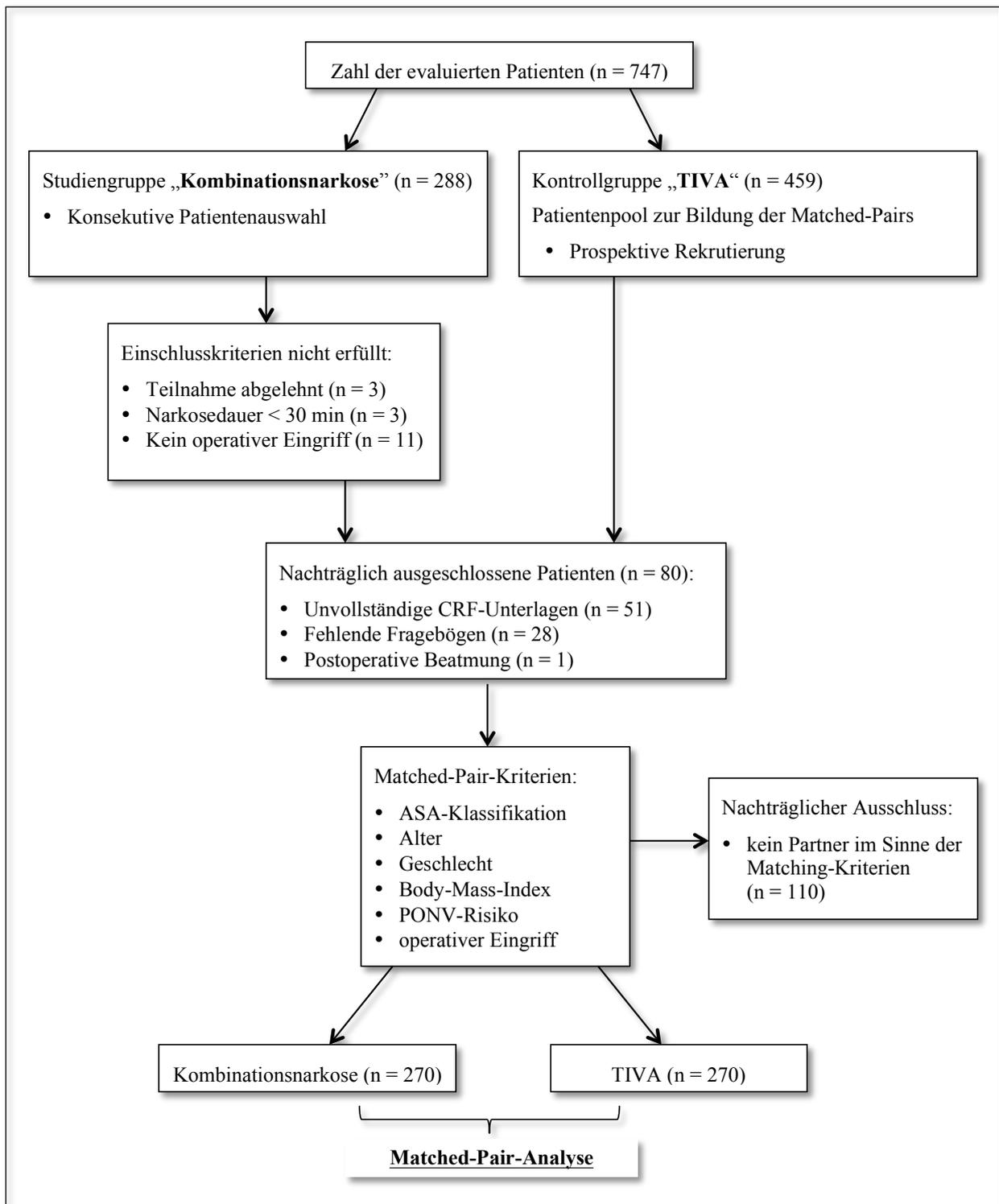
*Die Abschätzung der Fallzahl basierte auf einer retrospektiven Datenerhebung an 60 Patienten (Kombinationsnarkose:  $n = 30$ , TIVA:  $n = 30$ ). Dabei wurde die PONV-Rate als primärer Zielparameter betrachtet und es zeigte sich ein Unterschied von 10 % zwischen beiden Anästhesieverfahren zugunsten der Kombinationsnarkose. Dementsprechend wurde eine Power-Analyse durchgeführt ( $p < 0,05$ ; Power 80 %; Chi-Quadrat Test). Ein Unterschied von 10 % in der PONV-Rate wurde als klinisch relevant betrachtet. [1]“ Die Datenverarbeitung wurde bis zum 30.09.2016 durchgeführt.*

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienteilnehmer

Im Zeitraum von Januar 2015 bis Februar 2016 konnten 747 Teilnehmer für die Studienteilnahme rekrutiert werden. Hierbei wurden 288 Patienten der Studiengruppe „Kombinationsnarkose“ zugeteilt und 459 Patienten bildeten die Kontrollgruppe „TIVA“. Jedoch mussten 17 Teilnehmer im Vorfeld ausgeschlossen werden: drei Patienten zogen aus unbekanntem Gründen ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zurück, bei drei Patienten war die geplante Narkosedauer nicht ausreichend lang und 11 Patienten wurden nicht operiert. Weitere 80 Patienten mussten im Verlauf von der Studie ausgeschlossen werden, da folgende Ausschlusskriterien zutrafen: ein Patient wurde intubiert und nachbeatmet auf die Intensivstation verlegt, bei 51 Patienten waren die Unterlagen unvollständig oder fehlten (CRF-Bogen) und 28 Patienten haben den postoperativen Fragebogen auch nach mehrmaligem Anschreiben nicht beantwortet. Der Ablauf des Studieneinschlusses und -ausschlusses sowie der Matched-Pair-Analyse lässt sich vereinfacht dargestellt in Abbildung 8 visualisieren.

*„Unter Berücksichtigung der Matched-Pair-Kriterien wurden die Daten von jeweils 270 Patienten jeder Gruppe (Kombinationsnarkose vs. TIVA) miteinander verglichen. Entsprechend dem gewählten Studiendesign gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede im Hinblick auf demografische Daten, Vorerkrankungen, Narkoserisiko, operative Prozeduren und PONV-Risiko [siehe Tabelle 6]. [1]“* In beiden Gruppen waren jeweils 61,9 % der Patienten weiblichen Geschlechts, der BMI betrug im Median 28 kg/m<sup>2</sup>. In der TIVA-Gruppe waren die Patienten im Median 55 Jahre alt und in der Kombinations-Gruppe 57 Jahre.



**Abbildung 8:** Ablauf des Studieneinschlusses und -ausschlusses sowie der Matched-Pair-Analyse, die Abbildung ist an die Publikation angelehnt und in überarbeiteter Fassung dargestellt [1]

„In wenigen Ausnahmefällen (n = 12) konnte hinsichtlich des Matching-Kriteriums „Operativer Eingriff“ keine direkte Zuordnung gemäß der gewählten Einteilung nach Eingriffsgruppen vorgenommen werden. In diesen Fällen wurde darauf geachtet, dass Anästhesiedauer und

*Invasivität des operativen Eingriffs vergleichbar waren. [1]*“ Für 110 Patienten konnten keine Partner gefunden werden, mit denen die Strukturgleichheit anhand der Matching-Kriterien hergestellt werden konnte. Daher wurden diese ebenfalls ausgeschlossen.

In der Tabelle 6 sind die demographischen Daten und klinischen Charakteristika der Studienteilnehmer für den besseren Überblick zusammengefasst.

**Tabelle 6: Demographische Daten und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer, die folgende Tabelle wurde bereits veröffentlicht [1]**

	TIVA (n = 270)	Kombination (n = 270)	p-Wert
Alter (Jahre); Median (IQR [range])	55 (49-64 [20-84])	57 (51-68 [24-85])	n.s.
Gewicht (kg); MW ± SD	79 ± 17	81 ± 20	n.s.
Größe (cm); MW ± SD	169 ± 19	170 ± 20	n.s.
Geschlecht; m/w (n)	167/103	167/103	n.s.
ASA-Klassifikat.; Median (IQR [range])	2 (2-2 [1-3])	2 (2-2 [1-3])	n.s.
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> ); MW ± SD	28 ± 5	28 ± 7	n.s.
PONV-Score; Median (IQR [range])	2 (2-3 [0-4])	2 (2-3 [0-4])	n.s.
Operationen (n):			
Hernienchirurgie	30	28	n.s.
plastische Chirurgie	6	7	n.s.
laparoskopische Eingriffe	46	45	n.s.
Brustchirurgie	21	23	n.s.
Hüft- und Knieendoprothetik	57	59	n.s.
Traumatologie	22	22	n.s.
gynäkologische Eingriffe	35	35	n.s.
Laparotomien	50	47	n.s.
Sonstige	3	4	n.s.

Legende: TIVA =Totale intravenöse Anästhesie, Kombination =kombinierte Propofol-Sevofluran-Narkose, n.s. =nicht signifikant, IQR =Interquartilabstand, MW =Mittelwert, SD =Standardabweichung

## 4.2 Anästhesie-assoziierte Daten

„Einundzwanzig Anästhesisten, deren Berufserfahrung im Median 7 Jahre (6-8 [1-32]) betrug, waren in die Studie involviert (TIVA: n = 19, Kombinationsnarkose: n = 17; n.s.). Alle beteiligten Anästhesisten bewerteten die Kombinationsnarkose als genauso gut steuerbar wie die TIVA.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten wurde endotracheal intubiert (TIVA: 238/270, Kombinationsnarkose: 245/270; n.s.). Muskelrelaxanzien wurden in der Regel nur für die endotracheale Intubation verwandt. Repetitionsdosen von Rocuronium wurden in 28 Fällen verabreicht (TIVA: n = 16, Kombinationsnarkose: n = 12; n.s.). Supraglottische Atemwege (LMA-proseal, LMA-classic, LMA-fasttrach) kamen bei 32 Patienten der TIVA-Gruppe und 25 Patienten der Kombinationsnarkose-Gruppe zum Einsatz (n.s.). Anästhesie-bedingte Komplikationen wurden in keinem Fall beobachtet. [1]“

Vornehmlich erhielten die Patienten beider Gruppen (TIVA-Gruppe 82,1 %, Kombinations-Gruppe 81 %) eine systemische Schmerztherapie mit Oxycodon. Daneben kamen die regionalanästhesiologischen Verfahren in beiden Gruppen gleichermaßen zur Anwendung. Periphere Regionalanästhesien (N. femoralis- und/oder N. ischiadicus-Blockaden) wurden in der TIVA-Gruppe in 8,5 % der Fälle und in der Kombinations-Gruppe in ca. 9,3 % der Fälle etabliert. Außerdem erhielten 17,7 % der TIVA-Gruppe (n = 48) und 18,9 % der Kombinations-Gruppe (n = 51) einen Periduralkatheter. Parallel zu den Ausführungen erlaubt die folgende Abbildung 9 eine schematische Übersicht bezüglich der Analgesie-Regime in beiden Gruppen.

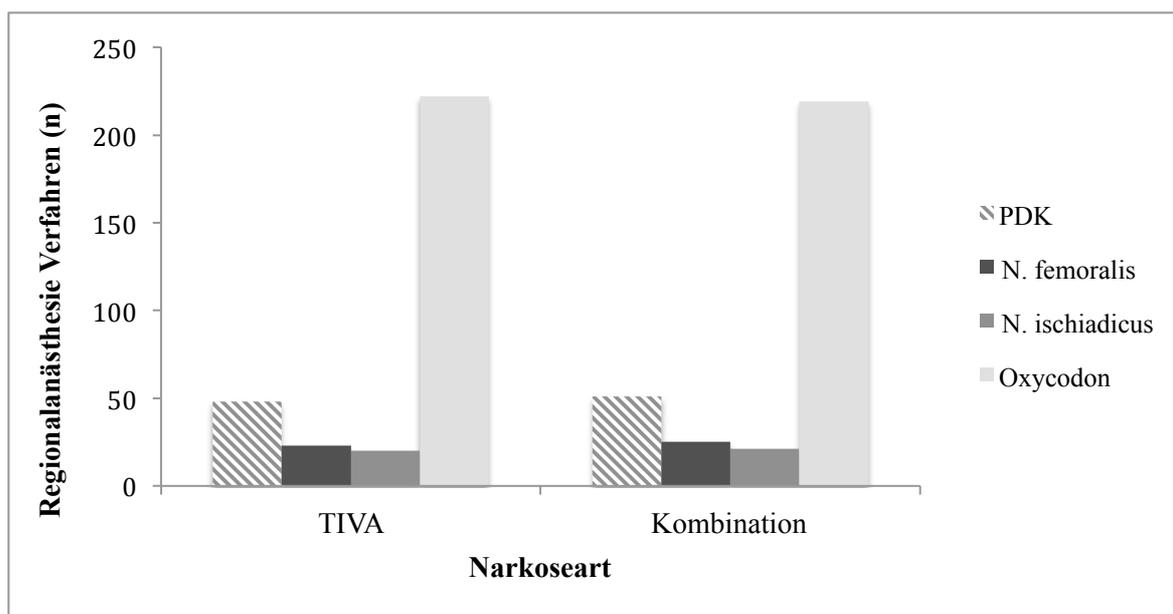


Abbildung 9: Verteilung der Regionalanästhesie und der systemischen Schmerztherapie mit Oxycodon in beiden Gruppen

### 4.3 Intraoperative Daten

Die intraoperativen Daten sind in Tabelle 7 zusammengefasst. In beiden Gruppen waren die Narkosedauer und die durchschnittliche Narkosetiefe vergleichbar. *„Der Narcotrend-Index zum Hautschnitt betrug 36 (32-41 [7-55]) in der TIVA-Gruppe und 38 (35-43 [10-53]) in der Kombinationsnarkose-Gruppe (n.s.). Zum Zeitpunkt der Hautnaht waren die Werte wie folgt: 50 (46-55 [20-74]) in der TIVA-Gruppe und 56 (51-60 [31-69]) in der Kombinationsnarkose-Gruppe. [1]“* Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Gleichermäßen ergab auch die Auswertung der kontinuierlichen Remifentanyl-Infusionsrate keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Narkose-Gruppen.

*„Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden bei der Häufigkeit unerwünschter Spontanbewegungen der Patienten, beim Vasopressorenbedarf und bei der Extubationszeit zugunsten der Kombinationsnarkose gesehen. [1]“*

**Tabelle 7: Intraoperative Daten im Vergleich TIVA vs. Kombinationsnarkose (bereits publiziert [1])**

	TIVA (n = 270)	Kombination (n = 270)	p-Wert
Narkosedauer (min); Median (IQR [range])	85 (65-120 [35-240])	90 (74-123 [30-290])	n.s.
Remifentanyl-Infusionsrate ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ); Median (IQR [range])	0.25 (0.19-0.32 [0.05-0.62])	0.22 (0.16-0.28 [0.05-0.48])	n.s.
Propofol-Verbrauch ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ ); Median (IQR [range])	8 (7-9 [5-14])	2 (2-2 [1-3])	<b>p &lt; 0.001</b>
Narcotrend-Index (keine Dimension); Median (IQR [range])	41 (37-45 [5-60])	43 (38-47 [8-59])	n.s.
Arterieller Mitteldruck (mmHg); Median (IQR [range])	72 (67-80 [42-130])	76 (69-82 [50-110])	n.s.
Herzfrequenz ( $\text{min}^{-1}$ ); Median (IQR [range])	64 (59-68 [30-125])	67 (62-70 [38-105])	n.s.
Bedarf an Vasopressoren (n)	184/270 (68 %)	121/270 (45 %)	<b>p &lt; 0.001</b>
Cafedrin-Dosis (mg); Median (IQR [range])	80 (20-100 [0-260])	40 (0-80 [0-300])	<b>p &lt; 0.001</b>
Prophylaktische Dexamethason-Gabe (n)	205/270 (76 %)	195/270 (72 %)	n.s.
Prophylaktische Ondansetron-Gabe (n)	45/270 (17 %)	41/270 (15 %)	n.s.
Sevofluran-Konzentration <sub>endexp.</sub> (Vol %); Median (IQR [range])	-	0.7 (0.6-1.2 [0.3-2.0])	-
Minimale alveoläre Konzentration (Vol %); Median (IQR [range])	-	0.4 (0.3-0.6 [0.2-1.0])	-
Spontanbewegungen während der Anästhesie (n)	38/270 (14 %)	8/270 (3 %)	<b>p &lt; 0.001</b>
Extubationszeit (min); Median (IQR [range])	10 (8-12 [2-22])	8 (6-11 [2-15])	<b>p = 0.012</b>

Legende: TIVA = totale intravenöse Anästhesie, Kombination = kombinierte Propofol-Sevofluran-Narkose, n.s. = nicht signifikant, IQR = Interquartilsabstand, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Definitionsgemäß unterschieden sich die beiden Gruppen bezüglich des Anästhetika-Gebrauchs: der Propofolbedarf betrug in der TIVA-Gruppe im Median 8 mg/kg/h und in der Kombinations-Gruppe 2 mg/kg/h. Die ausgeprägte Dosisreduktion von Propofol in der Kombinations-Gruppe war durch die Kombination mit Sevofluran möglich. Die endexpiratorische Sevoflurankonzentration in der Kombinationsgruppe betrug 0,7 Vol % (0,6-1,2 [0,3-2,0]) und der MAC-Wert 0,4 (0,3-0,6 [0,2-1,0]). Die Abbildung 10 zeigt den Propofol-Verbrauch im Vergleich beider Gruppen.

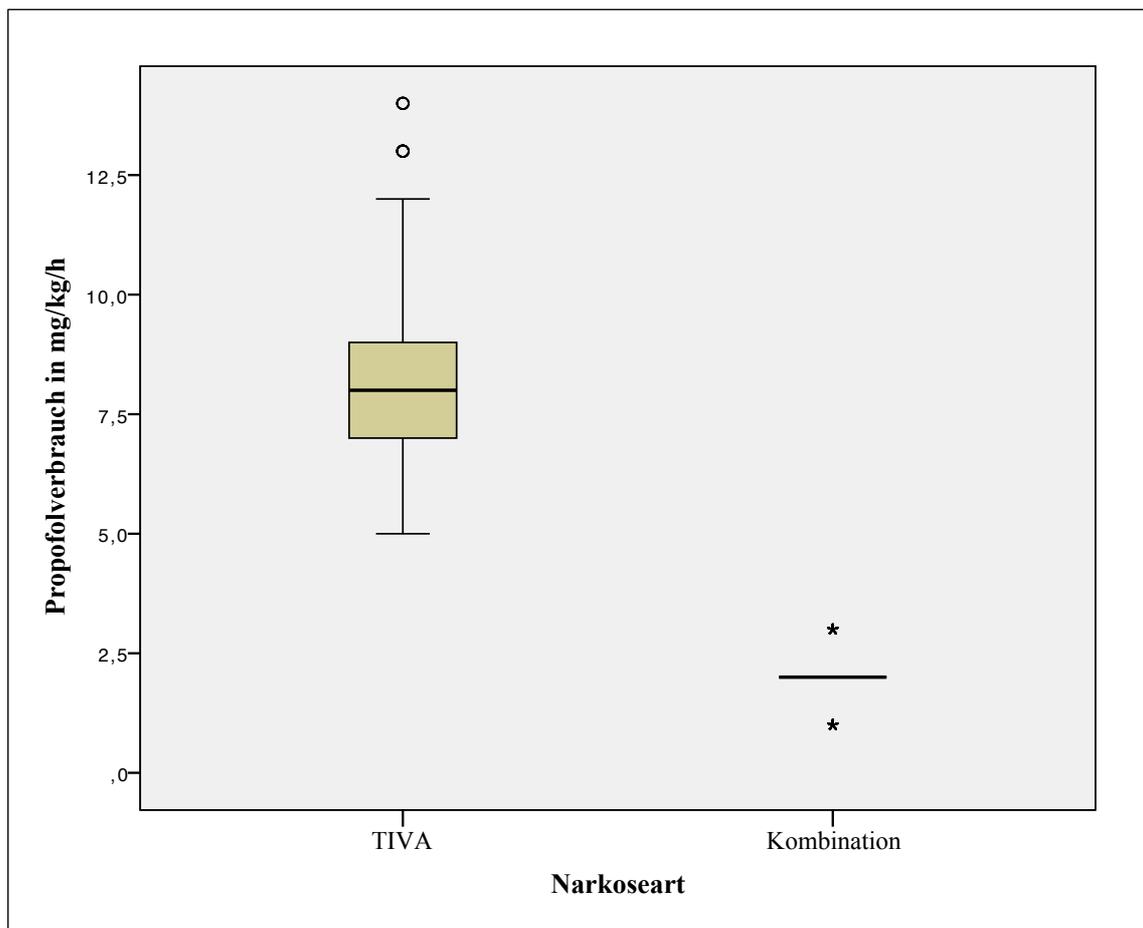


Abbildung 10: Intraoperativer Propofolverbrauch

### 4.3.1 Häodynamische Stabilität

Einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab es in Bezug auf den Bedarf an Vasopressoren, sowohl bei der Anwendung intermittierender Gaben von Akrinor® (Cafedrin/Theodrenalin) als auch bei der kontinuierlichen Infusion von Noradrenalin: von 270 Patienten benötigten in der TIVA-Gruppe 184 Patienten intraoperativ Vasopressoren, während es in der Kombinations-Gruppe nur 121 Patienten waren. Ein Blick auf die Abbildung 11 kann dies verdeutlichen.

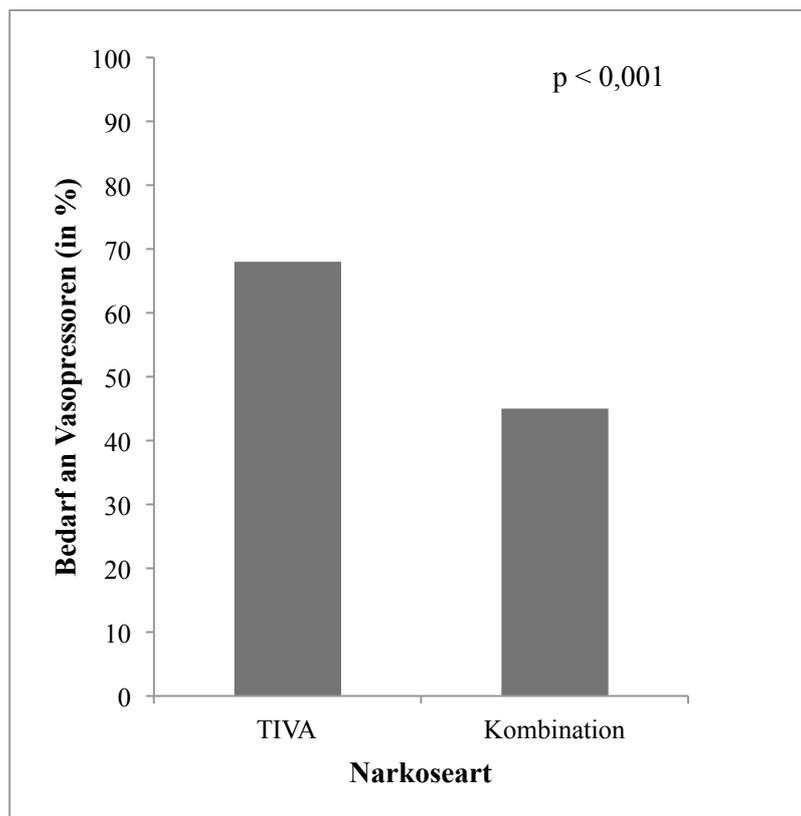
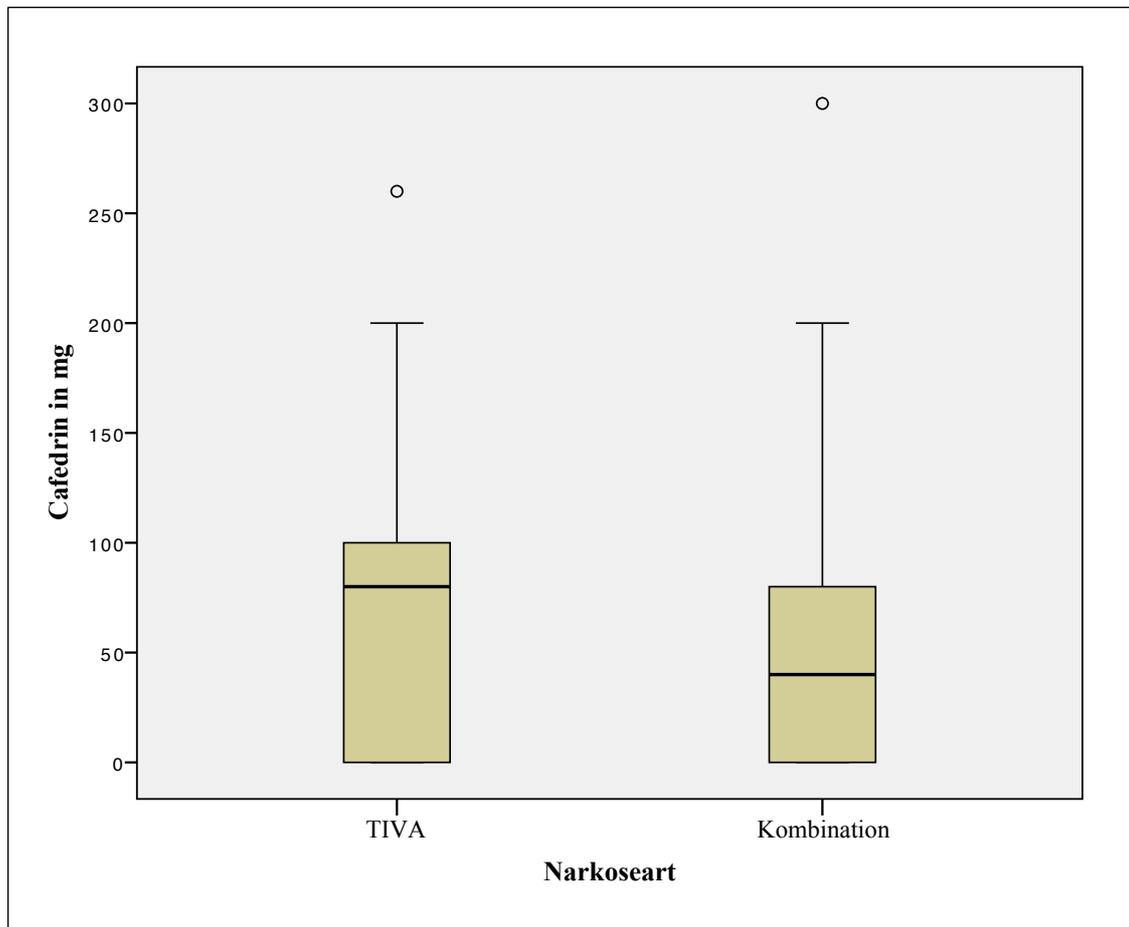


Abbildung 11: intraoperativer Bedarf an Vasopressoren

In derselben Weise verhielt es sich mit der benötigten Dosis von Akrinor® (Kombinationspräparat Cafedrin/Theodrenalin im Verhältnis 20:1). Intraoperativ erhielt die TIVA-Gruppe im Median doppelt so viel Cafedrin/Theodrenalin wie die Kombinations-Gruppe. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant,  $p < 0,001$  (siehe Abbildung 12).



**Abbildung 12: Intraoperativer Bedarf an Akrinor®**

Legende: Kombinationspräparat Cafedrin/Theodrenalin (Verhältnis 20:1): Die Dosierungsangaben beziehen sich in dieser Abbildung ausschließlich auf Cafedrin.

### 4.3.2 Intraoperative Spontanbewegungen

Des Weiteren gab es einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der unerwünschten intraoperativen Spontanbewegungen zugunsten der Kombinationsnarkose. Wie in Abbildung 13 dargestellt wurden trotz ausreichender Narkosetiefe intraoperative Spontanbewegungen in der TIVA-Gruppe bei 38 Patienten beobachtet (von 270 Patienten), in der Kombinations-Gruppe traten sie lediglich bei 8 Patienten auf (von 270 Patienten).

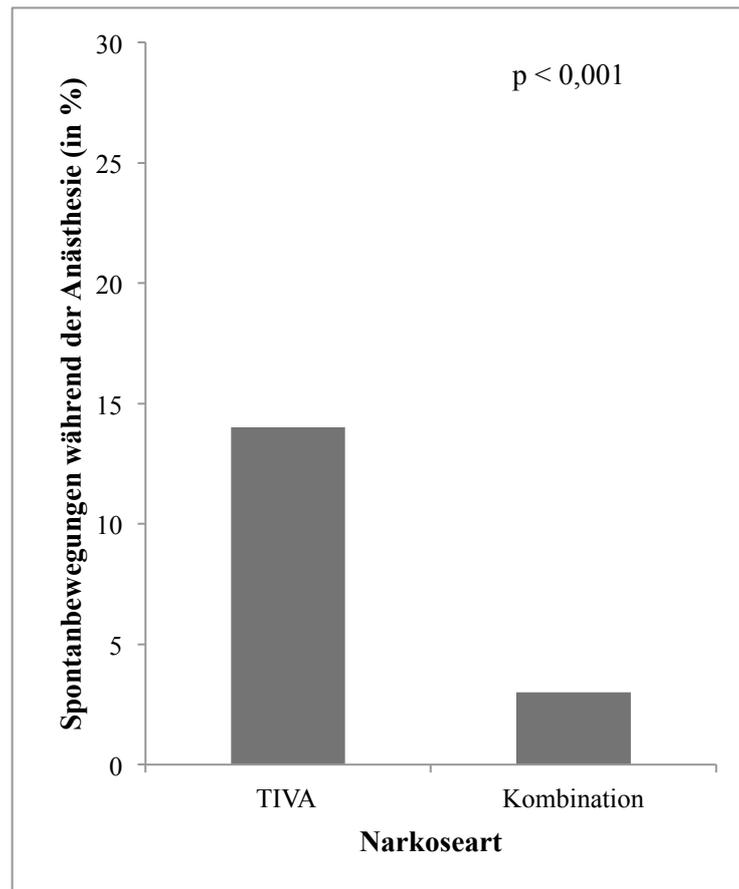


Abbildung 13: Häufigkeit intraoperativer Spontanbewegungen

Der Oxycodon-Verbrauch intraoperativ und postoperativ im Aufwachraum wurde als perioperativer Oxycodon-Verbrauch zusammengefasst. Diesbezüglich gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen: die TIVA-Gruppe erhielt im Median 9 mg Oxycodon i.v. (8-10 [0-18]) vs. die Kombinations-Gruppe 9 mg i.v. (8-10 [0-16]). Dies beinhaltet auch Patienten mit regionalanästhesiologischen Single Shot-Verfahren, Patienten mit PDK (TIVA 48 Patienten, Kombinations-Gruppe 51 Patienten) erhielten keine Opiate.

### 4.3.3 Extubationszeit

Auch hinsichtlich der Extubationszeit zeigte sich ein Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Abbildung 14). In der Kombinations-Gruppe betrug die Extubationszeit im Median 8 Minuten (6-11 [2-15]) und war statistisch signifikant kürzer ( $p = 0,012$ ) gegenüber der TIVA-Gruppe, für die im Median 10 Minuten (8-12 [2-22]) benötigt wurden.

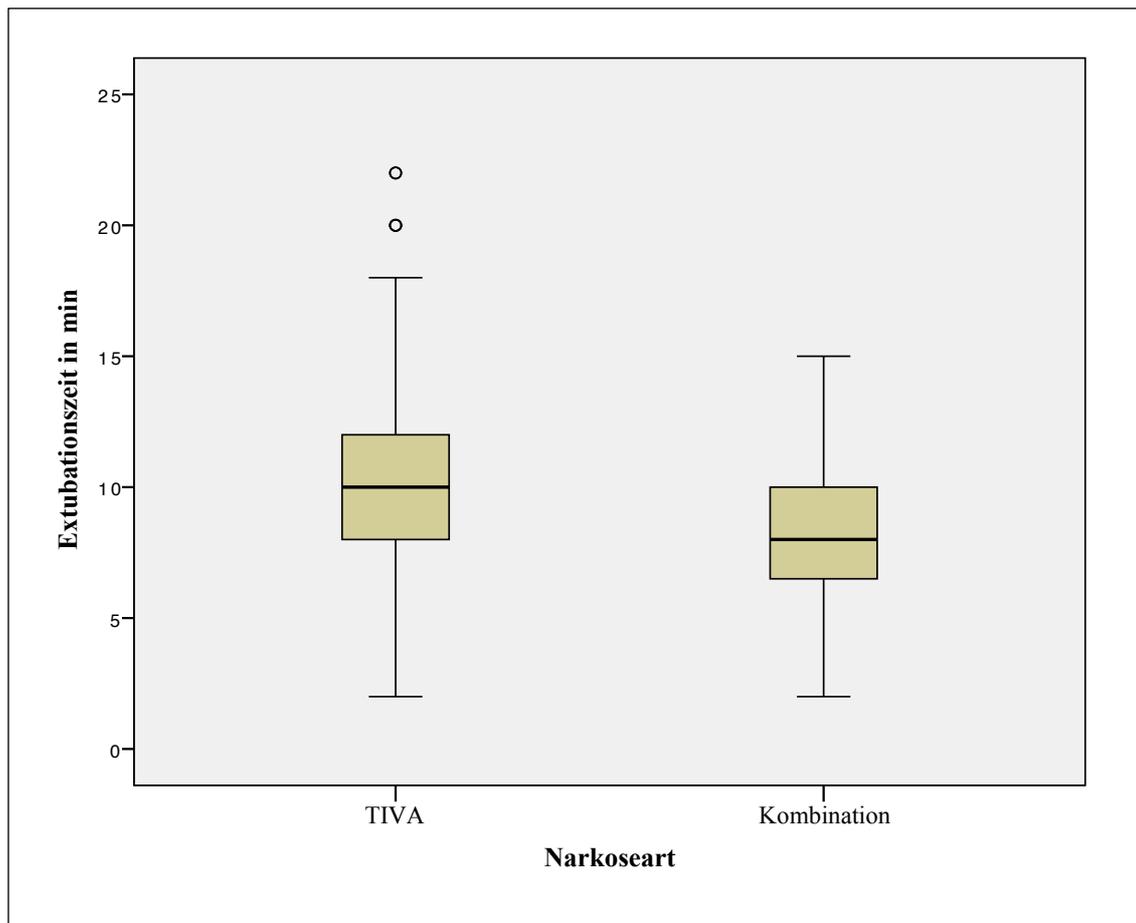


Abbildung 14: Extubationszeit

#### 4.4 Postoperative Daten

Der postoperative Verlauf beinhaltete die Zeit im Aufwachraum und die Zeit nach Übernahme auf die Station. Die Tabelle 8 gibt einen Überblick über den Verlauf in der unmittelbaren postoperativen Phase. Die Aufenthaltsdauer im Aufwachraum war für beide Gruppen nahezu gleich: die TIVA-Gruppe wurde im Median 45 Minuten (35-60 [25-210]) im Aufwachraum überwacht, die Kombinations-Gruppe ebenfalls im Median 45 Minuten (35-60 [30-190]).

**Tabelle 8: postoperative Daten beider Narkoseverfahren im Vergleich, Auszüge der nachfolgenden Tabelle wurden vorab veröffentlicht [1]**

	TIVA (n = 270)	Kombination (n = 270)	p-Wert
Aufwachraum-Dauer (min); Median (IQR [range])	45 (35-60 [25-210])	45 (35-60 [30-190])	n.s.
Schmerzintensität <sub>Aufnahme</sub> (NRS pain); Median (IQR [range])	4 (3-5 [0-7])	4 (3-5 [0-9])	n.s.
Schmerzintensität <sub>30 min</sub> (NRS pain); Median (IQR [range])	4 (3-6 [0-10])	5 (4-6 [0-10])	n.s.
Oxycodon-Verbrauch (mg); Median (IQR [range])	9 (8-10 [0-18])	9 (8-10 [0-16])	n.s.
PONV-Rate (n)	84/270 (31%)	59/270 (22%)	<b>p = 0.015</b>
Antiemetika-Bedarf (n)	57/270 (21%)	35/270 (13%)	<b>p = 0.012</b>
Konzentrationsstörungen (Selbstbewertung); (n)	40/270 (15%)	38/270 (14%)	n.s.
Kognitive Funktion; Kurztest (Punkte); Median (IQR [range])	5 (4-5 [2-5])	4 (3-5 [2-5])	n.s.
Zahlenverbindungstest (sek); Median (IQR [range])	20 (15-31 [7-120])	21 (15-30 [10-180])	n.s.

Legende: TIVA = Totale intravenöse Anästhesie, Kombination = kombinierte Propofol-Sevofluran-Narkose, n.s. = nicht signifikant, IQR = Interquartilsabstand, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, PONV = postoperative Nausea and Vomiting, Kognitive Funktion (Kurztest): d.h. die Summe aus Zahlenverbindungstest, Naming und Uhrentest

#### 4.4.1 PONV

Das präoperative PONV-Risiko und die prophylaktische Dexamethason- und Ondansetron-Medikation waren in beiden Gruppen vergleichbar. Es erhielten 76 % der TIVA-Gruppe und 72 % der Kombinations-Gruppe prophylaktisch Dexamethason, sowie 17 % der TIVA-Gruppe und 15 % der Kombinations-Gruppe Ondansetron. Dahingegen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,015$ ) zwischen beiden Gruppen bezüglich des Auftretens von PONV insgesamt (siehe Abbildung 15). In der TIVA-Gruppe litten insgesamt 84 der 270 Patienten an PONV, während es in der Kombinations-Gruppe nur 59 der 270 Patienten betraf.

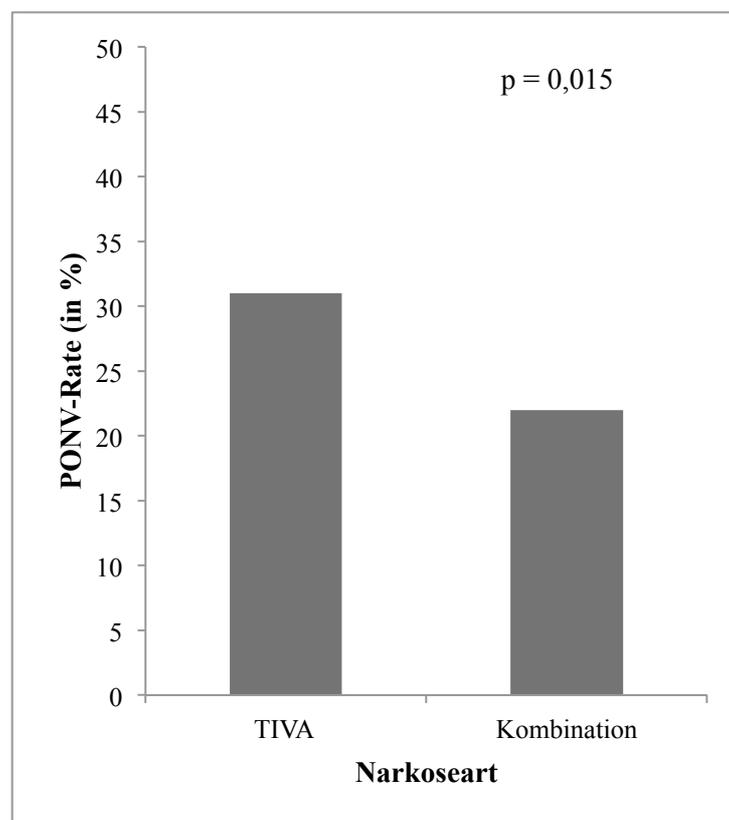
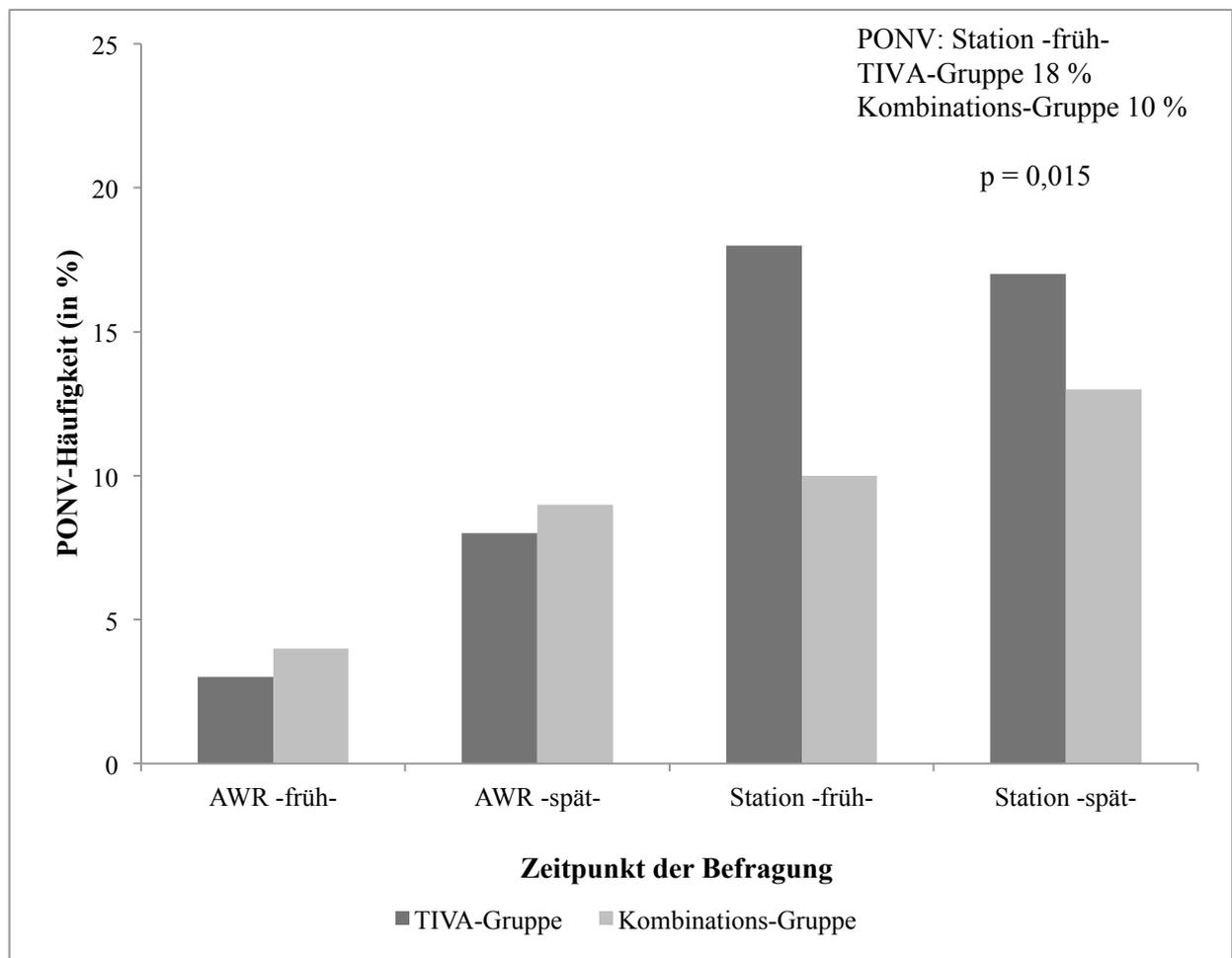


Abbildung 15: PONV-Rate insgesamt

Zunächst wurden während des Aufenthalts im Aufwachraum keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede beobachtet, obwohl in dieser frühen postoperativen Phase PONV-Episoden etwas häufiger in der Kombinationsnarkose-Gruppe auftraten. Im weiteren Verlauf wurden jedoch mehr PONV-Episoden in der TIVA-Gruppe registriert. Hier gab es einen Häufigkeitsgipfel zwei Stunden nach Verlegung auf die periphere Station, der statistisch

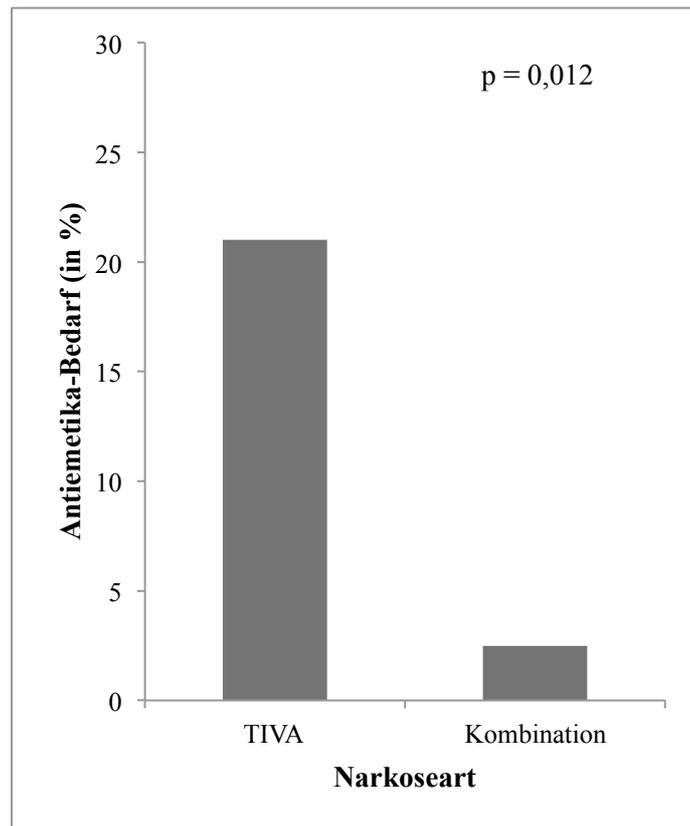
signifikant war. Dieser Unterschied lässt sich noch einmal gut anhand der folgenden Abbildung 16 veranschaulichen.



**Abbildung 16: Häufigkeit von PONV in der postoperativen Phase, die Abbildung wurde zuvor publiziert [1]**  
 Legende: AWR -früh-: unmittelbar nach Eintreffen im Aufwachraum; AWR -spät-: kurz vor Verlegung aus dem Aufwachraum; Station -früh-: 2 Stunden nach dem Eintreffen auf der peripheren Station; Station -spät-: weiterer postoperativer Verlauf auf der peripheren Station

Von den betroffenen Patienten der TIVA-Gruppe zeigten 50 % (n = 42) leichte, 30 % (n = 25) moderate und 13 % (n = 11) schwere Verläufe. Erbrechen wurde bei 6 Patienten (7 %) beobachtet. Von den betroffenen Patienten der Kombinationsnarkose-Gruppe litten 27 Patienten (46 %) an leichten, 22 Patienten (37 %) an moderaten und 6 Patienten (10 %) an schweren Symptomen. Erbrochen haben sich in dieser Gruppe 4 Patienten (7 %). Diesbezüglich gab es keinen signifikanten Gruppenunterschied.

Wie in Abbildung 17 dargestellt verhielt sich kongruent zum Auftreten von PONV der postoperative Bedarf an Antiemetika: in der TIVA-Gruppe wurden 57 von 270 Patienten antiemetisch behandelt, während in der Kombinations-Gruppe nur 35 von 270 Patienten eine antiemetische Behandlung benötigten. Dieser Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant.



**Abbildung 17: Antiemetika-Bedarf postoperativ**

*„Der postoperative Bedarf an Nicht-Opioidanalgetika (Metamizol) im Beobachtungszeitraum betrug 3,2 g (2,8-3,6 [0-6,7]) in der TIVA-Gruppe und 3,4 g (2,9-4,1 [0-7]) in der Kombinationsnarkosegruppe (n.s.). Die obligatorische intraoperative Gabe von 1-2 g Metamizol i.v. wurde bei dieser Bilanz nicht berücksichtigt.*

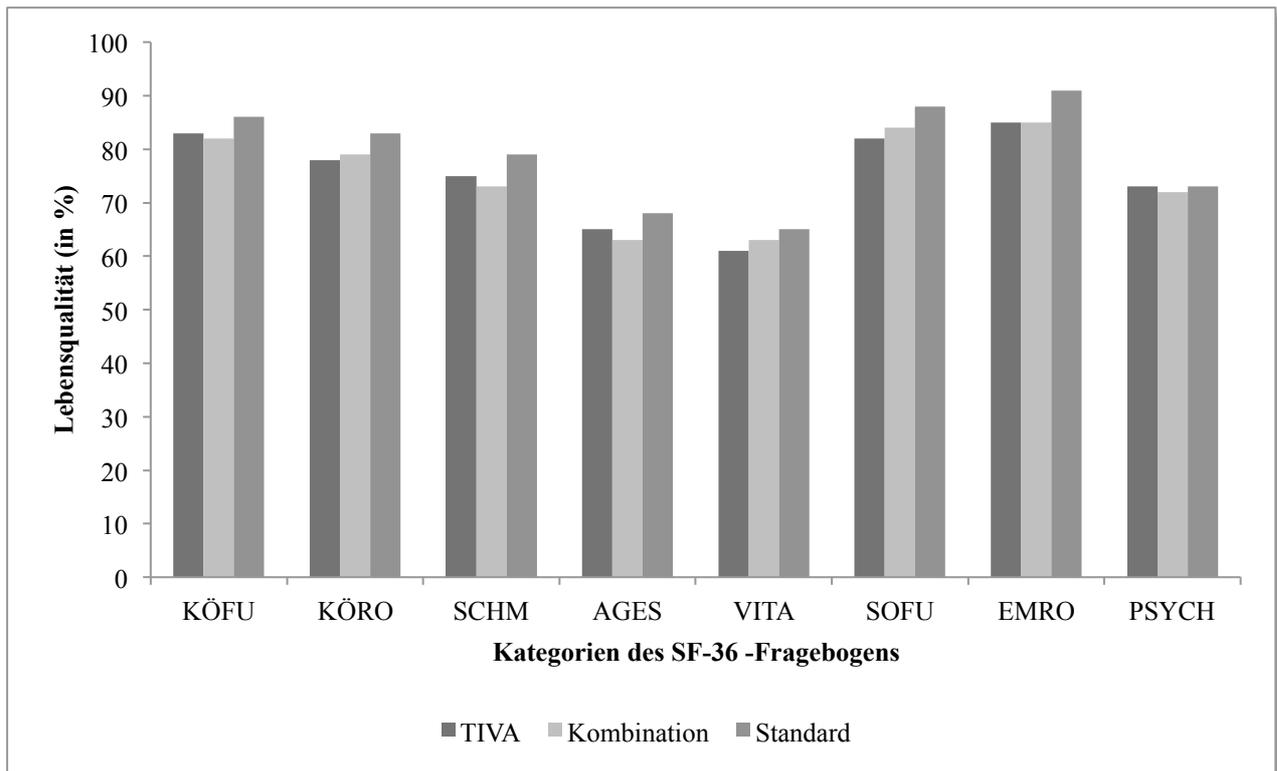
*Die Schmerzintensität wurde in beiden Gruppen bei Aufnahme in den Aufwachraum im Median mit 4 auf der NRS-Skala bewertet, TIVA-Gruppe (3-5 [0-7]) vs. Kombinations-Gruppe (3-5 [0-9]). Dies änderte sich im weiteren Verlauf im Aufwachraum nicht statistisch signifikant, in den ersten 30 Minuten nach Aufnahme in den Aufwachraum gab die TIVA-Gruppe im Median weiterhin einen NRS von 4 an (3-6 [0-10]) und die Kombinations-Gruppe einen NRS von 5 (4-6 [0-10]). [1]“*

#### **4.4.2 Kognitive Dysfunktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In Bezug auf die postoperative kognitive Funktion gab es keinen bedeutsamen Unterschied zwischen der TIVA- und der Kombinations-Gruppe. Beim Zahlenverbindungstest benötigten die Patienten der TIVA-Gruppe im Median 20 Sekunden (15-31 [7-120]) und die Patienten der Kombinations-Gruppe im Median 21 Sekunden (15-30 [10-180]). In der Gesamtauswertung der drei Tests (bestanden/richtig = 1 Punkt, nicht bestanden/falsch = kein Punkt, insgesamt 5 Punkte) hatten die Patienten der TIVA-Gruppe im Median 5 Punkte (4-5 [2-5]) und die Patienten der Kombinations-Gruppe im Median 4 Punkte (3-5 [2-5]). In allen Bereichen gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

In der Selbstbeurteilung zum Vorhandensein postoperativer Konzentrationsstörungen gaben auf dem Fragebogen 15 % der TIVA-Gruppe (40 von 270 Patienten) an, diese bemerkt zu haben, in der Kombinations-Gruppe waren es 14 % (38 von 270 Patienten).

Auch in der Auswertung des SF-36 konnte kein nennenswerter Unterschied der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die Auswertung erfolgte in den Kategorien körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheit, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. In keiner der Kategorien gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Narkoseregimen, und das Niveau lag in beiden Gruppen nur geringfügig unter jenem der Normalbevölkerung (siehe Abbildung 18) [117]. Der psychisch-mentale Summations-Score ergab 50 (45-56 [8-70]) in der TIVA-Gruppe vs. 51 (47-56 [6-72]) in der Kombinationsnarkose-Gruppe. Der physische Summations-Score betrug 49 (46-58 [7-70]) in der TIVA-Gruppe vs. 48 (45-60 [4-75]) in der Kombinationsnarkose-Gruppe. Eine Verlaufskontrolle oder ein Vergleich zu präoperativen Werten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.



**Abbildung 18:** Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 im Vergleich die postoperativen Patienten der TIVA- und Kombinations-Gruppe gegenüber der Normalbevölkerung (Standard: [117])

Legende: TIVA = Totale intravenöse Anästhesie, Kombination = kombinierte Propofol-Sevofluran-Narkose, KÖFU = körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO = körperliche Rollenfunktion, SCHM = körperliche Schmerzen, AGES = allgemeine Gesundheit, VITA = Vitalität, SOFU = soziale Funktionsfähigkeit, EMRO = emotionale Rollenfunktion, PSYCH = psychisches Wohlbefinden

## 5 Diskussion

Die hier durchgeführte Studie zeigt, dass Patienten im Rahmen einer Kombinationsnarkose im postoperativen Verlauf deutlich weniger unter PONV litten im Vergleich zu Patienten der TIVA-Gruppe. Auch im Hinblick auf den intraoperativen Verlauf erwies sich die Kombinationsnarkose in dieser Studie als vorteilhaft und belegte eine größere hämodynamische Stabilität, weniger unerwünschte Spontanbewegungen und eine kürzere Extubationszeit gegenüber der TIVA.

Hinsichtlich der postoperativen Verweildauer im Aufwachraum, der kognitiven Leistungsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterschieden sich die Ergebnisse beider Anästhesieverfahren nicht. Es gelang mit dieser Untersuchung der Nachweis, dass die Kombinationsnarkose bestehend aus Sevofluran, low-dose Propofol-Infusion und

Remifentanyl ein gutes und sicheres Anästhesieverfahren ist. Alle eingangs formulierten Fragestellungen konnten in dieser Studie beantwortet und anhand der Ergebnisse belegt werden. Die Auseinandersetzung der einzelnen Fragestellungen wird zur besseren Übersicht in den entsprechenden Unterkapiteln diskutiert.

## **5.1 Kombinationsnarkose**

Die Kombination von Propofol und Inhalationsanästhetika zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde bislang in wenigen Studien untersucht. Neben einigen tierexperimentellen Studien wurden vereinzelte Untersuchungen über die Anwendung am Menschen veröffentlicht [118,137]. Es gibt eine Reihe theoretischer Erwägungen, die diese Vorgehensweise in der klinischen Routine denkbar erscheinen lassen. Letztlich sind folgende Szenarien möglich:

1. Die Wirkung beider Substanzen addiert sich.
2. Die Wirkung beider Substanzen ist zusammen größer als die Summe der Einzelwirkungen (synergistisch).
3. Die Wirkungen potenzieren sich.
4. Im Idealfall würden sich die Wirkungen beider Substanzen ergänzen, während gleichzeitig die Nebenwirkungen der jeweiligen Substanz reduziert würden.

Dementsprechend wären die klinischen Ziele einer solchen Vorgehensweise:

- Senkung der PONV-Rate
- Vermeidung von Spontanbewegungen intraoperativ
- hohe hämodynamische Stabilität
- gegebenenfalls Verlängerung der Wirkung von Muskelrelaxanzien bei gleichzeitigem Verzicht auf Repetitionsdosen
- Anwendung bei Patienten mit obstruktiven Atemfunktionsstörungen.

Die Analyse einer Arbeitsgruppe stützt die zu Beginn formulierte Hypothese, dass sich bei einer kombinierten Anwendung von Sevofluran und Propofol in geringer Dosierung die Wirkungen ergänzen, während weniger Nebenwirkungen auftreten [10]. In der Arbeit wurde postuliert, dass synergistische Effekte zur Dosisreduktion der Substanzen und Senkung der Nebenwirkungen führen könnten. Andere Studien beschrieben einen einfachen additiven, nicht aber synergistischen Effekt bei der kombinierten Anwendung von Propofol und Sevofluran, jedoch ohne Klärung des exakten gemeinsamen Wirkmechanismus [118]. Zusätzlich boten bereits ältere

Veröffentlichungen Hinweise auf die Reduktion von Nebenwirkungen (PONV) der volatilen Anästhetika durch Kombination mit Propofol in der Kinderanästhesie [138,139].

*„Neben unserer Untersuchung gibt es drei weitere klinische Studien, die sich mit dieser Thematik auseinandergesetzt haben [124-126]. Diese basieren jedoch auf wesentlich geringeren Patientenzahlen. So haben Luo und Mitarbeiter bei erwachsenen Patienten zeigen können, dass die zusätzliche Infusion von Propofol dosisabhängig zu einer Reduktion der minimalen alveolären Konzentration (MAC) von Sevofluran führt [125]. Die Autoren steuerten die Anästhesie im TCI-Modus, wobei steigende Plasma-Zielkonzentrationen für Propofol zwischen 1 und  $6 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  angestrebt wurden. Im Ergebnis kam es zu einer Verminderung des MAC-Werts für Sevofluran um bis zu 73 %. In unserer Studie wurde die Plasma-Zielkonzentration für Propofol auf  $1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  festgelegt und die Narkosetiefe ausschließlich über die Sevoflurankonzentration gesteuert. Unter dieser Bedingung benötigten die Patienten der Kombinationsnarkose-Gruppe im Median einen MAC-Wert von 0,4 Vol % für eine adäquate Narkosetiefe. Vergleicht man dieses Ergebnis mit den Resultaten anderer Arbeitsgruppen, die unter Verzicht auf Lachgas mit Sevofluraninhalation und der Gabe von Remifentanyl in vergleichbarer Dosierung gearbeitet haben, dann zeichnet sich eine signifikante Reduktion des Sevofluranbedarfs ab [140,141]. Allerdings erlaubt das Design unserer Studie keine definitiven Aussagen zu pharmakokinetischen Aspekten sowie darüber, ob Sevofluran und Propofol bioäquivalent eingesetzt wurden. [1]“*

Auch in der Literatur war bisher keine direkte Äquivalenzbestimmung zwischen Propofol und Sevofluran zu finden. Mithin ist kein Dosisäquivalent von Propofol (in mg/kg/h) zur Volumenkonzentration (oder MAC) von Sevofluran bekannt. Ferner gibt es keinen einheitlichen Nachweis für den Vergleich und das Verhalten (z.B. lineare oder exponentielle Beziehung) von intravenösen zu volatilen Anästhetika. Folglich ist ein direkter Vergleich des gesamten Anästhetika-Verbrauchs eines Patienten der Kombinationsgruppe mit einem Patienten der TIVA-Gruppe nicht möglich. Ebenso lässt sich keine Aussage darüber treffen, ob insgesamt Anästhetika durch die Kombination eingespart werden können.

Eine Studie mit 36 Patienten bestätigte einen Bewusstseinsverlust/eine Hypnose bei gleichen BIS-Werten unabhängig davon, ob die Narkose nur mit Propofol oder mit einer Kombination von Propofol und Sevofluran durchgeführt wurde [118]. Die Vergleichbarkeit der Narkosetiefe in beiden Gruppen im Rahmen dieser Studie scheint damit gegeben zu sein. So kann das Erreichen einer optimalen Narkosetiefe mittels der Kombinationsnarkose bestätigt werden.

Zwar weist auch Remifentanil eine dosisabhängige hypnotische Komponente auf [44], doch gab es hinsichtlich der Remifentanil-Dosis in dieser Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der hypnotische Effekt von Remifentanil wirkte sich demnach bei beiden Narkoseregimen gleichmäßig auf die Narkosetiefe aus.

Einige Untersuchungen legten nahe, dass mit einer kontinuierlichen EEG-Überwachung das Risiko für Awareness während der Narkose gesenkt werden kann [89,94]. Dennoch ist auch bei Einhaltung der optimalen Narkosetiefe Awareness nicht vollständig ausgeschlossen [90,142]. Insbesondere die TIVA hat ein höheres Risiko für das Auftreten von Awareness [45,89]. Die Prävalenz von Awareness wird in einigen Untersuchungen mit etwa 0,1-0,2 % angegeben [89,91-94]. In anderen Untersuchungen wie der NAP5 (5th National Audit Project) wird die Prävalenz von Awareness lediglich auf 0,005 % geschätzt [89,143]. Allerdings wurden bei der NAP5-Studie nur aktive Patientenberichte und keine Interviews gewertet, so dass von sehr geringer Sensitivität ausgegangen werden muss. Daher wurde diese Veröffentlichung in Fachkreisen bereits kontrovers diskutiert [89].

Trotz der geringeren Sensitivität bei Fragebögen wurde in dieser Studie aus Kapazitätsgründen auf strukturierte Interviews bezüglich des Erlebens von Awareness verzichtet und ähnlich der NAP5-Untersuchung nur aktive Patientenberichte ausgewertet. Keiner der befragten Patienten äußerte auf dem postoperativen Fragebogen ein Awareness-Erlebnis, daher ist davon auszugehen, dass zumindest keinerlei bewusstes Erleben einer intraoperativen Wachheit stattgefunden hat. Kritisch ist ebenfalls anzumerken, dass die meisten Patienten eine Prämedikation mit Midazolam (Benzodiazepin) erhielten, die eine anterograde Amnesie bewirken und möglicherweise die aktive Erinnerung an ein intraoperatives Wachereignis verhindern kann [89,144].

## **5.2 PONV**

Die primäre Fragestellung dieser Studie umfasste den Vergleich des Auftretens von PONV in beiden Gruppen. Da das Auftreten von PONV in der TIVA-Gruppe signifikant häufiger war als in der Kombinations-Gruppe, konnte die Primärhypothese bestätigt werden. In der frühen postoperativen Phase im Aufwachraum traten geringfügig (ein Prozent) mehr PONV-Ereignisse in der Kombinations-Gruppe auf, wobei das Vorkommen insgesamt in beiden Gruppen gering war. Im zeitlichen Verlauf wurde eine deutliche Zunahme von PONV vor allem in der TIVA-

Gruppe registriert mit einem Häufigkeitsgipfel zwei Stunden nach Verlegung auf die periphere Station.

*„Wir interpretieren dieses Ergebnis als Hinweis darauf, dass die kontinuierliche low-dose-Applikation von Propofol zu einer signifikanten Reduktion des PONV-Risikos bei Inhalationsanästhesien führt und dass dieser Effekt auch nach Beendigung der Narkose für mehrere Stunden anhält. Dies und die konsequente, bedarfsadaptierte PONV-Prophylaxe haben mutmaßlich dazu beigetragen, dass die TIVA im Hinblick auf den antiemetischen Effekt keinen Vorteil gegenüber der Kombinationsnarkose gezeigt hat.*

*Seit den späten 1990er Jahren gelten Inhalationsanästhetika als Risikofaktor für die Entwicklung von PONV. Im Gegensatz dazu reduziert eine intravenöse Anästhesie mit Propofol das relative PONV-Risiko um 19 % [121]. [1]“ Der pro-emetische Effekt volatiler Anästhetika, vor allem in der frühen postoperativen Phase und somit der Vorteil einer Propofol-basierten TIVA bezüglich PONV in diesem Zeitraum wurde wiederholt in Studien belegt [34]. „Außerdem konnte gezeigt werden, dass Propofol auch in subnarkotischen Dosierungen zu einer verringerten PONV-Rate führt und zwar ohne ungünstige hämodynamische oder sedierende Effekte [145].[1]“*

Lange galt die TIVA gegenüber der Inhalationsnarkose als überlegen hinsichtlich der PONV-Rate und wurde sogar als Maßnahme der PONV-Prophylaxe angeführt [60]. Eine Metaanalyse randomisierter Studien wies 2016 jedoch auf eine vergleichbare PONV-Rate bei einer Inhalationsnarkose in Kombination mit einem Antiemetikum gegenüber einer reinen TIVA (ohne Antiemetikum) hin [4]. Dabei wurde davon ausgegangen, dass die längere Wirkdauer des Antiemetikums der Inhalationsnarkose in der späten postoperativen Phase für das geringere Auftreten von PONV verantwortlich sei, während die antiemetische Wirkung von Propofol nach kurzer Zeit beendet ist. Folglich muss auch Patienten mit erhöhtem PONV-Risiko eine Inhalationsnarkose nicht vorenthalten werden, wenn diese mit einem oder mehreren Antiemetika kombiniert eingesetzt wird [4].

*„In letzter Zeit wird die Rolle der TIVA als „Goldstandard“ zur Vermeidung von PONV differenzierter betrachtet. Dazu hat unter anderem der weitgehende Verzicht auf Lachgas beigetragen, einem Anästhetikum mit ausgeprägter emetischer Wirkung. Apfel und Mitarbeiter konnten eindrucksvoll zeigen, dass auch bei einer Inhalationsanästhesie die Verwendung eines Luft-Sauerstoff-Gemisches statt eines Lachgas-Sauerstoff-Gemisches für die Narkosebeatmung zu einer deutlichen Reduktion des PONV-Risikos führt [75]. Dieses Risiko kann noch weiter reduziert werden durch die prophylaktische Gabe von Antiemetika wie Dexamethason,*

*Ondansetron, Droperidol oder Dimenhydrinat. Jede dieser Substanzen vermag das relative PONV-Risiko um 26 % zu senken [75]. [1]“*

In den Consensus-Leitlinien für PONV-Management 2014 wurde ebenfalls postuliert, prophylaktisch gegebene Antiemetika (Ondansetron, Droperidol und Dexamethason) seien gleich effektiv und jedes für sich senke das relative PONV-Risiko um etwa 26% [74,75]. Weitere Studien unterstrichen die prophylaktische Anwendung von Dexamethason und belegten, dass kein erhöhtes Risiko für postoperative Wundinfekte und diabetische Entgleisungen durch den Gebrauch von Dexamethason als antiemetische Prophylaxe besteht [146,147].

*„In unserer Studie wurden alle Patienten einem präoperativen Risiko-Screening unterzogen, und es wurde eine risikoadaptierte Prophylaxe durchgeführt. Im Hinblick auf die beobachtete PONV-Häufigkeit sind unsere Ergebnisse vergleichbar mit den Resultaten anderer Arbeitsgruppen [148]. Neben der von uns gewählten risikoadaptierten Prophylaxe-Strategie zur Verminderung von PONV gibt es risikounabhängige Strategien, bei denen alle Patienten präoperativ ein Antiemetikum bekommen. Bislang konnte jedoch nicht gezeigt werden, dass eine der beiden Strategien überlegen ist [4].“*

Entsprechend des gehäuften Auftretens von PONV in der TIVA-Gruppe benötigten die Patienten der TIVA-Gruppe signifikant häufiger eine antiemetische Behandlung. Hinsichtlich des Schweregrades von PONV bei den betroffenen Patienten ließ sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. Die Einteilung in Schweregrade von PONV wurde in der Literatur in pathophysiologischer Hinsicht für nicht sinnvoll erachtet [60], für die Behandlungsstrategie kann die Einteilung gleichwohl zielführend sein. Bereits 2004 erfolgte die Empfehlung jedes erstmalige Erbrechen und mindestens mittelschwerer Übelkeit medikamentös zu behandeln, weil über 50 % der Patienten erneute PONV-Episoden beklagen, wenn auf eine Therapie des Erstereignisses verzichtet wurde [60].

Die PONV-Rate in der TIVA-Gruppe betrug 31 % (84 Patienten von 270), von denen die Hälfte (42 Patienten) nur leichte Symptome äußerte. Rund 68 % der in der TIVA-Gruppe unter PONV leidenden Patienten (57 Patienten) erhielten postoperativ ein Antiemetikum. Naheliegend ist, dass Patienten mit moderater und ausgeprägter Übelkeit sowie Erbrechen antiemetisch behandelt wurden. Darüber hinaus erhielten jedoch auch Patienten mit leichten Symptomen eine Therapie nach Ermessen des betreuenden Personals. Ursächlich für die Diskrepanz zwischen der o.g. Empfehlung sowie der tatsächlichen Behandlung könnte die unterschiedliche subjektive Einschätzung von medizinischem Personal und Patienten sein.

Aufgrund der Strukturgleichheit beider Gruppen sollte eine mögliche Einflussnahme durch die wichtigsten und gut belegten Risikofaktoren für das Auftreten von PONV wie das Patientenprofil, die Narkosedauer und die postoperative Schmerztherapie, ausgeschlossen sein. Auch weniger bedeutsame und zum Teil kontrovers diskutierte Risikofaktoren wie die Art des operativen Eingriffs und die Erfahrung des Anästhesisten waren in beiden Gruppen analog. Folglich können diese als Störfaktoren vernachlässigt werden.

### **5.3 Sekundäre Fragestellungen**

Daneben konnten in dieser Untersuchung die Sekundärhypothesen, die hauptsächlich die Reduktion der Nebenwirkungen umfassen, weitestgehend bestätigt werden.

#### **5.3.1 Hämodynamische Stabilität**

Beachtenswert sind ebenfalls die Ergebnisse zur hämodynamischen Stabilität dieser Studie. Diese legen eine Verbesserung der intraoperativen hämodynamischen Stabilität durch Anwendung der Kombinationsnarkose gegenüber der TIVA nahe. Die hämodynamische Stabilität wurde nur indirekt bestimmt anhand des intraoperativen Bedarfs an Vasopressoren, die benötigt wurden, um einen definierten MAD zu erzielen.

Einschränkend kommt hinzu, dass lediglich die Dosierung der intermittierenden Cafedrin/Theodrenalin-Gabe erfasst wurde, jedoch nicht die Dosierung von Noradrenalin. Indessen waren sowohl die Notwendigkeit der Vasopressorengabe insgesamt als auch der Bedarf an Cafedrin/Theodrenalin während einer TIVA wesentlich größer als bei der Kombinationsnarkose. Demzufolge kann auch anhand dieser indirekten Bestimmung die Hypothese der besseren hämodynamischen Stabilität bei einer Kombinationsnarkose im Vergleich zur TIVA bestätigt werden. Über das Ausmaß der hämodynamischen Instabilität können dabei keine ausreichenden Aussagen getroffen werden.

Eine Arbeitsgruppe zeigte in einer Untersuchung an 17 Patienten eine signifikante Reduktion des venösen und arteriellen Widerstands mit konsekutivem Blutdruckabfall sowie reaktivem Anstieg der Herzfrequenz in Abhängigkeit der Propofol-Dosis auf, jedoch ließ sich keine signifikante Auswirkung auf das Schlagvolumen (Cardiac output) nachweisen [49]. Andere Studien wiederum konnten keinen signifikanten, dosisabhängigen Effekt auf die Hämodynamik bei einer TIVA mit unterschiedlicher Propofol-Dosierung feststellen [44]. Ähnliche Ergebnisse lieferte auch eine chinesische Studie, die unterschiedliche TCI-Modelle (Marsh vs. Schnider) zur

Propofol-Applikation untersuchte und unabhängig von Plasmakonzentration sowie Infusionsrate keine signifikanten Unterschiede der Hämodynamik (Cardiac Index, Schlagvolumen, MAD, Herzfrequenz, etc.) ergründen konnte [154]. Die Autoren schlossen daher auf einen dosisunabhängigen Einfluss von Propofol auf die kardiale Kontraktilität.

Eine andere Untersuchung an herzchirurgischen Hochrisikopatienten belegte nach Inhalationsnarkosen postoperativ eine signifikant bessere Myokardfunktion, niedrigere Troponin-Spiegel und weniger Bedarf an inotropen Substanzen als nach Propofol-Narkosen, wenn auch der Bedarf an Vasopressoren postoperativ in den Gruppen gleich groß war [17].

Ob die stabilere Hämodynamik in der Kombinations-Gruppe durch Sevofluran verursacht wurde oder sich eventuell doch die reduzierte Propofol-Dosis positiv auf die Hämodynamik auswirkte, kann gegenwärtig nicht hinreichend geklärt werden.

In der Studie waren weder eine große Anzahl an kardialen Risikopatienten oder Hochbetagten in beiden Gruppen vertreten, noch wurden viele operative Eingriffe mit einem hohen kardialen Risiko durchgeführt, so dass die hämodynamische Stabilität im Allgemeinen beschrieben werden kann. Der Nachweis von kardioprotektiven Effekten bei einer Kombinationsnarkose kann in diesem Rahmen nicht geleistet werden. Hierfür wäre einerseits eine Selektion von kardialen Risikopatienten oder andererseits eine größere Fallzahl an Studienteilnehmern notwendig. Darüber hinaus würde für den Nachweis von kardioprotektiven Effekten die Etablierung eines erweiterten hämodynamischen Monitorings, kardialer Funktionsdiagnostik (Echokardiographie) und laborchemischer Bestimmungen (z.B. Troponin) prä- und postoperativ benötigt. Da bisher nur bei kardiochirurgischen Eingriffen direkte und indirekte kardioprotektive Effekte von volatilen Anästhetika belegt werden konnten, keineswegs aber bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen, wären große randomisierte Studien in entsprechenden Zentren wünschenswert [17-19,22-24,85]. Hierbei müsste der Einfluss volatiler Anästhetika als balancierte Anästhesie hinsichtlich kardioprotektiver Effekte und Myokardfunktion der TIVA und der Kombinationsnarkose gegenüber gestellt werden.

### **5.3.2 Intraoperative Spontanbewegungen**

Die Reduktion unerwünschter intraoperativer Spontanbewegungen bei ausreichender Narkosetiefe im Rahmen der Kombinationsnarkose im Vergleich zur TIVA ließ sich in unserer Untersuchung nachweisen. Die deutliche Reduktion ist vermutlich durch die unterschiedlichen pharmakodynamischen Eigenschaften der Anästhetika bedingt [10]. *„Von Bedeutung ist dabei, dass Bewusstseinsverlust, Immobilität und vegetative Stabilität als gewünschte Effekte der*

*Allgemeinanästhesie, auf verschiedenen Ebenen des Zentralnervensystems vermittelt werden [12-14]. Während Hypnose und Amnesie durch die Blockade kortikaler Strukturen zustande kommen, werden Antinozizeption, Immobilität und vegetative Stabilität vor allem durch die Inhibition spinaler Neurone vermittelt [12,13]. Diesbezüglich scheinen Propofol und Sevofluran in unterschiedlicher Weise zu wirken. Während die hypnotischen Effekte beider Substanzen vergleichbar sind, scheint Sevofluran vor allem in höherer Dosierung spinale Reflexe stärker zu unterdrücken als Propofol [13].“*

Die Divergenz zwischen Inhalationsnarkose und TIVA hinsichtlich der intraoperativen Spontanbewegungen wurden in der Literatur bereits beschrieben [46]. Dabei boten Patienten im Rahmen einer TIVA deutlich häufiger intraoperative Spontanbewegungen ohne Anhalt für Awareness als bei einer Inhalationsanästhesie. Die Unterdrückung der spinalen Reflexe bei volatilen Anästhetika scheint mit den MAC-Werten zu korrelieren [2]. In der vorliegenden Studie erwies sich auch die reduzierte Sevofluran-Dosis im Rahmen der Kombinationsnarkose als vorteilhaft.

*„Klinische Studien, die über eine größere vegetative Stabilität unter Sevofluran-Anästhesie berichten, bestätigen diese Beobachtung [149-151]. Mehrere Autoren konnten zeigen, dass die kombinierte Anwendung von Propofol und Sevofluran eine additive Wirkung auf die Immobilität während operativer Eingriffe hat [118,125]. Dies wurde mit der Interaktion beider Substanzen am GABAA-Rezeptor begründet. Der Rezeptor besitzt eine  $\alpha$ - und eine  $\beta$ -Untereinheit, die jeweils als Bindungsort für eines der beiden Hypnotika fungieren [152,153]. Ob diese unterschiedlichen Bindungsorte eine klinische Relevanz besitzen, ist unklar.*

*Im Hinblick auf die signifikant höhere Rate an unerwünschten Spontanbewegungen in der TIVA-Gruppe sind unsere Ergebnisse in Übereinstimmung mit den Resultaten anderer Autoren, die zum Teil über Inzidenzen zwischen 30 % und 65 % bei Propofolanästhesien berichten [46-48]. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Dosierung des Opioids für diese Phänomene ebenfalls eine wichtige Rolle spielt. In unserer Studie war die Remifentanildosierung in beiden Gruppen jedoch vergleichbar, so dass diesbezüglich eine Fehlinterpretation der Ergebnisse weitgehend auszuschließen ist. [1]“* Auch die mannigfache Wahrnehmung der Anästhesisten von intraoperativen Spontanbewegungen sowie die wenig differenzierte Dokumentation dieses Phänomens auf dem CRF-Bogen sind an dieser Stelle kritisch zu bemerken. Jedoch haben alle Anästhesisten Narkosen in beiden Studiengruppen betreut, so dass auch dieser Bias zu vernachlässigen sein dürfte.

### 5.3.3 Extubationszeit

Als richtig erwies sich ebenfalls die Annahme, dass die Extubationszeit mithilfe der Kombinationsnarkose verkürzt werden kann. *„Die Extubationszeit war nach einer Kombinationsnarkose im Durchschnitt 2 Minuten kürzer als nach einer TIVA. Dies könnte im hohen Standardisierungsgrad begründet sein, mit dem die Kombinationsnarkosen durchgeführt wurden. Die Sevofluranzufuhr wurde systematisch 20 Minuten vor Ende der Operation unterbrochen und die low-dose-Propofolinfusion wurde gemeinsam mit der Remifentanilgabe bis zur Hautnaht fortgeführt. Dieser Vorgehensweise lag die Überlegung zugrunde, dass es bei einer Niedrigflussnarkose über ein Rückatmungssystem mit einem Frischgasfluss  $\leq 1$  l/min und einem Rückatemanteil von mindestens 50 % nur zu einer langsamen Verminderung der inspiratorischen Sevoflurankonzentration kommt, die mehrere Minuten dauert. Der nachlassende hypnotische Effekt sollte wiederum durch die low-dose-Propofolinfusion bis zum Ende der Operation supplementiert werden. Verglichen mit der Kombinationsnarkose fiel bei der TIVA eine wesentlich größere Streuung (Spannweite) der Extubationszeiten zwischen 2 und 22 Minuten auf. Eine größere interindividuelle Variabilität des Aufwachverhaltens nach Propofolnarkosen könnte der Grund dafür sein. [1]“*

Eine weitere Erklärung könnte die Abweichung der realen zur berechneten Plasmakonzentration von Propofol sein, besonders die Unterschätzung der Aufwachzeit nach Infusionsstopp (mittlerer relativer Vorhersagefehler = 15 % über deren individuelles Ausmaß sich keine Aussagen treffen lassen [54]). Die Untersuchung bezüglich der EEG-gesteuerten Propofolinfusion bei TCI in Kombination mit unterschiedlicher Remifentanil-Dosierung belegte eine deutliche Varianz zwischen errechneter und tatsächlicher Aufwachzeit [44]. In genannter Studie konnte eine etwas kürzere Extubationszeit in der Gruppe mit der niedrigsten Propofolkonzentration dokumentiert werden, das Signifikanzniveau wurde dagegen nicht erreicht [44]. Bei Kombination mit Sevofluran kann die von der TCI-Pumpe kalkulierte Aufwachzeit nicht mehr zurate gezogen werden.

### 5.3.4 Postoperative kognitive Funktion

Die Ergebnisse dieser Studie belegten keinen bedeutsamen Unterschied bezüglich der postoperativen kognitiven Funktion zwischen der TIVA- und der Kombinations-Gruppe. Somit erwies sich keins der Narkoseregime als besonders vorteilhaft hinsichtlich der postoperativen kognitiven Funktion. Es konnte weder bei den kognitiven Testergebnissen beider Gruppen noch bei der subjektiven Wahrnehmung eigener Konzentrationsstörungen postoperativ ein

signifikanter Unterschied belegt werden. Bislang gibt es auch in anderen Untersuchungen keinen Nachweis, ob ein bestimmtes Anästhetikum oder ein bestimmtes Narkoseverfahren einen Vorteil bezüglich POCD bietet [100,112].

Eine einheitliche Definition von POCD gibt es derzeit nicht. Konsens besteht lediglich über die Änderung der kognitiven Funktion zu präoperativen Werten [100]. Das mögliche Auftreten einer Einschränkung der kognitiven Funktion direkt postoperativ und auch zu einem späteren Zeitpunkt ist bekannt und in Studien belegt [100,102,103].

Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit großen Studien hätte die Testbatterie der ISPOCD-Gruppe herangezogen werden müssen [100]. Diese Testung wäre mit einer Durchführungsdauer von etwa 45 Minuten nicht in der vorliegenden Studie zu leisten gewesen.

Die Messgenauigkeit des verkürzten MoCA ist recht gering und der Beobachtungszeitraum für das Auftreten von POCD mit einer einmaligen postoperativen Erhebung zu kurz. Die ausgewählten Tests haben eine hohe Sensitivität zur Detektion von kognitiven Störungen und eine niedrige Spezifität [155].

Die Ergebnisse legen nahe, dass die beiden Narkoseverfahren keine schweren postoperativen kognitiven Dysfunktionen nach sich gezogen haben und es in diesem Punkt keinen Vorteil für das eine oder andere Narkoseregime gibt. *„Etwa 15 % der Patienten beider Gruppen berichteten in unserer Untersuchung über vorübergehende Erinnerungslücken. Zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung wurden jedoch keine kognitiven Defizite mehr vermeldet. Insofern bewerten wir sowohl die TIVA als auch die Kombinationsnarkose als Anästhesieverfahren, die eine schnelle postoperative Erholung ermöglichen. [1]“*

Dennoch ist eine abschließende Beurteilung der postoperativen kognitiven Funktion an dieser Stelle nicht möglich, da die verkürzte Testversion nicht alle Bereiche der Kognition erfasst und damit eine eingeschränkte Aussagekraft hat.

### **5.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Befragung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde einmalig am ersten postoperativen Tag mittels Fragebogen (SF-36) durchgeführt. Da kurz nach einer Narkose die größten Einschnitte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Auswirkung des Narkoseregimes zu erwarten wären, wurde auf eine Wiederholung im Verlauf verzichtet. Die Befragung hinsichtlich einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anlässlich der Narkose war nicht richtungsweisend. Die Patienten erlebten ihr physisches und

psychisches Wohlbefinden am ersten postoperativen Tag etwas reduziert im Vergleich zur Normalbevölkerung, die Wahl des Narkoseverfahrens schien keinen Einfluss darauf zu haben. Eine Studie aus dem Jahr 2003 beschreibt den Gebrauch von Sevofluran als Risikofaktor für reduziertes postoperatives Wohlbefinden [115]. Mutmaßlich besteht in der Untersuchung ein Zusammenhang zwischen dem verringerten Wohlbefinden der Patienten nach Inhalationsnarkose und der deutlich erhöhten PONV-Inzidenz in dieser Gruppe im Gegensatz zur TIVA-Gruppe. Dieser Unterschied bestand nur direkt postoperativ und war im Verlauf nicht mehr nachweisbar [115].

Es ließ sich auch in unserer Studie weder ein statistisch signifikanter Unterschied der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den beiden Gruppen noch zur Bevölkerung nachweisen.

#### **5.4 Limitationen der Studie**

*„Unsere Untersuchung hat einige Einschränkungen, die Erwähnung finden müssen. Zunächst muss betont werden, dass die Studie nicht den Anspruch erhebt, einen pharmakologischen Vergleich zwischen beiden Hypnotika anzustellen. Vielmehr ging es darum, die Praktikabilität eines alternativen Verfahrens zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie unter rein klinischen Aspekten zu testen und dieses Verfahren unter praktischen Kriterien mit der TIVA zu vergleichen. Unterschiede zwischen den Studiengruppen sollten ausschließlich unter dieser Prämisse betrachtet werden. [1]“*

Da diese Studie in der klinischen Routine durchgeführt wurde, war eine vollständige Integration in die Arbeitsabläufe notwendig. Daher konnte die Durchführung des vollständigen MoCA-Tests weder in der Prämedikations-Ambulanz noch in der Aufwachraumversorgung gewährleistet werden. Die Erfassung der kognitiven Leistung sollte in dieser Studie in erster Linie Tendenzen und etwaige Unterschiede offenlegen. Diese können als Anhaltspunkte für weitere Untersuchungen dienen. Um eine möglichst einfache Integration in die Arbeitsabläufe sicher zu stellen und die Akzeptanz der Patienten zu erlangen, wurden nur drei Elemente des MoCA (Zahlenverbindungstest, Tiere benennen und Uhrentest) in den CRF-Bogen aufgenommen. Diese drei Elemente decken unterschiedliche Bereiche der Kognition (Konzentration, Aufmerksamkeit, Sprache, Exekutivfunktion) ab.

Der Rahmen dieser Studie mit einem Untersuchungszeitraum von etwa 13 Monaten und Integration der Studie in den klinischen Routinebetrieb bedingte eine relativ große Anzahl von

behandelnden Kollegen verschiedener Bereiche. Die Zahl der Behandelnden konnte demgemäß nicht eingegrenzt werden. Sowohl die Aufklärung und damit Auswahl der Patienten als auch die Durchführung der Narkosen sind dadurch beeinflusst. Insofern ist vielleicht die relativ hohe Zahl an unvollständigen Datensätzen zu erklären, die bei Fehlen der essentiellen Angaben (z.B. EEG, Anästhetika-Dosierungen, Auftreten von PONV) zum Ausschluss führte (n = 51).

Auch ein gewisser Selektionsbias bei der Akquirierung der Studienteilnehmer bzw. aufgrund der Freiwilligkeit der Studienteilnahme kann nicht ausgeschlossen werden. Es wurden keine Informationen über Patienten gesammelt, die die Teilnahme abgelehnt haben. Denkbar wäre ebenfalls, dass besonders durch PONV beeinträchtigte oder unzufriedene Patienten die Beantwortung des postoperativen Fragebogens ablehnten und durch den Studienausschluss ein weiterer Selektionsbias entstand. Doch wurden nur 28 Patienten aufgrund fehlender Fragebögen ausgeschlossen.

*„Das Fehlen einer Randomisierung beeinträchtigt die Aussagekraft unserer Ergebnisse. Allerdings haben wir versucht, durch eine Matched-Pair-Analyse weitgehend homogene, strukturgleiche Gruppen zu schaffen. Auf diese Weise konnte zum Beispiel der Einfluss unterschiedlicher operativer Eingriffe auf Häufigkeit und Schwere von PONV-Ereignissen minimiert werden. [1]“*

Bei manchen operativen Eingriffen in Allgemeinanästhesie wurde zusätzlich eine Regionalanästhesie durchgeführt, um:

- die Analgesie zu verbessern
- allgemeine Komplikationen (Magen-Darm-Atonie, Pneumonie etc.) zu vermeiden.

Diese Techniken wurden standardisiert angewendet, wo der Nutzen evidenzbasiert ist. Die Etablierung eines Regionalverfahrens schränkt den Opiatbedarf zur postoperativen Schmerztherapie ein und nimmt so direkt Einfluss auf das PONV-Risiko. Folglich wurde die Regionalanästhesie in den Matching-Kriterien berücksichtigt und die angewendeten Schmerztechniken waren in beiden Gruppen weitgehend gleich verteilt. *„Auch die große Zahl der eingeschlossenen Patienten erhöht die Schlüssigkeit unserer Aussagen.“*

*Ein weiteres Manko besteht im Fehlen einer zweiten Vergleichsgruppe, in der die Aufrechterhaltung der Anästhesie ausschließlich mit Sevofluran, Remifentanyl und einem Luft-Sauerstoff-Gemisch realisiert wurde. Angesichts eigener Erfahrungen mit dieser Anästhesietechnik sowie unter Berücksichtigung von Daten aus der Literatur kann man jedoch davon ausgehen, dass durch die low-dose-Propofolinfusion eine 50 % bis 70 %ige Reduktion des Sevofluranverbrauchs möglich ist [125].*

*Angesichts der unterschiedlichen Ausleitungsmodalitäten muss auch der Unterschied bei den Extubationszeiten zwischen beiden Gruppen zurückhaltend bewertet werden. Das standardisierte Ausleitungsregime in der Kombinationsnarkose-Gruppe wurde bereits diskutiert. In der TIVA-Gruppe hätte eine frühzeitigere Unterbrechung der Propofol- und Remifentanilinfusion wahrscheinlich zu vergleichbaren Extubationszeiten wie in der Kombinationsnarkose-Gruppe geführt. [1]“*

Ebenso ist die Erfassung von Spontanbewegungen kritisch zu beurteilen, da diese nicht objektiv gemessen wurden und keine weiteren Informationen darüber vorliegen wie oft, zu welchem Zeitpunkt und wie ausgeprägt die Spontanbewegungen auftraten. Jedoch ist nicht davon auszugehen, dass dies eine der beiden Untersuchungsgruppen begünstigt, da alle beteiligten Anästhesisten jeweils beide Narkoseregime betreut haben. Der CRF-Bogen war so konzipiert, dass die meisten Fragestellungen Antwortmöglichkeiten zum Ankreuzen (ja/nein) bzw. zum Eintragen konkreter Zahlen und Messwerte beinhaltet haben. Damit kann ein Bias durch Beobachtung oder Interpretation nicht verhindert, zumindest aber reduziert werden.

Die subjektive Einschätzung der Patienten wurde bezüglich ihres Schmerzempfindens (mittels NRS) und des Schweregrads von PONV (leicht, mittel, schwer) erfragt. Der NRS-Score ist in vielen Studien hinreichend evaluiert worden und als Messinstrument anerkannt. Die Einteilung der Schweregrade von PONV wurde in den vorangegangenen Kapiteln ebenfalls thematisiert und kommt lediglich bei der Empfehlung für die antiemetische Therapie zum Tragen.

Weitere Limitationen ergeben sich im Hinblick auf die Hämodynamik sowie die Testung von postoperativen kognitiven Dysfunktionen; diese wurden bereits in den vorangegangenen Kapiteln diskutiert. Desgleichen wurde bereits der mögliche Einfluss der Prämedikation (mit Midazolam 7,5 mg p.o.) auf das Erleben von Awareness, die Narkosetiefe und die postoperative kognitive Funktion in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter erörtert. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass die Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen eine Prämedikation erhalten hat, lediglich bei bestehenden Kontraindikationen wurde darauf verzichtet.

## 5.5 Interpretation und Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass die kombinierte Anwendung von Sevofluran-Anästhesie und low-dose Propofol-Infusion eine praktikable und sichere alternative Strategie zur Aufrechterhaltung einer Narkose ist. Diese scheint auf dem additiven Effekt beider Hypnotika zu basieren. PONV ist in der Vergangenheit bereits Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und Veröffentlichungen gewesen, doch die Aktualität bleibt angesichts der gleichbleibenden Inzidenz weiterhin bestehen. Die Ergebnisse der Untersuchung belegen eine geringe PONV-Rate nach einer Kombinationsnarkose, in dieser Studie sogar ein geringeres Auftreten als nach einer TIVA.

*„Es gibt eine Reihe von klinischen Situationen, die ein solches Vorgehen [Anwenden einer Kombinationsnarkose] durchaus berechtigt erscheinen lassen. Unter der Prämisse, dass das PONV-Risiko durch die kontinuierliche low-dose Propofol-Infusion gesenkt wird, sind folgende Einsatzmöglichkeiten für die Kombinationsnarkose denkbar:*

- *Fälle mit erhöhtem Awarenessrisiko, bei denen kein Narkosetiefenmonitoring verfügbar ist*
- *beidseitige Armanlagerung während der Operation notwendig (peripher-venöser Zugang schlecht erreichbar, höheres Diskonnektionsrisiko)*
- *Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung (bronchodilatatorischer Effekt des Sevofluran)*
- *hämodynamische Stabilität während der Operation besonders wichtig (geriatrische und/oder kardiovaskulär eingeschränkte Patienten)*
- *Verlängerung der Wirkung von Muskelrelaxanzien bei gleichzeitigem Verzicht auf Repetitionsdosen (Hüftendoprothetik, Chirurgie großer Bauchwandhernien). [1]“*

Zusammenfassend ist die Kombinationsnarkose in bestimmten klinischen Situationen zu bevorzugen und Patienten mit einem hohen PONV-Risiko nicht vorzuenthalten. In Bezug auf die der Studie vorangegangenen Fragestellungen und Hypothesen konnten mit dieser Untersuchung etliche beantwortet werden. Andere Standpunkte konnten mit den Messmethoden nicht hinreichend geprüft werden und bedürfen weiterführender Analysen.

Insbesondere die Untersuchung der Hämodynamik könnte in Zukunft einen wichtigen Stellenwert einnehmen, denn bei Bestätigung dieser Ergebnisse könnte die Kombinationsnarkose vor allem für kardiale Risikopatienten riskante operative Eingriffe mit hohen Volumenumsätzen eine besondere Relevanz erhalten. Die Kombinationsnarkose eignet sich vor allem für operative

Eingriffe mit längerer Narkosezeit, hohen Volumenverschiebungen und Patienten, die ein erhöhtes Risiko für hämodynamische Instabilität haben.

*„Ob die Wirkung beider Hypnotika zusammen höher ist als die Einzelwirkungen oder ob sich die Effekte sogar potenzieren, bleibt jedoch unbeantwortet. Im Idealfall würden sich die Wirkungen beider Substanzen ergänzen, während gleichzeitig die Nebenwirkungen der jeweiligen Substanz reduziert würden. Diese Praxis-relevante Fragestellung sollte in zukünftigen Studien detaillierter untersucht werden.[1]“*

## **5.6 Übertragbarkeit**

Die Studienpopulation der vorliegenden Untersuchung ist ein repräsentatives Patientenkollektiv der Anästhesie. Patienten aller Altersstufen ab 18 Jahren, aller PONV-Risikoeinstufungen sowie ASA-Klassifikationen sind vertreten und bilden das ganzheitliche Spektrum ab. Zusätzlich gehören die operativen Prozeduren zu Eingriffen der Regelversorgung. Daher sind die Ergebnisse für die meisten erwachsenen Patienten übertragbar.

Der Schwerpunkt der Studie waren patientenbezogene Endpunkte wie das Auftreten von PONV, intraoperative Hämodynamik und Spontanbewegungen, Lebensqualität, kognitive Funktion und das Auftreten von Komplikationen. Darüber hinaus wurden Anhaltspunkte zur Kosten-Nutzen-Abwägung wie Extubationszeit, Notwendigkeit der Überwachung im AWR und antiemetische Behandlung ebenso wie der Propofolverbrauch dokumentiert. Auf eine Kostenbilanzierung wurde verzichtet. Mutmaßlich sind die Kosten einer Kombinationsnarkose im Hinblick auf den geringeren Propofolverbrauch, die kürzere Extubationszeit bei ähnlicher Rekonvaleszenz und der geringeren PONV-Rate niedriger als die einer TIVA.

## **5.7 Finanzierung**

Die Finanzierung der Zulassung das ist die Gebühr für die Prüfung des Ethikantrages erfolgte über das Drittmittelkonto der anästhesiologischen Abteilung der Park-Klinik Weißensee. Darüber hinaus war die Studie an keine externen Geldgeber gebunden. Ihre Durchführung wurde in die klinischen Abläufe integriert, so dass keine Kosten durch zusätzliches Personal oder Equipment entstanden sind.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Hensel M, Fisch S, Kerner T, Wismayer A, Birnbaum J: Gibt es eine Rationale für die kombinierte Anwendung von volatilen Anästhetika und Propofol zur Aufrechterhaltung der Narkose? *Anästh Intensivmed* 2019;60:45-55.
2. Kreuer S, Brun J, Wilhelm W, Bouillon T: Pharmacokinetic-pharmacodynamic models for inhaled anaesthetics. *Anaesthesist* 2007;56:538-56.
3. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, Cywinski J, Thabane L, Sessler DI: Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 2013;119:507-15.
4. Schaefer M, Kranke P, Weibel S, Kreysing R, Kienbaum P: Total intravenous anaesthesia versus single-drug pharmacological antiemetic prophylaxis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:750-60.
5. Hill R, Lubarsky DA, Phillips-Bute B, Fortney JT, Creed MR, Glass PS, Gan TJ: Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology* 2000;92:958-67.
6. Glass PS: Anesthetic drug interactions: an insight into general anesthesia--its mechanism and dosing strategies. *Anesthesiology* 1998;88:5-6.
7. TerRiet MF, DeSouza GJ, Jacobs JS, Young D, Lewis MC, Herrington C, Gold MI: Which is most pungent: isoflurane, sevoflurane or desflurane? *Br J Anaesth* 2000;85:305-7.
8. Tonner PH, Hein L: Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin - Grundlagen und klinische Konzepte. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1. Auflage, 2011.
9. Striebel HW: Die Anästhesie. Band 1. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2. überarbeitete Auflage, 2010.
10. Hendrickx JF, Eger EI 2nd, Sonner JM, Shafer SL: Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg* 2008;107:494-506.
11. Merkel G, Eger EI 2nd: A comparative study of halothane and halopropane anesthesia including method for determining equipotency. *Anesthesiology* 1963;24:346-57.
12. Mourisse J, Lerou J, Struys M, Zwarts M, Booij L: Multi-level approach to anaesthetic effects produced by sevoflurane or propofol in humans: 1. BIS and blink reflex. *Br J Anaesth* 2007;98:737-45.
13. Mourisse J, Lerou J, Struys M, Zwarts M, Booij L: Multi-level approach to anaesthetic effects produced by sevoflurane or propofol in humans: 2. BIS and tetanic stimulus-induced withdrawal reflex. *Br J Anaesth* 2007;98:746-55.

14. Rampil IJ, King BS: Volatile anesthetics depress spinal motor neurons. *Anesthesiology* 1996;85:129-34.
15. Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC, Flood P, Gray AT, Harris RA, Homanics GE, Kendig J, Orser B, Raines DE, Rampil IJ, Trudell J, Vissel B, Eger EI 2nd: Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2003;97:718-40.
16. Kehl F, Krolikowski JG, Tessmer JP, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR: Increases in coronary collateral blood flow produced by sevoflurane are mediated by calcium-activated potassium (BKCa) channels in vivo. *Anesthesiology* 2002;97:725-31.
17. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE, Van der Linden PJ: Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003;99:314-23.
18. Kersten J, Schmeling TJ, Hettrick DA, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC: Mechanism of myocardial protection by isoflurane. Role of adenosine triphosphate-regulated potassium (KATP) channels. *Anesthesiology* 1996;85:794-807.
19. Kersten J, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC: Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 1997;87:361-70.
20. Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, Downey JM: Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology* 1997;86:699-709.
21. Preckel B, Schlack W, Comfère T, Obal D, Barthel H, Thämer V: Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischaemia in the rabbit heart in vivo. *Br J Anaesth* 1998;81:905-12.
22. Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC: Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology* 1999;91:1437-46.
23. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Schaub MC: Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K(ATP) channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology* 2002;97:4-14.
24. Hanouz JL, Yvon A, Massetti M, Lepage O, Babatasi G, Khayat A, Bricard H, Gérard JL: Mechanisms of desflurane-induced preconditioning in isolated human right atria in vitro. *Anesthesiology* 2002;97:33-41.
25. Garcia C, Julier K, Bestmann L, Zollinger A, von Segesser LK, Pasch T, Spahn DR, Zaugg M: Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2005;94:159-65.
26. Cromheecke S, ten Broecke PW, Hendrickx E, Meeus R, De Hert SG: Incidence of atrial fibrillation early after cardiac surgery: can choice of the anesthetic regimen influence the incidence? *Acta Anaesthesiol Belg* 2005;56:147-54.

27. Ye L, Zuo Y, Zhang P, Yang P: Sevoflurane enhances neuromuscular blockade by increasing the sensitivity of skeletal muscle to neuromuscular blockers. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2015;7:172-7.
28. Bock M, Klippel K, Nitsche B, Bach A, Martin E, Motsch J: Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000;84:43-7.
29. Wulf H, Ledowski T, Linstedt U, Proppe D, Sitzlack D: Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998;45:526-32.
30. Volta CA, Alvisi V, Petrini S, Zardi S, Marangoni E, Ragazzi R, Capuzzo M, Alvisi R: The effect of volatile anesthetics on respiratory system resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesth Analg* 2005;100:348-53.
31. Habre W, Wildhaber JH, Sly PD: Prevention of methacholine-induced changes in respiratory mechanics in piglets: a comparison of sevoflurane and halothane. *Anesthesiology* 1997;87:585-90.
32. Book M, Jelschen F, Weyland A: Intraoperative Hypotonie: Pathophysiologie und klinische Relevanz. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2017;52:16-27.
33. Mielck F, Stephan H, Weyland A, Sonntag H: Effects of one minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane on cerebral metabolism, blood flow, and CO<sub>2</sub> reactivity in cardiac patients. *Anesth Analg* 1999;89:364-9.
34. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, Heineck R, Greim CA, Roewer N: Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002;88:659-68.
35. Kumar G, Stendall C, Mistry R, Gurusamy K, Walker D: A comparison of total intravenous anaesthesia using propofol with sevoflurane or desflurane in ambulatory surgery: systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2014;69:1138-50.
36. Yu D, Chai W, Sun X, Yao L: Emergence agitation in adults: risk factors in 2,000 patients. *Can J Anaesth* 2010;57:843-8.
37. Schultz A, Schultz B, Grouven U, Korsch G: Epileptiform activity in the EEGs of two nonepileptic children under sevoflurane anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:205-7.
38. Langley MS, Heel RC: Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs* 1988;35:334-72.
39. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD, Fleisher LA: Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg* 2004;98:632-41.

40. Dexter F, Tinker JH: Comparisons between desflurane and isoflurane or propofol on time to following commands and time to discharge. A metaanalysis. *Anesthesiology* 1995;83:77-82.
41. Soppitt AJ, Glass PS, Howell S, Weatherwax K, Gan TJ: The use of propofol for its antiemetic effect: a survey of clinical practice in the United States. *J Clin Anesth* 2000;12:265-9.
42. DeBalli P: The use of propofol as an antiemetic. *Int Anesthesiol Clin* 2003;41:67-77.
43. Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS: Evaluation of the predictive performance of a 'Diprifusor' TCI system. *Anaesthesia* 1998;53:61-7.
44. Büttner N, Schultz B, Grouven U, Schultz A: [EEG-adjusted target-controlled infusion: Propofol target concentration with different doses of remifentanyl]. *Anaesthesist* 2010; 59:126-34.
45. Errando CL, Sigl JC, Robles M, Calabuig E, García J, Arocas F, Higuera R, Del Rosario E, López D, Peiró CM, Soriano JL, Chaves S, Gil F, García-Aguado R: Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *Br J Anaesth* 2008;101:178-85.
46. Ashworth J, Smith I: Comparison of desflurane with isoflurane or propofol in spontaneously breathing ambulatory patients. *Anesth Analg* 1998;87:312-8.
47. Watson KR, Shah MV: Clinical comparison of 'single agent' anaesthesia with sevoflurane versus target controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 2000;85:541-6.
48. Smith I, Thwaites AJ: Target-controlled propofol vs. sevoflurane: a double-blind, randomised comparison in day-case anaesthesia. *Anaesthesia* 1999;54:745-52.
49. de Wit F, van Vliet AL, de Wilde RB, Jansen JR, Vuyk J, Aarts LP, de Jonge E, Veelo DP, Geerts BF: The effect of propofol on haemodynamics: cardiac output, venous return, mean systemic filling pressure, and vascular resistances. *Br J Anaesth* 2016;116:784-9.
50. Pottie RG, Dart CM, Perkins NR: Speed of induction of anaesthesia in dogs administered halothane, isoflurane, sevoflurane or propofol in a clinical setting. *Aust Vet J* 2008;86:26-31.
51. Earley PH, Finver T: Addiction to propofol: a study of 22 treatment cases. *J Addict Med* 2013;7:169-76.
52. Liljeroth E, Grauers A, Akesson J: Pain on injection of propofol with or without infusion of carrier fluid. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:839-41.
53. Trabold F, Casetta M, Duranteau J, Albaladejo P, Mazoit JX, Samii K, Benhamou D, Sitbon P: Propofol and remifentanyl for intubation without muscle relaxant: the effect of the order of injection. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:35-9.
54. Ihmsen H, Schraag S, Kreuer S, Bruhn J, Albrecht S: [Target-controlled infusion. Clinical relevance and special features when using pharmacokinetic models]. *Anaesthesist* 2009;58:708-15.

55. Gibaldi M, Perrier D: Pharmacokinetics. New York, Basel: Dekker; 2nd edition,1982.
56. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN: Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991;67:41-8.
57. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ: The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998;88:1170-82.
58. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ: The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999;90:1502-16.
59. Glen JB, Servin F: Evaluation of the predictive performance of four pharmacokinetic models for propofol. *Br J Anaesth* 2009;102:626-32.
60. Apfel CC, Roewer N: [Postoperative nausea and vomiting]. *Anaesthesist* 2004;53:377-89.
61. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, Kovac A, Philip BK, Sessler DI, Temo J, Tramèr MR, Watcha M; Department of Anesthesiology, Duke University Medical Center: Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003;97:62-71.
62. Kovac AL: Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000;59:213-43.
63. Watcha MF: Postoperative nausea and emesis. *Anesthesiol Clin North America* 2002;20:709-22.
64. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A: Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg* 1999;89:652-8.
65. Bremner WG, Kumar CM: Delayed surgical emphysema, pneumomediastinum and bilateral pneumothoraces after postoperative vomiting. *Br J Anaesth* 1993;71:296-7.
66. Wurglics M, Spiegl F: [Physiopathology, risk factors and therapy. Postoperative Nausea and vomiting (PONV)]. *Pharm Unserer Zeit* 2007;36:368-72.
67. Andrews PL: Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992;69:2-19.
68. Forrest JB, Cahalan MK, Rehder K, Goldsmith CH, Levy WJ, Strunin L, Bota W, Boucek CD, Cucchiara RF, Dhamee S, et al.: Multicenter study of general anesthesia. II. Results. *Anesthesiology* 1990;72:262-8.
69. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N: A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999;91:693-700.
70. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA: The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1994;78:7-16.

71. Koivuranta M, Läärä E, Snare L, Alahuhta S: A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997;52:443-9.
72. Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG: Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2003;98:46-52.
73. Pierre S, Benais H, Pouymayou J: Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 2002;49:237-42.
74. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, Watcha M, Chung F, Angus S, Apfel CC, Bergese SD, Candiotti KA, Chan MT, Davis PJ, Hooper VD, Lagoo-Deenadayalan S, Myles P, Nezat G, Philip BK, Tramèr MR; Society for Ambulatory Anesthesia: Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014;118:85-113.
75. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ, Trenkler S, Kredel M, Biedler A, Sessler DI, Roewer N; IMPACT Investigators: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004;350:2441-51.
76. Frank P, Ilies C, Schmidt R, Bein B: Intraoperative Hypotonie: Bedeutung und Monitoring in der klinischen Praxis. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2017;52:29-44.
77. Bijker JB, Persoon S, Peelen LM, Moons KG, Kalkman CJ, Kappelle LJ, van Klei WA: Intraoperative hypotension and perioperative ischemic stroke after general surgery: a nested case-control study. *Anesthesiology* 2012;116:658-64.
78. Taffé P, Sicard N, Pittet V, Pichard S, Burnand B; ADS study group: The occurrence of intra-operative hypotension varies between hospitals: observational analysis of more than 147,000 anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:995-1005.
79. Veering BT: Hemodynamic effects of central neural blockade in elderly patients. *Can J Anaesth* 2006;53:117-21.
80. Simon MJ, Veering BT, Stienstra R, van Kleef JW, Burm AG: The effects of age on neural blockade and hemodynamic changes after epidural anesthesia with ropivacaine. *Anesth Analg* 2002;94:1325-30.
81. Lonjaret L, Lairez O, Minville V, Geeraerts T: Optimal perioperative management of arterial blood pressure. *Integr Blood Press Control* 2014;7:49-59.
82. Hug CC Jr, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, Walawander CA, White PF, Apfelbaum JL, Grasela TH, et al.: Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg* 1993;77:21-9.
83. Phillips AT, Deiner S, Mo Lin H, Andreopoulos E, Silverstein J, Levin MA: Propofol Use in the Elderly Population: Prevalence of Overdose and Association With 30-Day Mortality. *Clin Ther* 2015;37:2676-85.

84. Schraag S, Kreuer S, Bruhn J, Frenkel C, Albrecht S: [Target-controlled infusion (TCI) - a concept with a future?: state-of-the-art, treatment recommendations and a look into the future]. *Anaesthesist* 2008;57:223-30.
85. Warltier DC, Kersten JR, Pagel PS, Gross GJ: Editorial view: anesthetic preconditioning: serendipity and science. *Anesthesiology* 2002;97:1-3.
86. Yang XL, Wang D, Zhang GY, Guo XL: Comparison of the myocardial protective effect of sevoflurane versus propofol in patients undergoing heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. *BMC Anesthesiol* 2017;17:37.
87. Landoni G, Fochi O, Bignami E, Calabrò MG, D'Arpa MC, Moizo E, Mizzi A, Pappalardo F, Morelli A, Zangrillo A: Cardiac protection by volatile anesthetics in non-cardiac surgery? A meta-analysis of randomized controlled studies on clinically relevant endpoints. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2009;1:34-43.
88. Bischoff P, Rundshagen I: Awareness under general anesthesia. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:1-7.
89. Bischoff P, Rundshagen I, Schneider G: [Undesired awareness phenomena during general anesthesia: Evidence-based state of knowledge, current discussions and strategies for prevention and management]. *Anaesthesist* 2015;64:732-9.
90. Rundshagen I, Bischoff P: [Awareness -- even today, a problem?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2013;48:38-9.
91. Avidan MS, Mashour GA: Prevention of intraoperative awareness with explicit recall: making sense of the evidence. *Anesthesiology* 2013;118:449-56.
92. Avidan MS, Sleight JW: Beware the Boojum: the NAP5 audit of accidental awareness during intended general anaesthesia. *Anaesthesia* 2014;69:1065-8.
93. Mashour GA, Shanks A, Tremper KK, Kheterpal S, Turner CR, Ramachandran SK, Picton P, Schueller C, Morris M, Vandervest JC, Lin N, Avidan MS: Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population: a randomized comparative effectiveness trial. *Anesthesiology* 2012;117:717-25.
94. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT: Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1757-63.
95. Zhang C, Xu L, Ma YQ, Sun YX, Li YH, Zhang L, Feng CS, Luo B, Zhao ZL, Guo JR, Jin YJ, Wu G, Yuan W, Yuan ZG, Yue Y: Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial. *Chin Med J* 2011;124:3664-9.
96. Schmidt GN, Müller J, Bischoff P: [Measurement of the depth of anaesthesia]. *Anaesthesist* 2008;57:9-30, 32-36.
97. Yürek F, Olbert M, Müller-Werdan U, Held H, Knaak C, Hermes C, Dubb R, Kaltwasser A, Monke S, Spies C: Perioperative Neurocognitive Disorders - Postoperative Prevention Strategies. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2019;54:669-683.

98. Antognini JF, Schwartz K: Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993;79:1244-9.
99. Pedersen NA, Jensen AG, Kilmore L, Olsen KS: Propofol-remifentanyl or sevoflurane for children undergoing magnetic resonance imaging? A randomised study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:988-95.
100. Coburn M, Fahlenkamp A, Zoremba N, Schaelte G: Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prophylaxis. *Anaesthesist* 2010;59:177-84.
101. Bedford PD: Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955;269:259-63.
102. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS: Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:18-30.
103. Rundshagen I: Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:119-25.
104. Borchers F, Knaak C, Piper SK, Spies C: [Recommendations for the Detection and Specification of Perioperative Neurocognitive Disorders]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2019;54:652-67.
105. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, Oh ES, Crosby G, Berger M, Eckenhoff RG; Nomenclature Consensus Working Group: Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth* 2018;121:1005-12.
106. Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA: Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med* 1995;155:461-5.
107. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fraidakis O, Siverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS: Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998;351:857-61.
108. Chung F, Assmann N: Car accidents after ambulatory surgery in patients without an escort. *Anesth Analg* 2008;106:817-20.
109. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M: Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology* 2007;106:572-90.
110. Avidan MS, Evers AS: Review of clinical evidence for persistent cognitive decline or incident dementia attributable to surgery or general anesthesia. *J Alzheimers Dis* 2011;24:201-16.
111. Ghoneim MM, Block RI: Clinical, methodological and theoretical issues in the assessment of cognition after anaesthesia and surgery: a review. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:409-22.

112. Enlund M, Mentell O, Flenninger A, Horneman G, Ronquist G: Evidence of cerebral dysfunction associated with isoflurane- or propofol based anaesthesia for orthognathic surgery, as assessed by biochemical and neuropsychological methods. *Ups J Med Sci* 1998;103:43-59.
113. Ismail Z, Mulsant BH, Herrmann N, Rapoport M, Nilsson M, Shulman K: Canadian academy of geriatric psychiatry survey of brief cognitive screening instruments. *Can Geriatr J* 2013;16:54-60.
114. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW: *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press; 4th edition, 2004.
115. Hofer CK, Zollinger A, Büchi S, Klaghofer R, Serafino D, Bühlmann S, Buddeberg C, Pasch T, Spahn DR: Patient well-being after general anaesthesia: a prospective, randomized, controlled multi-centre trial comparing intravenous and inhalation anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2003;91:631-7.
116. Tarlov AR, Ware JE, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M: The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA* 1989;262:925-30.
117. Ellert U, Kurth B: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56:643-9.
118. Harris RS, Lazar O, Johansen JW, Sebel PS: Interaction of propofol and sevoflurane on loss of consciousness and movement to skin incision during general anesthesia. *Anesthesiology* 2006;104:1170-5.
119. Diz JC, Del Río R, Lamas A, Mendoza M, Durán M, Ferreira LM: Analysis of pharmacodynamic interaction of sevoflurane and propofol on Bispectral Index during general anaesthesia using a response surface model. *Br J Anaesth* 2010;104:733-9.
120. Shafer SL, Hendrickx JF, Flood P, Sonner J, Eger EI 2nd: Additivity versus synergy: a theoretical analysis of implications for anesthetic mechanisms. *Anesth Analg* 2008;107:507-24.
121. Apfel CC, Stoocklein K, Lipfert P: PONV: a problem of inhalational anaesthesia? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005;19:485-500.
122. Costi D, Ellwood J, Wallace A, Ahmed S, Waring L, Cyna A: Transition to propofol after sevoflurane anesthesia to prevent emergence agitation: a randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth* 2015;25:517-23.
123. van Hoff SL, O'Neill ES, Cohen LC, Collins BA: Does a prophylactic dose of propofol reduce emergence agitation in children receiving anesthesia? A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth* 2015;25:668-76.
124. Sun DX, Zeng YH, Zhou AX, Hu MP: [The best concentration ratio of propofol controlled-infusion combined with sevoflurane in anesthesia for patients undergoing laparoscopy]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008;88:3186-8.

125. Luo LL, Zhuo LX, Wang J, Wang RR, Huang W, Zhou J: Effects of propofol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane for immobility at skin incision in adult patients. *J Clinical Anesth* 2010;22:527-32.
126. Xu R, Zhou S, Yang J, Li H, Zang Q, et al: Total intravenous anesthesia produces outcomes superior to those with combined intravenous-inhalation anesthesia for laparoscopy. *Anesthetic drug interaction: an over-view. J Clinical Anesth* 1997;9:27-32.
127. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative: The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370:1453-7.
128. Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W, Grouven U, Schultz A: [The Narcotrend monitor. Development and interpretation algorithms]. *Anaesthesist* 2003;52:1143-8.
129. Schultz B, Schultz A, Grouven U: Sleepingstage based system (Narcotrend ®), New aspects of high technology in medicine 2000. Bologna: Monduzzi Editore; 2000:285-291.
130. Kugler J: Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis -Eine Einführung. Stuttgart: Thieme Verlag; 3. Auflage, 1981.
131. Bein B, Christ T, Eberhart LH: Cafedrine/Theodrenaline (20:1) is an established alternative for the management of arterial hypotension in Germany-a review based on a systematic literature search. *Front Pharmacol* 2017;8:68.
132. Heller AR, Radke J, Koch T: [Proof of efficacy and dose-response relationship of Akrinor ® in patients during general and regional anaesthesia]. *Anästh Intensivmed* 2008;49:308-317.
133. Bullinger M, Kirchberger I, Ware J: Der deutsche SF-36 Health Survey -Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Z f Gesundheitswiss* 1995;3:21-36.
134. Shulman KI, Gold DP, Cohen CA, Zuccherro CA: Clock-Drawing and dementia in the community: a longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993;8:487-96.
135. Korner EA, Lauritzen L, Nilsson FM, Lolk A, Christensen P: Simple scoring of the Clock-Drawing test for dementia screening. *Dan Med J* 2012;59:A4365.
136. Hilbe J: A review of SYSTAT 11. *The American Statistician* 2005;59:1-6.
137. Wang Q, Li YH, Wang TL, Feng H, Cai B: Protective Effect of Low-dose Sevoflurane Inhalation and Propofol Anesthesia on the Myocardium after Carotid Endarterectomy: A Randomized Controlled Trial. *Chin Med J* 2015;128:1862-6.
138. Rose JB, Watcha MF: Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. *Br J Anaesth* 1999;83:104-17.
139. Bushuven S, Heise D: Propofol update -Teil 2: Patientengruppen, unerwünschte Wirkungen und die Nachfolgesubstanz Fospropofol. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2013;48:444-51.

140. Albertin A, Casati A, Bergonzi PC, Moizo E, Lombardo F, Torri G: The effect of adding nitrous oxide on MAC of sevoflurane combined with two target-controlled concentrations of remifentanil in women. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:431-7.
141. Zou ZY, Zhao YL, Yang XL, Zhang GY, Zhou HG: Effects of different remifentanil target concentrations on MAC BAR of sevoflurane in gynaecological patients with CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum stimulus. *Br J Anaesth* 2015;114:634-9.
142. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers AS: Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008;358:1097-108.
143. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, Mackay JH, Nimmo AF, O'Connor K, O'Sullivan EP, Paul RG, Palmer JH, Plaat F, Radcliff JJ, Sury MR, Torevell HE, Wang M, Hainsworth J, Cook TM: 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth* 2014;113:549-59.
144. Pilge S, Schneider G: Awareness - klinische Relevanz. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2013;48:48-55.
145. Ewalenko P, Janny S, Dejonckheere M, Andry G, Wyns C: Antiemetic effect of subhypnotic doses of propofol after thyroidectomy. *Br J Anaesth* 1996;77:463-7.
146. Corcoran T, Kasza J, Short TG, O'Loughlin E, Chan MT, Leslie K, Forbes A, Paech M, Myles P; ENIGMA-II investigators: Intraoperative dexamethasone does not increase the risk of postoperative wound infection: a propensity score-matched post hoc analysis of the ENIGMA-II trial (EnDEX). *Br J Anaesth* 2017;118:190-9.
147. Toner AJ, Ganeshanathan V, Chan MT, Ho KM, Corcoran TB: Safety of Perioperative Glucocorticoids in Elective Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology* 2017;126:234-48.
148. Park SK, Cho EJ: A randomized controlled trial of two different interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting: total intravenous anaesthesia using propofol and remifentanil versus prophylactic palonosetron with inhalational anaesthesia using sevoflurane-nitrous oxide. *J Int Med Res* 2011;39:1808-15.
149. Moran AP, Stock K, Jenkins C, Uncles D, Panayiotou S, Spring C, O'Dwyer J, Kelley K, Venn R: Co-induction of anaesthesia with 0.75 mg kg propofol followed by sevoflurane: a randomized trial in the elderly with cardiovascular risk factors. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:183-7.
150. Neukirchen M, Kienbaum P: Sympathetic nervous system: evaluation and importance for clinical general anesthesia. *Anesthesiology* 2008;109:1113-31.
151. Hernández-Palazón J, Izura V, Fuentes-García D, Piqueras-Pérez C, Doménech-Asensi P, Falcón-Araña L: Comparison of the Effects of Propofol and Sevoflurane Combined With Remifentanil on Transcranial Electric Motor-evoked and Somatosensory-evoked Potential Monitoring During Brainstem Surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2015;27:282-8.

152. Jurd R, Arras M, Lambert S, Drexler B, Siegwart R, Crestani F, Zaugg M, Vogt KE, Ledermann B, Antkowiak B, Rudolph U: General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. *FASEB J* 2003;17:250-2.
153. Benke D, Fritschy JM, Trzeciak A, Bannwarth W, Mohler H: Distribution, prevalence, and drug binding profile of gamma-aminobutyric acid type A receptor subtypes differing in the beta-subunit variant. *J Biol Chem* 1994;269:27100-7.
154. Yang XY, Zhou ZB, Yang L, Zhou X, Niu LJ, Feng X: Hemodynamic responses during induction: comparison of Marsh and Schnider pharmacokinetic models. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015;53:32-40.
155. Godefroy O, Fickl A, Roussel M, Auribault C, Bugnicourt JM, Lamy C, Canaple S, Petitnicolas G: Is the Montreal Cognitive Assessment superior to the Mini-Mental State Examination to detect poststroke cognitive impairment? A study with neuropsychological evaluation. *Stroke* 2011;42:1712-6.

## 7 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Carola Felicitas Sonja Fisch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Kombinierter Einsatz von Sevofluran-Anästhesie und low-dose Propofol-Infusion: Eine alternative Strategie zur Aufrechterhaltung der Narkose“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

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

---

Datum

---

Unterschrift

## 7.1 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Carola Felicitas Sonja Fisch hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### Publikation 1:

Hensel M, **Fisch S**, Kerner T, Wismayer A, Birnbaum J: Gibt es eine Rationale für die kombinierte Anwendung von volatilen Anästhetika und Propofol zur Aufrechterhaltung der Narkose? *Anästhesie & Intensivmedizin*, 2019; 60:45-55.

### Beiträge im Einzelnen:

Erarbeitung des Studiendesigns (Planung des Studienablaufs, Herausarbeiten der benötigten Items und Entwicklung des CRF-Bogens), Antragstellung für die Ethikkommission, praktische Umsetzung der Studie (Patientenakquirierung, Datenerhebung und -verarbeitung), substanzielle Mitwirkung an Manuskripterstellung und Revision der Publikation in der vorliegenden Form, Gestaltung von Tabellen und Abbildungen

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

## **8 Lebenslauf**

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





## 9 **Komplette Publikationsliste**

### Publikation 1:

Hensel M, **Fisch S**, Kerner T, Wismayer A, Birnbaum J: Gibt es eine Rationale für die kombinierte Anwendung von volatilen Anästhetika und Propofol zur Aufrechterhaltung der Narkose? *Anästhesie & Intensivmedizin*, 2019; 60:45-55. DOI: 10.19224/ai2019.045

## **10 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Mario Hensel, Chefarzt der Anästhesiologie und Intensivmedizin an der Park-Klinik Weißensee für die kompetente Betreuung und die Ermöglichung dieser Studie großen Dank aussprechen. Herr Prof. Dr. Hensel hat mich von der ersten Idee einer derartigen Untersuchung über die Entwicklung des Studiendesigns und die Durchführung der Studie bis zur Anfertigung meiner Dissertation geduldig und umfassend unterstützt.

Weiterhin möchte ich mich bei all meinen Kollegen der Park-Klinik Weißensee für die tatkräftige Beteiligung und Unterstützung bei der Umsetzung der Studie bedanken. Meine ärztlichen Kollegen der Abteilung für Anästhesie haben bei der Aufklärung und Durchführung der Narkosen entscheidend mitgewirkt und das gesamte Pflegepersonal der Anästhesie sowie der chirurgischen Stationen hat hilfsbereit und geduldig die postoperative Versorgung sowie die Erhebung der postoperativen Werte umgesetzt.

Mein besonderer Dank gilt Frau Katrin Kramer, die mir stets zuverlässig, rasch und scheinbar mühelos bei der Organisation im Hintergrund geholfen hat. Ich konnte mich jederzeit an sie wenden.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie für ihre grenzenlose Liebe, ihre Zeit, ihre Geduld, ihre uneingeschränkte seelische und moralische Unterstützung -jederzeit, in jeder Hinsicht.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Freunden bedanken, die mir stets auf ihre Weise mit Rat und Tat zur Seite standen und mich in meinem Tun bestärkt haben.

Ich danke allen für ihre Ermutigungen, fürs Zuhören und ihren Zuspruch während der Doktorarbeit!