

2. Patienten und Methodik

2.1 Patienten

Die Untersuchung wurde mit Genehmigung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Benjamin Franklin (UKBF) durchgeführt. Nach Einwilligung der Patienten wurden 75 Teilnehmer in diese prospektiv, doppelblind randomisierte Studie eingeschlossen. Dabei handelte es sich um Patienten, die sich einem elektiven Eingriff im Bereich der Augenheilkunde des Universitätsklinikum Benjamin Franklin (Leiter: Prof. Dr. med. M. Förster) unterzogen. Die Patienten wurden zu je 25 Personen in drei Gruppen Propofol/Remifentanil, Sevofluran/Remifentanil und Desfluran/Remifentanil randomisiert.

2.1.1 Einschlusskriterien

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen:

- Der Patient hat die präoperative Einwilligung, nach ausreichender Aufklärung durch einen verantwortlichen Studienbegleiter (Anästhesist), unterschrieben
- Der Patient ist mindestens 18 Jahre alt
- Der Patient verfügt über ein Körpergewicht von 55-95 kg
- Bei den Patienten erfolgt eine Prämedikation mit 7,5 mg Midazolam (bzw. 3,75 mg Midazolam Alter > 65 Jahren)

2.1.2 Ausschlusskriterien

Die Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn einer der folgenden Punkte zutraf:

- Der Patient hatte sich innerhalb eines Zeitraumes von 6 Wochen bereits einer Vollnarkose unterzogen
- Bei dem Patienten ist ein zerebrales Anfallsleiden bzw. eine andere intrazerebrale Krankheit bekannt
- Bei dem Patienten existierte eine Medikamentenunverträglichkeit gegenüber den in der Studie verwendeten Substanzen

- Der Patient hatte im Laufe von 6 Wochen an einer anderen Studie teilgenommen
- Bei dem Patienten zeigten sich präoperativ Verständnisschwierigkeiten in der Durchführung der psychometrischen Tests
- Der Patient hatte im Rahmen der Baseline-Diagnostik am Vortag der Operation einen nicht plausiblen Baseline-BIS (BIS_BO)

2.2 Methodik

2.2.1 Ablauf der Messung

2.2.1.1 Präoperative Vorbereitungen

Am Vortag der Operation erfolgte ein Aufklärungsgespräch durch einen die Studie betreuenden Anästhesisten. Nach erfolgter Einwilligung durch den Patienten wurden eine Basisuntersuchung und eine Sprachverständnisprüfung durchgeführt. Die Basisuntersuchung beinhaltete eine Aufnahme des allgemeinen körperlichen Status, die Messung der Vitalparameter Blutdruck und Puls, die Auswertung eines Elektrokardiogramms, die Erfassung von Vormedikationen und Nebendiagnosen, eine Alkoholanamnese durch den CAGE-Fragebogen, die ASA-Einstufung durch den betreuenden Anästhesisten und schließlich die Erhebung der präoperativen BIS-Dokumentation (Baseline-BIS, BIS_BO). Dabei wurden die BIS-Werte über fünf Minuten in Abständen von 10 Sekunden erhoben und der Mittelwert errechnet. Vor der Messung erfolgte die Applizierung der drei Elektroden auf die Stirn des Patienten in der vom Hersteller vorgeschriebenen Weise. Anschließend wurden sowohl die jeweiligen Impedanzen der Elektroden als auch der geforderte Signalqualitätsindex von > 50 % erfasst. In der Phase der BIS-Messung durften die Patienten nicht durch äußere Einflüsse manipuliert werden, da ansonsten unter Umständen zu einer nicht korrekten BIS-Werterfassung gekommen wäre. Dazu wurden die Patienten gebeten, sich in eine entspannte und liegende Position zu begeben und die Augen zu schließen. Abschließend wurden die psychometrischen Tests zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit des Patienten mittels des Postbox Tests (BO_P) und des Attention Tests (BO_A) durchgeführt (siehe dazu Kapitel 2.4.1 Kognitive und psychometrische Tests). Da die Patienten sowohl intraoperativ als auch zur Narkoseausleitung eine akustische Stimulation in Form eines Hörspiels und einer akustischen Aufforderung, die

Augen zu öffnen, erhielten, wurde präoperativ die individuelle Lautstärke für den Patienten bestimmt. Die ausgewählte Lautstärke sollte nicht schmerzhaft sein, aber die Patienten sollten das ihnen Vorgespielte gut und deutlich hören.

2.2.1.2 Narkosevorbereitungen

Am Tag der Operation erfolgte die Prämedikation mit Midazolam in entsprechender Dosierung auf der Station. Die Randomisierung für das Narkoseverfahren wurde direkt im Anästhesie-Einleitungsraum vor Beginn der Narkoseeinleitung durchgeführt. Der Anästhesist (nicht geblindet) erhielt dazu vom Studienbetreuer I (geblindet) einen verschlossenen Briefumschlag mit der für den Patienten gelosten Narkoseform. Für die Verabreichung der Narkosemittel, Infusionen und weiteren notwendigen Medikamente, erhielten die Patienten eine Venenverweilkanüle. Für die invasive arterielle Blutdruckmessung und die Abnahme der Blutproben wurde die A. radialis nach vorherig durchgeführtem Allen-Test punktiert. Für die kontinuierliche Dokumentation der Vitalparameter erhielten die Patienten außerdem eine Standard-EKG-Ableitung (ggf. eine V5-Ableitung) und eine Pulsoxymetrie.

Die BIS-Elektroden wurden wie vorgeschrieben auf der Stirn platziert, die Impedanzen der Elektroden gemessen und der Signalqualitätsindex geprüft. Neben der Standard-EKG-Ableitung wurde ein zusätzliches EKG für die Berechnung der „Respiratorischen Sinusarrhythmie“ (Gerät: Fathom, Hersteller: Amtec Medical, UK) platziert. Das BIS-Gerät (A-2000, Aspect Medical Systems, USA), das Fathom-Gerät, der Narkosemonitor (Hewlett Packard), die verwendeten Spritzenpumpen (Perfusor®, Graseby 3400) wurden mit dem Computer (Highscreen Advanced X2) verbunden. Mit einer eigens für Studien entwickelten Software (Hypnos®) wurden sämtliche Werte für die gesamte Zeit der Operation in „Echtzeit“, bis zur Verlegung der Patienten in den Aufwachraum, über eine serielle RS-232-Schnittstelle auf den Computer aufgezeichnet und zur späteren Auswertung gespeichert. Vor Beginn der Narkoseeinleitung wurden die Ausgangs-Vitalparameter (arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, EKG, Sauerstoffsättigung) und die BIS-Werte (BIS_Bp) erhoben.

Zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Propofol zum Zeitpunkt vor Narkoseeinleitung wurde den Patienten 10 ml arterielles Blut abgenommen (BP_0).

2.2.1.3 Narkoseeinleitungen

Der Start der Aufzeichnung und der Beginn der Narkoseeinleitung erfolgten mit der Präoxygenierung der Patienten mit einem Sauerstofffluss von 6L/Min. über fünf Minuten. Eine Präcurarisierung wurde mit der Verabreichung von 1 mg Pancuronium durchgeführt. Nach der Präoxygenierung begann die kontinuierliche Gabe von Remifentanyl in einer Dosierung von 0,3 µg/kg/min über eine Spritzenpumpe sowie die Verabreichung von Propofol in einer Dosierung von 2 mg/kg/KG als Injektionsbolus. Zur Muskelrelaxierung für die Intubation erhielten die Patienten 1,5 mg/kg/KG Succinylcholin. Nach der kurzfristigen manuellen Maskenbeatmung erfolgte die orotracheale Intubation des Patienten. Unmittelbar nach erfolgter Intubation erhielten alle Patienten für die postoperative Schmerztherapie 20 mg/kg/KG Novalminsulfon in Form einer Kurzinfusion mit 50 ml Kochsalzlösung. Die Beatmung der Patienten erfolgte mit einem Sauerstoff-Luft-Gemisch ohne Supplementierung von Lachgas.

Studienablauf OP-Tag / schematisch

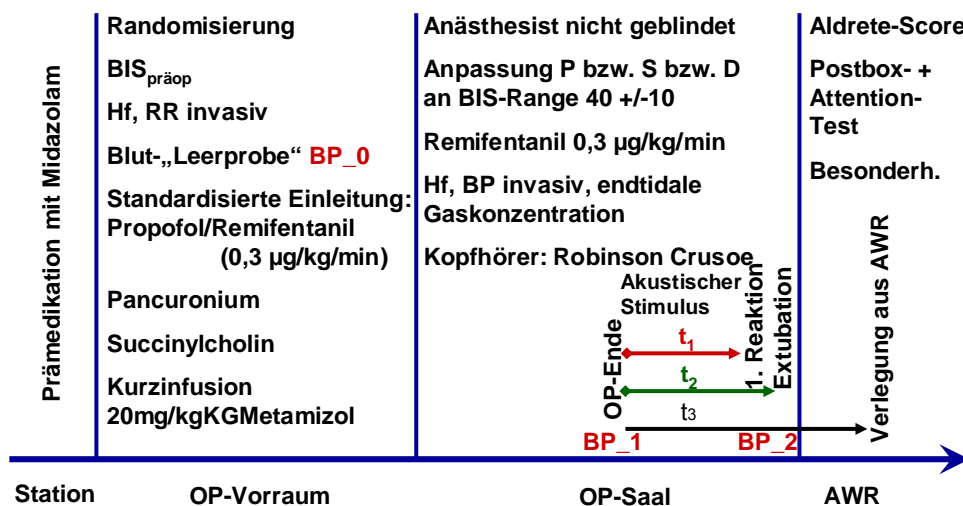


Abbildung 3: Schematische Übersicht des Studienablaufes

2.2.1.4 Narkosedurchführung

Nach Erreichen des Operationssaals wurde die Narkose mit der für den jeweiligen Patienten randomisierten Narkoseform aufrechterhalten. Dabei wurde Remifentanyl kontinuierlich über eine Spritzenpumpe (Perfusor®, Graseby 3400) mit

einer festgesetzten Dosierung von 0,3 µg/kg/min verabreicht. Die angepasste Dosierung von Propofol, Desfluran oder Sevofluran erfolgte gesteuert am Bispektralen Index. Der Ziel-BIS-Wert wurde mit 40 +/- 10 festgelegt. Bei klinischen Anzeichen einer Überdosierung der Narkose (z. B. Hypotonie, Bradykardie) oder einer Unterdosierung der Narkose (z. B. Tachykardie, Hypertonie, Tränenfluss, Bewegung des Patienten) konnte der Ziel-BIS-Wert mit einer entsprechenden Dokumentation im Computer für die spätere Auswertung verlassen werden. Für die Zeit der Operation, zur Überprüfung von „implicit memory“ und „explicit memory“, hörten die Patienten nach dem Erreichen des Ziel-BIS-Wertes mit Hilfe eines Walkmans (AIWA®) eine sich wiederholende Passage aus der Geschichte Robinson Crusoe von Daniel Defoe. In dieser sich wiederholenden Passage wurde „Freitag“ vorgestellt. Dieses Verfahren wurde angewendet, um eine intraoperative Wachheitsphase bei den Patienten festzustellen. Bereits *Schwender et al* [38] verwendeten dieses Verfahren für die Detektion von „implicit memory“ und „explicit memory“. Intraoperativ wurden außerdem die Gaben von Atropin®, Akrinor®, kolloidaler Flüssigkeit und anderen Medikamenten zum entsprechenden Zeitpunkt dokumentiert.

Nach Beendigung der Operation vor Beendigung der Narkosemittelzufuhr erfolgte die Abnahme von 10 ml Blut zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Propofol zum Zeitpunkt des Operationsendes (BP_1). Anschließend wurde die Zufuhr der Narkosemittel gleichzeitig gestoppt, und der Patient erhielt via Walkmann eine kontinuierliche sprachliche Aufforderung: „Machen Sie die Augen auf, die Operation ist vorbei“. Eine taktile oder eine andere Form der akustischen Reizung des Patienten durfte in dieser Phase des Aufwachens nicht durchgeführt werden. Die Vitalparameter (arterieller Blutdruck, Herzfrequenz), die Sauerstoffsättigung, Kapnometrie sowie die BIS-Werte wurden weiterhin kontinuierlich aufgezeichnet.

Bei Eintreten der 1. Reaktion des Patienten wurden der Zeitpunkt und die Art der Reaktion dokumentiert. Die Patienten wurden bei Vorliegen einer adäquaten spontanen Ventilation (4ml/kg KG), ausreichenden Schutzreflexen und bei Vorliegen einer adäquaten Reaktion auf Ansprache extubiert.

Für die Plasmakonzentrationsbestimmungen wurden den Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten 10 ml Blut entnommen. Bestimmt wurde die Plasmapropofolkonzentration in Anlehnung an die Vorschrift von G.F. Plummer [39] und P. Aouizerate [40]. Die Remifentanilplasmakonzentrationen konnten aufgrund der dadurch eintretenden Budgetüberschreitung nicht bestimmt werden. Die erste Blutentnahme (BP_0) erfolgte zum Zeitpunkt präoperative Vorbereitung im

Einleitungsraum, nach dem Legen einer Arterie vor Narkoseeinleitungsbeginn. Die Propofolbestimmung aus der Blutprobe (BP_0) wurde nach 21 gemessenen Proben eingestellt. Bei den Blutproben (BP_0) konnte erwartungsgemäß kein Propofol nachgewiesen werden, so dass davon auszugehen war, dass auch bei den folgenden Patienten in der Blutprobe (BP_0) kein Propofol detektierbar sein würde. Die weiteren Blutabnahmen erfolgten zu den Zeitpunkten des Operationsendes (BP_1) und der 1. Reaktion (BP_2).

Zur postoperativen Überwachung und der Durchführung der psychometrischen Tests wurden die Patienten direkt in den Aufwachraum (AWR) verlegt.

2.2.1.5 Aufwachraum

Nach Eintreffen der Patienten im Aufwachraum wurde in Abständen von 5 Minuten der Aldrete-Score (modifiziert nach White) [41] erhoben (siehe Anhang Abbildung 20). Mit diesem Score erfolgte die Einschätzung des Bewusstseinsgrades, der körperlichen Aktivität, der hämodynamischen Stabilität, der respiratorischen Stabilität, der peripheren Sauerstoffsättigung, der postoperativen Schmerzen, der postoperativen Übelkeit und damit insgesamt der Verlegbarkeit des Patienten. Bei einem Aldrete-Score von ≥ 12 Punkten (erhoben durch den anwesenden Aufwachraumarzt) wurde der Patient auf die periphere Station verlegt.

Neben der Erhebung des Aldrete Scores erfolgte im Aufwachraum weiterhin die Betreuung und Durchführung der psychometrischen Tests durch den hinsichtlich des Narkoseverfahrens geblindeten Studienbetreuer II. Die Patienten absolvierten zu den Zeitpunkten 20, 40, 60 und ggf. 80 Minuten nach der Extubation die psychometrischen Tests in Form des Attention- und Postboxtests. Dokumentiert wurden außerdem die im Aufwachraum benötigten Medikamente und der Zeitpunkt der Verlegung des Patienten auf die periphere Station. Die analgetische und antiemetische Therapie erfolgte nach dem in der Anästhesieabteilung standardisierten Regime. Bei Schmerzen erhielten die Patienten titriert die Gabe von Piritramid. Eine antiemetische Therapie erfolgte mit 0,625 mg Dehydrobenzperidol® (DHBP). Das postoperative Shivering wurde mit 25 mg Pethidin therapiert, und eine antihypertensive Therapie erfolgte mittels der fraktionierten Gabe von Urapidil und/oder Clonidin.

2.2.1.6 Postoperative Phase

Am 1. postoperativen Tag wurden die Patienten erneut vom Studienbegleiter II visitiert und hinsichtlich der Narkose befragt. Die Patienten sollten anhand der „Visuellen Analogskala“ die Narkosezufriedenheit beschreiben. Die Skala erstreckt sich von „0“ (absolute Unzufriedenheit) bis „10“ (absolute Zufriedenheit). Zudem sollten sie beschreiben, was ihnen an der Narkose und deren Durchführung gefallen bzw. missfallen hatte und ob sie bei einer erneut notwendigen Narkose die verabreichte Narkose erneut wählen würden. Hinsichtlich der Erkennung von „implicit memory“ und „explicit memory“ erfolgte eine Befragung der Patienten über mögliche Erinnerungen an die Narkose und/oder Operation und was ihnen zum Wort „Freitag“ einfällt sowie darüber, ob sie die Geschichte von Robinson Crusoe kennen. Zusätzlich dokumentiert wurden die innerhalb der 24 Stunden nach Verlegung aus dem Aufwachraum benötigten Medikamente und besondere erwähnenswerte Ereignisse.

2.3 Material

2.3.1 Der Bispektrale Index



Abbildung 4: A-2000™, Aspect Medical Systems [42]

2.3.1.1 Gerät und Bedienung

Für die Überwachung und Steuerung der Narkosetiefe mit dem Bispektralen Index wurde der A-2000™ EEG-Monitor der Fa. Aspect Medical Systems (Natick, MA, USA), mit der Software Version 2,0, verwendet. Hierbei werden Roh-EEG-Signale aufgezeichnet, berechnet und als numerische Zahl auf dem Monitor angezeigt. Die Roh-EEG-Signale des Patienten werden von einem Digital-Signal-Converter (DSC), der zwischen den Elektroden und dem Monitor zwischengeschaltet ist, empfangen. Der DSC verstärkt und digitalisiert die Signale, so dass sie deutlich vom Monitor empfangen werden können. Der BIS-Wert ist ein objektiver, intervallskalierter, dimensionsloser, nicht invasiver Parameter zwischen „0“ und „100“, wobei „0“ tiefste Sedierung („EEG-burst-suppression“) und „100“ größtmögliche Wachheit bedeutet. Die Elektroden wurden, wie vom Hersteller empfohlen, auf die Stirn des Patienten geklebt. Die entsprechenden Positionspunkte wurden vor der Elektrodenapplikation mit einem Alkoholtupfer gereinigt und getrocknet. Zur Messung wurden ausschließlich die von der Fa. Aspect Medical empfohlenen Elektroden verwendet. Vor jeder Messung wurden die Elektrodenimpedanzen und der Signalqualitätsindex überprüft. Die Impedanzen der Elektroden mussten einen Wert von 7,5 k Ω unterschreiten, und die kombinierte Impedanz der Elektroden sollte den Wert von 15 k Ω nicht überschreiten. Der Signalqualitätsindex wird auf der Grundlage der Impedanzdaten, Artefakte und anderen Variablen berechnet und ist eine Maßeinheit der Signalqualität der EEG-Quelle. Die Angabe der Signalqualität erfolgt in Prozent (Bereich 0-100%) und sollte den Wert von 50 % nicht unterschreiten. Zusätzlich angezeigt werden die Elektromyografie (EMG) und das Burst-Suppression-Verhältnis (BSV). Das EMG stellt die Muskelaktivität dar, die sich auf das EEG-Signal in einem Frequenzbereich von 70-100 Hz auswirkt. Ein erhöhtes EMG-Niveau kann ein Artefakt induzieren. Bei dem BSV handelt es sich um den prozentualen Anteil der Zeit während der letzten 63 Sekunden, in denen sich das Signal in einem unterdrückten Zustand befand. Ein BSV von 100% entspricht einem isoelektrischen EEG. Diese Abfolge der Entstehung des BIS ist in Abbildung 5 als Flowsheet dargestellt.

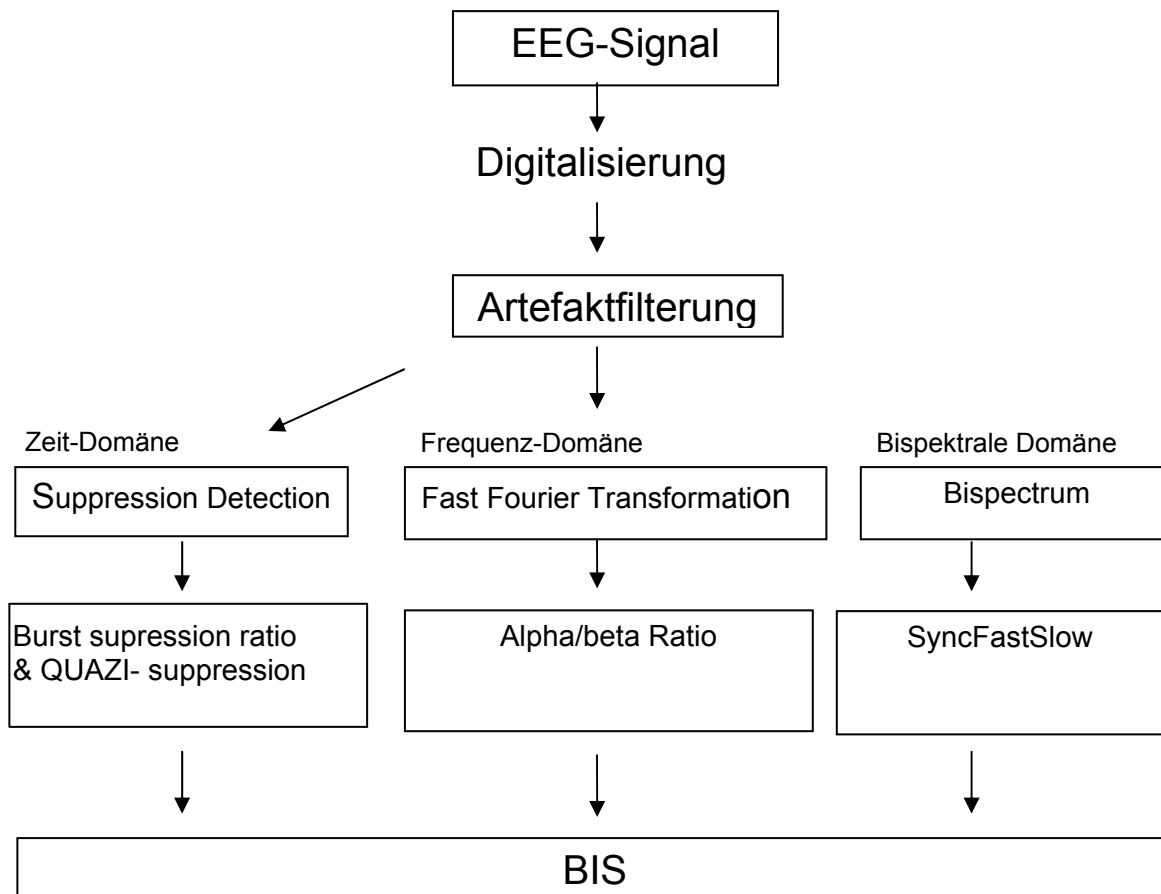


Abbildung 5: Flowsheet BIS [141]

Die so erhaltenen Daten der BIS-Werte wurden unter der Verwendung einer seriellen Schnittstelle auf das verwendete Notebook übertragen. Nach Umformatierung der Daten in eine Excel 4.0 kompatible Datei wurde die weitere statistische Auswertung vorgenommen.

2.3.2 Kognitive und psychometrische Tests

Für die Auswahl der psychomotorischen Testverfahren zur Überprüfung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten mussten bei der Auswahl der Tests einige wichtige Punkte berücksichtigt werden. Sowohl die Aufwachphase als auch die Erholung der kognitiven und psychomotorischen Leistungsfähigkeit unterliegt einer Dynamik mit schnellen Veränderungen. Die verwendeten Tests müssen diese Dynamik und Veränderungen schnell erfassen, und sie sollten mit wenig Aufwand direkt am Patientenbett durchführbar sein. Des Weiteren sollen die Tests das Spektrum der kognitiven und psychomotorischen Funktionen abdecken. Bei den in dieser Arbeit

eingeschlossenen Patienten erfolgten operative Eingriffe am Auge. Aufgrund der damit verbundenen postoperativen Einschränkung des Sehvermögens wurden die im Folgenden beschriebenen Tests ausgewählt.

2.3.2.1. Postbox Test

Der Postbox Test besteht aus einem Behältnis, dessen Oberfläche sechs verschieden geformte Öffnungen enthält (Kreis, Dreieck, Viereck,...), zu denen jeweils drei passend geformte Teilchen gehören. Der Patient soll nun innerhalb einer Minute mit geschlossenen Augen, also nur durch Ertasten, so viele Förmchen wie möglich durch die Öffnungen stecken. Die Anzahl der Förmchen in dem Behältnis wird ausgewertet. Dieser Test dient der Erfassung von Lern- und Gedächtnisleistung sowie der Koordination des Patienten (siehe Abbildung im Anhang) [43].

2.3.2.2 Attention Test

Bei dem Attention Test werden dem Patienten 180 einstellige Zahlen in beliebiger Reihenfolge in konstanter Geschwindigkeit (1/sec.) vorgelesen. Er wird aufgefordert, den Zeigefinger zu heben, wenn zwei ungerade Zahlen aufeinander folgen. Der Zeigefinger darf nicht gehoben werden, wenn zwei gerade Zahlen aufeinander folgen. Ausgewertet wurden bei diesem Test die Anzahl der „richtigen“, der „falsch positiven“ (d. h. es erfolgte ein Heben des Zeigefingers an falscher Stelle) und der „falsch negativen“ (d. h. das Heben des Zeigefingers blieb aus) Zeichen. Dieser Test erfasst die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit sowie die Beeinflussbarkeit durch äußere Störfaktoren (siehe Abbildung im Anhang) [44].

2.3.3 CAGE- Score

Der CAGE-Score ist nützlich bei der präoperativen Anamnese zur Aufdeckung einer eventuell bestehenden Alkoholerkrankung bei den Patienten. Hierbei werden den Patienten vier Fragen zu ihrem Trinkverhalten gestellt, die mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden können. Jede mit „Ja“ beantwortete Frage wird mit einem Punkt bewertet. Bei einem Summenscore, der zwei oder mehr Punkte beträgt, gilt der Test als positiv und weist auf ein alkoholbezogenes Problem hin. Wegen seiner Einfachheit und

schnellen Durchführbarkeit wird der CAGE-Score gerne in der präoperativen Anamnese angewendet [45].

1. **Cut down:** Haben Sie schon einmal das Gefühl gehabt, dass Sie Ihren Alkoholkonsum verringern sollten?
2. **Annoyed by criticism:** Hat Sie schon einmal jemand durch Kritisieren Ihres Alkoholtrinkens ärgerlich gemacht?
3. **Guilt feelings:** Haben Sie schon einmal wegen Ihres Alkoholtrinkens ein schlechtes Gewissen gehabt, oder sich schuldig gefühlt?
4. **Eye opener:** Haben Sie schon einmal morgens Alkohol getrunken, um sich nervlich wieder ins Gleichgewicht zu bringen oder einen Kater loszuwerden?

2.3.4 Aldrete-Score (modifiziert nach White)

Der Aufwachsore nach Aldrete dient der objektiven Einschätzung des postoperativen Aufwachverhaltens. Anhand dieses Schemas soll und wird die Verlegbarkeit des Patienten aus dem Aufwachraum auf die periphere Station beurteilt. Der Score wurde erstmals 1970 vorgestellt [46]. Bei diesem Score werden fünf Kriterien bewertet: Extremitätenaktivität, Atmung, Kreislaufverhalten, Vigilanz und Sauerstoffsättigung. Die Bewertung erfolgt in drei Abstufungen. Das optimale Erreichen eines Merkmals wird mit 2 Punkten bewertet, die niedrigste Punktzahl ist 0. Für die Messzeitpunkte ergeben sich Scorewerte von 0 bis 10.

Ein prinzipieller Nachteil dieses Scores ist die Nichtberücksichtigung weiterer wichtiger Parameter, wie z. B. das postoperative Schmerzverhalten und die postoperative Übelkeit. *White et al* [47] stellten in ihrer Arbeit einen modifizierten Aldrete-Score vor (siehe Anhang), der die zusätzlichen Parameter „Schmerz“ und „Übelkeit“ miterfasst. Somit erweiterte sich der erreichbare Score auf 14 Punkte.

In der vorliegenden Studie erfolgte die Beurteilung der Patienten im Aufwachraum nach dem modifizierten Aldrete-Score durch den „diensthabenden“ Aufwachraumanästhesisten. Bei einem Punktwert >12 wurde die prinzipielle Verlegbarkeit auf die periphere Station festgestellt.

2.3.5 ASA-Klassifikation

Die ASA-Klassifizierung dient zur Beschreibung des präoperativen Zustandes der Patienten mit dem Ziel der Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs und wurde erstmals 1941 von Skala publiziert und angewandt [48]. Im Jahre 1963 wurde diese Klassifikation von der American Society of Anaesthesiologists modifiziert übernommen [49]. Einige retrospektiv durchgeführte Studien haben eine Korrelation zwischen der ASA-Klassifikation und der perioperativen Mortalität und Morbidität herausstellen können und zeigten somit auch die Nützlichkeit der ASA-Klassifikation als Voraussagewert für das „outcome“ der Patienten [50,51,52]. Ein wesentlicher Nachteil der ASA-Klassifikation ist das Fehlen objektivierbarer Kriterien zur Einstufung der Patienten, so dass ein Patient von unterschiedlichen „Untersuchern“ verschiedenen ASA-Klassen zugeteilt werden kann.

2.3.6 Medikamente

2.3.6.1 Remifentanyl

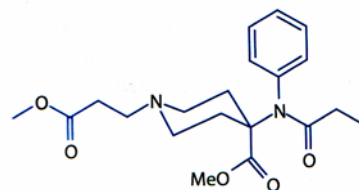


Abbildung 6: Strukturformel Remifentanyl

Remifentanyl (Ultiva®, GlaxoWellcome, Molekulargewicht: 412,9 Da) ist ein neuer, hochpotenter subtypeselektiver μ -Opiat-Rezeptor-Agonist aus der Gruppe der 4-Anilinopiperidin-Opiode und wirkt wie Fentanyl, Alfentanyl und Sufentanyl als Agonist spezifisch am μ -Opioidrezeptor, dessen pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil sich aber deutlich von den oben genannten potenten Opioiden unterscheidet [53,54]. Das pharmakokinetische und pharmakodynamische

Profil von Remifentanyl bietet einen Fortschritt in der perioperativen Anwendung potenter Opiode, denn Remifentanyl besitzt einen für die Opiode bisher einzigartigen Eliminationsweg. Durch die Einfügung eines Propionsäuremethylesters am Piperidin N ist diese Estergruppe verantwortlich für die Metabolisierung von Remifentanyl [55]. Es wird organunabhängig durch spezifische Esterasen metabolisiert. Nach Esterhydrolyse entsteht der Hauptmetabolit GI-90291. Seine Ausscheidung erfolgt unverändert über die Niere. Der zweite Metabolit GI-94219 entsteht durch N-Dealkylierung und hat mit ca. 10 % einen quantitativ zu vernachlässigenden Anteil. Die Verteilungshalbwertszeit liegt bei 0,9-1,5 Min., und die Eliminationshalbwertszeit beträgt weniger als 10 Minuten [56]. Weiterhin verfügt Remifentanyl über eine sehr schnelle Anschlagzeit und eine sehr kurze Wirkdauer. Diese Eigenschaften machen Remifentanyl zu einem idealen Opioid hinsichtlich guter Steuerbarkeit.

2.3.6.1.1 Pharmakokinetik

Bei kontinuierlicher Infusion ist das Verteilungsvolumen von Remifentanyl $V_{SS_{Remi}} = 0,2 - 0,3 \text{ l/kg KG}$ im Vergleich zum Fentanyl $V_{SS_{Fent}} = 3,5 - 6 \text{ l/kg KG}$ sehr gering. Im Vergleich zu den anderen Opioiden ist die Plasmaproteinbindung von Remifentanyl mit 70 % deutlich niedriger. Remifentanyl weist im Vergleich zum Fentanyl, Alfentanyl und Sufentanyl eine geringere Fettlöslichkeit auf, wodurch eine schnelle Äquilibration zwischen Blut und Gehirn erreicht wird. Dadurch kommt es auch bei längerfristiger Gabe kaum zu einer Akkumulation im peripheren Kompartiment. Die Metabolisierung von Remifentanyl erfolgt zu 98 % durch unspezifische Plasma- und Gewebeesterasen und ist vollständig unabhängig von der Plasmacholinesteraseaktivität [57]. Eine Dosisanpassung bei einem hereditären oder erworbenen Plasmacholinesterasemangel ist somit nicht notwendig. Remifentanyl besitzt eine Plasmaclearance von 30-40 ml/min/kg. Im Vergleich dazu beträgt die Plasmaclearance von Alfentanyl 3-9 ml/min/kg und ist damit 10-fach niedriger als die von Remifentanyl [58]. Körpergewicht und das Geschlecht haben nach bisherigen Studien keinen Einfluss auf die Gesamtclearance von Remifentanyl. Jedoch sinken bei zunehmendem Alter sowohl die Clearance als auch das Verteilungsvolumen von Remifentanyl, so dass eine entsprechende klinische Dosierung erfolgen sollte. Remifentanyl besitzt eine Verteilungshalbwertszeit ($t_{1/2\alpha}$) von 0,9 Min. Die mittlere terminale

Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) ist mit 6-14 Min. deutlich kürzer als die von Fentanil mit 219 Minuten. Die Eliminationszeit aus dem dritten Kompartiment ist wegen der dort geringen Verteilung von Remifentanil von untergeordneter Bedeutung ($t_{1/2\gamma}$ =35-137 Min.). Remifentanil wird zu 99,8 % während der α -(0,9 Min) und der β -Halbwertszeit (6-14 Min.) eliminiert. Nur 0,2 % werden über die langsame γ -Halbwertszeit eliminiert. Nach Beendigung einer 240 Min. dauernden Remifentanilinfusion beträgt die „Kontext-sensitive-Halbwertszeit“ 3,7 Min. für Remifentanil während sie für das Fentanil 262,5 Min. beträgt [59]. Die „Kontext-sensitive-Halbwertszeit“ ist definiert als die Zeit, die notwendig ist, um einen 50 %igen Abfall der Substratkonzentration nach Beendigung einer kontinuierlichen Infusion zu erreichen. Das verdeutlicht, dass die Elimination von Remifentanil nicht von der Infusionsdauer abhängig ist.

2.3.6.1.2 Pharmakodynamik

Die pharmakodynamischen Eigenschaften vom Remifentanil als selektiver μ -Opiatrezeptor-Agonist sind vergleichbar mit denen von Fentanil, Alfentanil und Sufentanil. Die analgetische Potenz von Remifentanil ist vergleichbar mit der von Fentanil, ist allerdings deutlich niedriger als die von Sufentanil (6 - 10 Mal stärker wirksam). Die mittlere effektive Dosierungsempfehlung liegt bei Remifentanil bei 0,52 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, jedoch sollte bei der Dosierung das Alter und das Idealgewicht des Patienten berücksichtigt werden, weil die Clearance und das Verteilungsvolumen eher mit dem Idealgewicht als mit dem tatsächlichen Körpergewicht korrelieren [60]. Die Anschlagszeit für das Remifentanil wird mit 1,31 bzw. 1,41 Minuten angegeben. Bei Stimulation des μ -Rezeptorkomplexes kommt es neben der gewünschten analgetischen Wirkung und der fehlenden Histaminfreisetzung [57] auch zu unerwünschten Wirkungen, wie z. B. Atemdepression, Bradykardie, Thoraxrigidität, Übelkeit und Erbrechen. Die sehr gute Steuerbarkeit und große therapeutische Breite zeichnen Remifentanil ebenso aus wie die Tatsache, dass es keiner Dosisanpassung bei nieren-, bzw. leberinsuffizienten Patienten bedarf.

2.3.6.2 Propofol

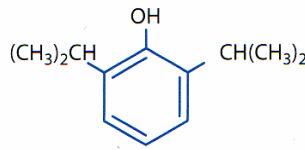


Abbildung 7 : Strukturformel von Propofol

Propofol (Disoprivan®) ist ein intravenös appliziertes Hypnotikum ohne analgetische Potenz, welches 1989 in den USA für die klinische Praxis zugelassen wurde [61]. Es ermöglicht ein rasches und angenehmes Einschlafen des Patienten und ist sowohl für die Einleitung als auch für die Aufrechterhaltung von Narkosen geeignet. Bisher konnte die einfach gebaute Verbindung von Propofol keiner anderen Klasse von intravenösen Anästhetika zugeordnet werden. Propofol ist wasserunlöslich, und es wird in einer Emulsion aus 10 % Sojabohnenöl, 2,25 % Glycerol und 1,2 % Ei-Phosphatid als milchig, weiße Flüssigkeit zur intravenösen Applikation geliefert [62]. Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass Propofol die Funktion des zentralen GABA-Rezeptorkomplex erhöht und die Funktion der GABA-aktivierten Chloridkanäle steigert [63], wobei der genaue Wirkmechanismus noch unbekannt ist.

2.3.6.2.1 Pharmakokinetik

Das pharmakokinetische Profil [64,65,66] von Propofol wird durch ein Drei-Kompartimenten-Modell beschrieben. Propofol ist lipophil, und aufgrund dieser Lipophilie kommt es zu Beginn einer kontinuierlichen Infusion zu einer raschen Umverteilung aus dem Blut in das Gehirn und in die peripheren Kompartimente ($t_{1/2\lambda}$: 3-10 Minuten). In der ersten Verteilungsphase wird Propofol sehr gut in stark durchblutetem Gewebe verteilt. Die weitere Verteilung findet anschließend in die Muskulatur und als letztes in das Fettgewebe statt. Dabei beträgt das Verteilungsvolumen für das zentrale Kompartiment (V_c) 0,2-0,3 l/kg. Die Verteilungsvolumina bei einer kontinuierlichen Infusion im „Stady state“ (V_{ss} : 2-5 l/kg)

und nach Beendigung einer kontinuierlichen Verabreichung (V_z : 4-16 l/kg) sind groß. Propofol liegt zu 96 – 99 % in gebundener Form an Hämoglobin und Albumin vor und wird primär (> 88 %) renal in sulfatierter und glucuronidierter Form ausgeschieden. Die Verstoffwechslung erfolgt auf hepatischem und extrahepatischem Wege [67]. Die Eliminationskinetik von Propofol wird in drei Phasen beschrieben. Zu Beginn erfolgt eine schnelle (o. g.) Umverteilung gefolgt von einer schnellen metabolischen Eliminierung ($t_{1/2\lambda 2}$: 30- 37 Minuten). Im Anschluss daran folgt die lange terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$: 4-30 Stunden). Die lange terminale Eliminationshalbwertszeit ist gekennzeichnet durch eine langsame Rückverteilung von Propofol aus den peripheren Kompartimenten in das zentrale Kompartiment. Die kontextsensitive Halbwertszeit von Propofol für Dauerinfusionen von drei Stunden beträgt maximal 25 Minuten [68].

2.3.6.2.2 Pharmakodynamik

Bezüglich der Wirkung von Propofol auf den arteriellen Blutdruck konnte in einigen Arbeiten gezeigt werden, dass Propofol einen ausgeprägten Blutdruckabfall bis zu 32 % des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) verursacht. Propofol hat einen direkten Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, mit der Folge einer peripheren Vasodilatation. Gleichzeitig kommt es zu einer Senkung der ventrikulären Vorlast, der sympathischen Aktivität und der Myokardkontraktilität [69,70]. Hingegen wird die Wirkung von Propofol auf die Herzfrequenz sehr unterschiedlich beschrieben. In einigen Arbeiten wurden sowohl Anstiege als auch ein Abfälle bzw. keine Veränderung der Herzfrequenz verzeichnet [71,72]. Unter der Verabreichung von Propofol kommt es zu einer dosisabhängigen EEG-Veränderung. Wird Propofol in einer niedrigen Dosierung zur Sedierung verwendet, so zeigten sich häufig EEG-Veränderungen in Form einer Zunahme der β -Aktivität [73]. Propofol führt zu einem konzentrationsabhängigen Abfall des Bispektralen Index. 50 % bzw. 95 % aller Patienten, die Propofol erhalten, reagieren nicht mehr auf verbale Kommandos bei BIS-Werten von 63 bzw. 51 [74]. Untersuchungen zeigten bei einer Dosierung >1mg/kg KG eine deutliche Aktivitätsminderung mit „Burst suppression“ [75] und in subanästhetischen Dosen <1mg/kg eine Zunahme der delta-Aktivität. Propofol besitzt eine antikonvulsive Wirkung und kann zur Durchbrechung eines Status epilepticus eingesetzt werden [76,77]. Als

unerwünschte Wirkungen des Propofols sind ein Injektionsschmerz und eine Venenreizung an der Injektionsstelle bekannt.

2.3.6.3 Sevofluran

Bei Sevofluran, welches 1995 in Deutschland zugelassen wurde, handelt es sich um einen Fluormethyl- 2, 2, 2-trifluor-1-(trifluormethyl)-äthyl-Äther. Sevofluran ist eine nicht-brennbare, nicht-explosive und angenehm ätherisch riechende Flüssigkeit mit einer sehr niedrigen Blutlöslichkeit [78]. Dies bedeutet, dass Sevofluran in dem zu untersuchenden Medium sehr schlecht löslich ist, dafür aber die Aufnahmegeschwindigkeit in dem Medium sehr groß ist.

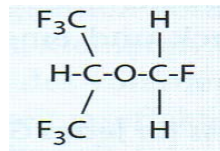


Abbildung 8 : Strukturformel von Sevofluran

2.3.6.3.1 Pharmakokinetik

Sevofluran weist mit 0,69 einen im Vergleich zu Halothan (2,4) und Isofluran (1,4) sehr niedrigen Blut-/Gasverteilungskoeffizienten auf (Abbildung 9). Derart niedrige Verteilungskoeffizienten sind bisher nur beim Lachgas (0,47) und beim Desfluran (0,42) bekannt. Neben dem niedrigen Verteilungskoeffizienten besitzt Sevofluran eine sehr gute Atemwegsverträglichkeit, was eine schnelle Einleitung der Narkose mit Hilfe einer Maskenatmung möglich macht. Es kommt dabei weder zu einer nennenswerten Irritation der Schleimhäute des Bronchialsystems noch zu einer Bronchokonstriktion der glatten Muskulatur mit der Gefahr eines Bronchospasmus. Diese Eigenschaften scheinen Sevofluran zu einem nahezu idealen volatilen Anästhetikum sowohl für die Aufrechterhaltung der Narkose als auch für die Narkoseeinleitung zu machen [79].

	Sevofluran	Desfluran	Halothan	Isofluran
Blut/Gehirn	0,69	0,42	2,4	1,4
Gehirn/Blut	1,7	1,3	1,9	1,6
Herz/Blut	1,8	1,3	1,8	1,6
Muskel/Blut	3,1	2,0	3,4	2,9
Leber/Blut	1,9	1,3	2,1	1,8
Niere/Blut	1,2	0,9	1,2	1,1
Fett/Blut	48	27	51	45

Abbildung 9: Tabelle der Verteilungsvolumina

Wird die Zufuhr von Sevofluran beendet, so kommt es in den ersten zwei Stunden nach Beendigung zu einem „Auswaschen“ von Sevofluran aus dem Gewebe. Dieses „Auswaschen“ ist wie die Aufnahme von Sevofluran vom Verteilungskoeffizienten abhängig. Je kleiner dieser Koeffizient ist, umso schneller erfolgt das „Auswaschen“ [80]. Die Elimination von Sevofluran aus dem Blut und dem Hirngewebe folgt der raschen α - und der langsamen β -Phase [81]. Ventilation und die Höhe des Blut-/Gas-Verteilungskoeffizienten legen die α -Eliminationshalbwertszeit fest. Die β -Eliminationsphase wird durch die Expositionszeit und die Gewebe/Blut-Koeffizienten von Sevofluran beschrieben und reflektiert die Elimination aus den Gewebespeichern [81]. Der Anteil der Biotransformation an der Elimination von Sevofluran ist sehr gering und somit vernachlässigbar [82]. Die Biotransformation von Sevofluran erfolgt nahezu ausschließlich in der Leber durch das Cytochrom-P450-Enzym. Die dabei entstehenden Metabolite sind Hexafluoroisopropanol (HFIP), anorganisches Fluorid (F^-) und CO_2 [83]. HFIP wird rasch glukuronidiert und im Urin als Hexafluoroisopropanolglukuronid ausgeschieden. Die minimale alveolare Konzentration (MAC_{50}) ist diejenige Konzentration eines Inhalationsanästhetikums in Vol % in Sauerstoff, die im steady state bei 50 % der Patienten eine reflektorische Bewegung nach Hautschnitt verhindert. In der Abbildung 10 sind die MAC -Werte der verschiedenen Anästhetika aufgelistet.

Anästhetika	MAC ₅₀ (Vol %) in O ₂	MAC ₅₀ (Vol %) Mit 70% N ₂ O oder 60% N ₂ O
Sevofluran	1,7	0,7
Desfluran	6,0	2,8

Abbildung 10: MAC Werte Sevofluran und Desfluran

2.3.6.3.2 Pharmakodynamik

Sevofluran vermindert dosisabhängig die links- und rechtsventrikuläre Leistung des Herzens. Hierzu tragen sowohl die negativen inotropen Eigenschaften am Myokard als auch die ausgeprägte Vasodilatation in der Kreislaufperipherie bei [84]. Die Wirkung von Sevofluran auf die Herzfrequenz wird in den Arbeiten sehr unterschiedlich beschrieben. So zeigten Arbeiten sowohl einen Anstieg der Herzfrequenz als auch einen Abfall als auch keinerlei Veränderung [85]. Außerdem hemmt Sevofluran die glatte Muskulatur der Widerstandsgefäße und senkt somit den systemischen Gefäßwiderstand, wodurch das Herzminutenvolumen und die Durchblutung der lebenswichtigen Organe gewährleistet werden. Insgesamt kann festgehalten werden, dass Sevofluran günstige Eigenschaften auf das Herz-Kreislauf-System sowohl bei gesunden Patienten als auch bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren sowie manifesten Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat [86]. Bezüglich der Wirkungen auf den Respirationstrakt führt Sevofluran dosisabhängig zu einer Hypoventilation. Diese wird verursacht durch eine verminderte Empfindlichkeit des zentralen Atemantriebes, des Glomus caroticum, sowie durch die muskelrelaxierende Wirkung von Sevofluran, d. h. durch die bronchodilatierende Wirkung [87]. In der klinischen Anwendung von Sevofluran kommt es selten zu einer Irritation der Atemwege (Laryngospasmus) [88]. Sevofluran produziert dosisabhängig Veränderungen im menschlichen EEG. Dabei zeigt sich eine Verminderung der EEG-Aktivität in der Abnahme der mittleren Frequenzen bis hin zu einem „Burst-suppression“-Muster. Diese EEG-Veränderungen sind vergleichbar mit denen bei Desfluran und Isofluran [89,90]. Einige Arbeiten konnten zeigen, dass im Vergleich zu Propofol Patienten nach einer Sevoflurannarkose

signifikant häufiger über Übelkeit und Erbrechen klagten [91]. Eine wichtige unerwünschte Nebenwirkung von Sevofluran besteht daher in postoperativer Übelkeit und Erbrechen.

2.3.6.4 Desfluran

Desfluran ist ein neuer halogenierter Ether, welcher 1995 als Inhalationsanästhetikum in die Klinik eingeführt wurde. Durch den Austausch eines Cl-Atoms gegen ein F-Atom wurden die physikalischen Eigenschaften, insbesondere das Verteilungsvolumen, welches für ein schnelles An- und Abfluten verantwortlich ist sowie die Metabolisierungsrate, von Desfluran weiter verbessert. Der Siedepunkt liegt bei 22,8 - 23,5°C und der Dampfdruck beträgt 209,4 mmHg bei 20°C. Weil der Siedepunkt ungefähr im Bereich der Raumtemperatur liegt, wird ein spezieller Verdampfer für Desfluran benötigt.

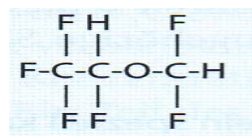


Abbildung 11: Strukturformel von Desfluran

2.3.6.4.1 Pharmakokinetik

Desfluran besitzt mit 0,42 einen sehr niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten. Dieser lässt im Vergleich zu den anderen volatilen Anästhetika einen schnelleren Anstieg und Abfall der alveolären Konzentration während der Einleitungs- und Ausleitungsphase der Anästhesie zu. Gleiches gilt für die niedrigen Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten (Abbildung 9) [92]. Ebenso wie Sevofluran wird Desfluran zu einem überwiegenden Teil pulmonal und zu einem geringen Anteil durch Biotransformation eliminiert. Diese von der Leber- und Nierenfunktion unabhängige Elimination ist einer der wesentlichen Vorteile von Desfluran. Der Abbau erfolgt in einer schnellen alpha-Phase, die von der Ventilation und dem Blut/Gas-Koeffizienten bestimmt wird. Bei konstanter Ventilation ist der Blut/Gas- Koeffizient entscheidend.

Dieser ist bei Desfluran sehr niedrig, und somit erfolgt die Elimination etwas schneller als bei Sevofluran [93]. Diese Eigenschaft erlaubt es, die Tiefe der Narkose in kürzester Zeit zu verändern und somit auf die Variabilität der Operationsphasen zu reagieren.

2.3.6.4.2 Pharmakodynamik

Desfluran eignet sich jedoch nicht zur Narkoseeinleitung. Bei Konzentrationen, wie sie zu einer Narkoseeinleitung notwendig wären (>6 %), löst Desfluran Husten, Atemanhalten, Laryngospasmen und erheblichen Speichelfluss aus und ist damit für die Narkoseeinleitung gänzlich ungeeignet [89]. Durch den unangenehmen Geruch von Desfluran kommt es insbesondere bei Kindern zu einer erheblichen Atemwegsirritation [94]. Dies könnte zu einem Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung führen, weshalb die Inhalationseinleitung mit Desfluran bei Kindern und auch bei Erwachsenen nicht empfehlenswert ist [95].

Die Verabreichung von Desfluran hat dosisabhängig Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem, auf das respiratorische System, auf das neuromuskuläre System und auf das kardiovaskuläre System. Die zerebrale Autoregulation wird durch Desfluran dosisabhängig beeinträchtigt. Dabei kommt es ab einem MAC-Wert von 0,5 zu einer Reduktion der statischen und dynamischen Autoregulation. Bei MAC-Werten >1,5 kann es zu einem Versagen der zerebralen Autoregulation kommen [96]. Die Wirkung von Desfluran auf das EEG wurde von *Rampil et al* [89] genauer untersucht. Dabei unterdrückte Desfluran in einer Konzentration zwischen 6 Vol.% und 12 Vol.% im Sauerstoff signifikant die EEG-Aktivität. „Burst suppression“ Muster traten bei einem 1,24-fachen MAC-Wert oder höher auf. Ein epileptogener Effekt von Desfluran konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Bei der Verwendung von somatosensorisch evozierten Potentialen bzw. akustisch evozierter Potentiale verursacht Desfluran ebenfalls eine dosisabhängig Unterdrückung der Ableitungen [97,98]. *Hans et al* [99] zeigten, dass es bei steigender Desflurankonzentration zu einem signifikanten Abfall der BIS-Werte kommt. Zwischen den MAC-Werten 0,83-1,66 bewirkt Desfluran eine Reduktion der kardiovaskulären Funktion und der myokardialen Kontraktilität des Herzens. Dabei kommt es zu einer Zunahme des zentralen Venendrucks, der Herzfrequenz sowie zu einer Abnahme des systemischen Widerstands und damit verbunden zu einer Reduktion der Nachlast und des mittleren arteriellen Blutdrucks

[100,101]. Wird Desfluran als Einleitungshypnotikum verwendet, so löst es reflektorische Atemwegsirritationen aus mit der Gefahr eines Bronchospasmus bis hin zum Atemstillstand. Während der Narkose, ab einem MAC-Wert $>1,6$, verringert sich das endtidale Atemzugvolumen mit gleichzeitiger Zunahme der Atemfrequenz pro Minute [102]. Trotz der Zunahme der Atemfrequenz verringert sich das Atemminutenvolumen und damit insgesamt die alveoläre Ventilation [103]. Desfluran bewirkt eine adäquate Muskelrelaxation mit guten Bedingungen für eine tracheale Intubation. Wie bei anderen Inhalationsanästhetika kommt es auch unter der Narkose mit Desfluran zu einer Wirkungssteigerung und -verlängerung der verabreichten Muskelrelaxanzien [104]. Das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen wird häufiger nach einer Narkose mit Desfluran im Vergleich zu einer Narkose mit Propofol beschrieben [105].

2.4 Anmerkung zur Aufgabenverteilung der beteiligten Doktorandinnen:

Im Rahmen der Studie wurden zwei unterschiedliche Fragestellungen bearbeitet. Die vielfältigen und umfassenden Datenerhebungen lassen ein weites Spektrum von Auswertungen und Analysen zu, welche in einer einzigen Arbeit nicht zusammenzufassen sind. Daher werden im Folgenden nur Auswertungen vorgenommen, die mit der Fragestellung der vorliegenden Arbeit in unmittelbarem Zusammenhang stehen. Für die weiteren vorgenommenen Analysen unsere Studie möchte ich auf die Dissertation von J. Vogt [139] verweisen. In der Arbeit von J. Vogt wurde der Bispektrale Index als Messinstrument in der Aufwachphase aus einer Allgemeinanästhesie untersucht.

Sämtliche Funktionen während der Durchführung der Studie wurden von den beteiligten Doktorandinnen, J. Vogt und Y. Kätner alternierend, durchgeführt. In keinem Fall wurden von einer Doktorandin beide Untersuchungsteile durchgeführt. Damit wurde zu jedem Zeitpunkt der Studie eine Blindung bezüglich des Narkoseverfahrens gewährleistet. Die statistische Auswertung bezüglich der Basisdaten (Patientencharakteristika, intraoperative Daten) erfolgte gemeinsam für beide Arbeiten. Die spezielle statistische Auswertung hinsichtlich der Fragestellungen erfolgte einzeln. Die verwendeten Tests wurden mit Hilfe des „Statistical Package for Social Sciences“ Version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und nach Beratung durch das Institut für Medizinische Informatik Biometrie und Epidemiologie der Charité, Campus Benjamin Franklin berechnet.

Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Der statistische Vergleich zwischen den Gruppen erfolgte mit Student's t-Test. Waren die Voraussetzungen für einen parametrischen Test nicht erfüllt, wurde der Mann-Whitney-Rank Test angewendet. P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant angenommen.