

4. Diskussion

4.1 Einführung

Die Wahl des Anästhesieverfahrens und die damit verbundene Verabreichung unterschiedlicher Anästhetika hat einen bedeutenden Einfluss sowohl auf das postoperative Aufwachverhalten, die postoperative kognitive Leistungsfähigkeit, den postoperativen Bedarf an antiemetischer und analgetischer Therapie als auch auf den Zeitpunkt der Verlegbarkeit des Patienten aus dem Aufwachraum. Die zunehmende Bedeutung, gerade im Rahmen der Allgemeinanästhesien einen hohen Umsatz an Narkosen und Operationen zu haben, hat dazu beigetragen, dass neue Substanzen in die Anästhesie eingeführt wurden. Die Durchführung der Anästhesie mit kurzwirksamen Substanzen, wie z. B. Propofol, Sevofluran und Desfluran, bietet entscheidende Vorteile gegenüber langwirksamen Substanzen. Diese Substanzen, mit einer gut steuerbaren Pharmakokinetik, erlauben eine rasche Einleitung, eine individuell an die intraoperativen Bedürfnisse angepasste Anästhesieführung sowie ein schnelles postoperatives Aufwachen aus der Narkose.

Von zusätzlicher Bedeutung ist die rasche Wiederherstellung der postoperativen Vigilanz ohne gefährdende Nebenwirkungen durch einen Narkoseüberhang, wie z. B. eine Atemdepression. Erreichen die Patienten postoperativ schnell das Vigilanzstadium, das dem Ausgangszustand entspricht, so können diese Patienten schnell verlegt bzw. entlassen werden und der Patienten- bzw. Narkoseumsatz kann gesteigert werden. Der letztgenannte Punkt gewinnt im Rahmen der Zunahme der ambulanten Operationen und vor dem Hintergrund des großen Bedarfs an Fast-track-Operationen immer mehr an Bedeutung.

Da die Frage des idealen Anästhetikums mit einem für Patienten und Operateur optimalen Aufwachverhalten bis heute nicht eindeutig geklärt und definiert werden konnte, ist dieses Thema immer noch Gegenstand von verschiedenen Arbeitsgruppen. Bei der Betrachtung der verschiedenen Arbeiten fällt auf, dass sowohl die einzelnen Durchführungen der Studien als auch die Ergebnisse sehr unterschiedlich sind. Ein Konsens für das ideale Narkoseverfahren konnte durch die Divergenz der Ergebnisse bisher nicht gefunden werden. So verglich z. B. die Arbeitsgruppe *Larsen et al* [106] eine TIVA (Propofol/Remifentanyl) mit dem gegensätzlichen Narkoseregime der balancierten Anästhesie (Sevofluran und Desfluran, kombiniert mit Fentanyl und

Lachgas). Eine Aussage bezüglich des postoperativen Aufwachverhaltens wurde genauso getroffen wie in der Gruppe um *Wilhelm et al* [107], die in ihrer Arbeit bei 40 Patientinnen Propofol mit Desfluran unter der Verwendung von Remifentanil verglichen hatten. *Loop et al* [108] verglichen als einzige bisher veröffentlichte Arbeit das Aufwachverhalten mit Propofol, Sevofluran und Desfluran in Kombination mit Remifentanil bei 90 Patienten.

Will man die verschiedenen Anästhetika in ihrem postoperativen Aufwachverhalten und der kognitiven Leistungsfähigkeit untereinander vergleichen, so sind in der Durchführung der Untersuchung und für den objektiven Vergleich verschiedene zu berücksichtigende Faktoren unabdingbar. So muss für die objektive Beurteilung Voraussetzung sein, dass die Narkoseführung für alle Patienten standardisiert durchgeführt wird und dass sich alle zu vergleichenden Patienten in einer identischen bzw. vergleichenden Narkosetiefe am Narkoseende befinden. Sind diese Voraussetzungen nicht erfüllt, ist ein beurteilender Vergleich der Anästhetika nicht möglich bzw. nicht aussagekräftig. Die vorgenannten Voraussetzungen der standardisierten Narkoseführung und der gleichen Narkosetiefe sind im klinischen Alltag schwierig durchzusetzen. Diese Schwierigkeit fiel bei der Betrachtung und Auswertung der verschiedenen Studien auf. Ein objektiver Vergleich der Anästhetika Propofol mit Sevofluran und Desfluran hinsichtlich des postoperativen Aufwachverhaltens mit einer standardisierten Narkoseführung sowie der vergleichenden Narkosetiefe zum Zeitpunkt des Narkoseendes ist bis heute nicht publiziert.

Hauptgegenstand der vorliegenden klinischen, prospektiven, doppelblind randomisierten Studie ist es, Propofol mit Sevofluran und Desfluran unter dem Einsatz von Remifentanil zu vergleichen. Eine Besonderheit, die die vorliegenden Ergebnisse von den anderen Studienergebnissen abgegrenzt, war zum einen die Verwendung des Bispektralen Index zur Steuerung und Standardisierung der Narkosetiefe. Zum anderen wurde hier zur weiteren Standardisierung die kontinuierliche und einheitliche Dosierung von Remifentanil von $0,3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in allen drei Gruppen verwandt, und die Narkoseanpassung wurde nur über die Veränderung von Propofol, Sevofluran oder Desfluran gesteuert. Verglichen wurden in dieser Untersuchung die postoperativen Zeiten der 1. Reaktion, der Extubation und der Verlegung aus dem AWR. Zusätzlich wurde die kognitive Erholung und Leistungsfähigkeit in der 1. postoperativen Stunde im Aufwachraum beurteilt und die Erfassung von intraoperativer Awareness mit expliziter und impliziter Erinnerung nebeneinander gestellt.

4.2 Ergebnisse

Das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist, dass die TIVA (Propofol/Remifentanil) den Inhalationsanästhetika (Sevofluran/Remifentanil und Desfluran/Remifentanil) hinsichtlich der postoperativen Zeiten der 1. Reaktion und der Extubation sowie der postoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit nicht überlegen ist. Bei der Betrachtung der Zeit bis zur Verlegung der Patienten aus dem Aufwachraum auf die periphere Station kann als Ergebnissen dieser Studie festgehalten werden, dass es im Gruppenvergleich keinen signifikanten Unterschied gab.

4.2.1 Aufwachzeiten der ersten Reaktion und Extubation

Nachdem die Narkosemittelzufuhr beendet wurde und die Patienten ohne taktile Reizung, mit einer sich wiederholenden akustischen Aufforderung, die Augen zu öffnen, wach wurden, zeigten die Patienten in dieser Untersuchung aus der Desflurangruppe mit $12,69 \pm 4,36$ Minuten hoch signifikant schneller eine 1. Reaktion als die Patienten aus der Propofolgruppe. In der Propofolgruppe zeigten die Patienten nach $21,24 \pm 6,65$ Minuten eine 1. Reaktion. Die Sevofluranpatienten waren mit $16,89 \pm 6,49$ Minuten signifikant langsamer als die Desfluranpatienten, aber immer noch signifikant schneller als die Propofolpatienten. Im Vergleich der Inhalationsanästhetika untereinander bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Desfluran- und Sevofluranpatienten (Tabelle 11). Als 1. Reaktion wird hier jedwede unspezifische Reaktion der Patienten, wie z. B. Augen öffnen, Schlucken, Bewegung der Extremitäten, Husten, definiert.

Hoch signifikant schneller konnten die Patienten aus der Desflurangruppe ($13,55 \pm 5,75$ Minuten) im Vergleich zu den Propofolpatienten ($21,61 \pm 6,46$ Minuten) extubiert werden. $17,11 \pm 6,71$ Minuten nach Beendigung der Narkosemittelzufuhr konnten die Patienten aus der Sevoflurangruppe signifikant schneller extubiert werden als die Propofolpatienten. Der in bezug auf die 1. Reaktion festgestellte signifikante Unterschied im Vergleich der Inhalationsanästhetika untereinander zeigte sich beim Vergleich der Extubationszeiten nicht mehr. Zwar konnten die Desfluranpatienten im Mittel schneller extubiert werden, jedoch ohne signifikanten Unterschied zu den Sevofluranpatienten (Tabelle 12). Die vorliegend beobachteten Aufwachzeiten für die 1. Reaktion und Extubation unterscheiden sich von dem Ergebnis von *Loop et al* [108], die den einzigen weiteren Vergleich zwischen Propofol, Sevofluran und Desfluran unter der

Verwendung von Remifentanil durchführten. In dieser einfach geblindeten Untersuchung mit je 30 Patienten pro Gruppe waren die Zeiten der 1. Reaktion (definiert als Augen öffnen) für alle Gruppen gleich. Die Desfluran/Remifentanilgruppe öffnete nach 4 Minuten schneller die Augen als die Patienten der Sevofluran- (5 Minuten) und der Propofolgruppe (6 Minuten), jedoch bestand *kein* signifikanter Unterschied. Das gleiche Ergebnis beschrieben *Loop et al* [108] hinsichtlich der Extubationszeit in den einzelnen Gruppen. *Grundmann et al* [109] präsentierten ein vergleichbares Ergebnis wie *Loop et al* [108]. In dieser Untersuchung erfolgte der Vergleich von Propofol und Desfluran unter der Verabreichung von Remifentanil. Die Patienten, die Propofol als Anästhetikum erhielten, zeigten genauso schnell eine 1. Reaktion (Augen öffnen) wie die Patienten mit einer Desflurannarkose ($4,4 \pm 2,9$ min. vs. $4,7 \pm 2,7$ min.) und wurden in einer vergleichbaren Zeit extubiert ($5,5 \pm 3,3$ min. vs. $5,7 \pm 2,5$ min.). Ein den hier vorliegenden Extubationszeiten entsprechendes Ergebnis zeigten *Wilhelm et al* [107] in ihrer Untersuchung. Sie untersuchten Propofol vs. Desfluran unter der Verwendung von Remifentanil bei 40 Patientinnen. Die Extubationszeiten für die beiden Gruppen waren deutlich kürzer als die hier vorliegenden Extubationszeiten, jedoch konnten auch dort die Patienten nach einer Desfluran/Remifentanilnarkose signifikant schneller extubiert werden als die Gruppe mit einer Propofol/Remifentanilnarkose (6,7 min. vs. 9,8, $p < 0,05$). Ein gegensätzliches Ergebnis veröffentlichten *Larsen et al* [106]: In der einfach geblindeten Studie an 60 Patienten zeigten die Patienten, die eine TIVA (Propofol/Remifentanil) erhalten hatten, signifikant schneller eine 1. Reaktion (Augen öffnen) und konnten außerdem signifikant schneller extubiert werden als die Vergleichsgruppen. Bei den Vergleichsgruppen handelte es sich um ein balanciertes Anästhesieverfahren mit Sevofluran bzw. Desfluran in Kombination mit Fentanyl und N_2O . Im Mittel zeigten die Patienten mit einer TIVA nach $3,7 \pm 2,6$ Minuten eine 1. Reaktion und konnten nach $6,0 \pm 2,3$ Minuten extubiert werden.

Dass die Zeiten der 1. Reaktion und Extubation in den oben genannten Studien soviel kürzer sind als in dieser Studie resultiert aus mehreren Faktoren. Bereits nach der letzten Hautnaht wurde in der Untersuchung von *Loop et al* [108] die Applikation von Propofol, Sevofluran und Desfluran beendet. Hingegen wurde die Remifentanilinfusion bis zum Zeitpunkt der letzten chirurgischen Intervention fortgeführt. Es ist somit davon auszugehen, dass die Patienten in der Untersuchung von *Loop et al* [108] zum Zeitpunkt des Narkoseendes eine unterschiedliche Narkosetiefe hatten. Die

Steuerung der Narkosetiefe erfolgte bei *Loop et al* [108] nur anhand der klassischen Überwachungsparameter. Auf ein zusätzliches intraoperatives Monitoring der Narkosetiefe, wie es in dieser Arbeit mit dem BIS verwendet wurde, wurde verzichtet. Ähnliche Problematik besteht bei der Arbeit von *Grundmann et al* [109]. Die Anpassung der Narkosetiefe erfolgte hier durch die Veränderung sowohl der Desfluran-, der Propofol-, als auch der Remifentanilkonzentration. Dies und die Tatsache, dass auch in der Arbeit von *Grundmann et al* [109] das Monitoring der Narkosetiefe lediglich anhand der klassischen Überwachungsparameter erfolgte, lässt vermuten, dass die Narkosetiefen zum Ende der Narkose auch bei diesen unterschiedlich waren. Dass die Patienten der Propofol/Remifentanilgruppe in der Untersuchung von *Larsen et al* [106] signifikant schneller wach wurden als die Vergleichsgruppen, liegt eindeutig an der Verwendung unterschiedlicher Opiate. Dass die Patienten nach einer TIVA schneller wach werden als Patienten nach einer balancierten Anästhesie in Kombination mit Fentanyl, konnten *Juckenhöfel et al* [110] in ihrer Untersuchung verifizieren. Hier erfolgte der Vergleich von Propofol/Remifentanil vs. Sevofluran/Fentanyl bei 60 Patienten im Rahmen von laparoskopischen Eingriffen. Die Patienten nach der Propofol/Remifentanilnarkose öffneten signifikant schneller die Augen (4,3 vs. 9,3 Min) und konnten auch signifikant schneller extubiert (4,4 vs. 8,2 Min) werden als die Gruppe mit einer Sevofluran/Fentanylnarkose. Aufgrund der kontext-sensitiven Halbwertszeit und den pharmakokinetischen Eigenschaften von Remifentanil [57,58] und Fentanyl hinkt der Vergleich der Anästhetika untereinander. Die Infusionsdauer von Remifentanil hat auf die kontext-sensitive Zeit keinen Einfluss [56], und gerade diese besondere Eigenschaft ermöglicht eine hervorragende Steuerung von Remifentanil in der Allgemeinanästhesie. Hingegen verändert sich beim Fentanyl die kontext-sensitive Zeit mit der Infusionsdauer, was eine deutlich schlechtere Steuerbarkeit zur Folge hat. In den Arbeiten von *Grundmann et al* [109] und *Loop et al* [108] sind sowohl die geforderten Voraussetzungen der Narkosestandardisierung als auch eine vergleichende Narkosetiefe durch die Verwendung zweier unterschiedlicher Opiate sowie durch das fehlende erweiterte Narkosemonitoring nicht gegeben, was die Aussagekraft der publizierten Ergebnisse im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Narkotika einschränkt. Dass dieser Vergleich zweier unterschiedlich verwendeter Opiate kein unerwartetes Ergebnis ist, konnten *Apfelbaum et al* [111] belegen. Sie untersuchten Desfluran und Propofol unter der vergleichenden analgetischen Therapie mit Lachgas. Anders als bei Larsen und Juckenhöfel präsentierten die Desfluranpatienten signifikant schneller eine

1. Reaktion als die Propofolpatienten ($6,2 \pm 0,4$ Min. vs. $15,0 \pm 1,7$ Min, $p < 0,001$). Ein vergleichbares Ergebnis veröffentlichten *Luginbühl et al* [112] in einer einfach geblindeten Untersuchung (ohne Blindung der Anästhesisten). Diese Arbeitsgruppe verglich Desfluran mit Propofol. Die analgetische Therapie erfolgte mit Fentanyl und Remifentanil. Eine Besonderheit der Arbeit war, dass die Gruppenvergleiche mit und ohne intraoperative BIS-Steuerung zwischen 45-55 erfolgte. Die Extubationszeiten waren in der Propofolgruppe, die BIS gesteuert wurde, signifikant schneller als die Vergleichsgruppen.

Das vorliegende Studiendesign wurde hier so gewählt, damit eine adäquate Aussage über den Vergleich der Aufwachzeiten der unterschiedlichen Anästhetika getroffen werden konnte, unter der Voraussetzung, dass alle Patienten eine vergleichbare und standardisierte Narkoseführung und eine vergleichende Narkosetiefe zum Zeitpunkt des Narkoseendes hatten. Ein Standardisierungsfaktor war durch die kontinuierliche Verabreichung des Remifentanils gegeben. Zum einen wurden durch die kontinuierliche Verabreichung von Remifentanil zur Narkoseeinleitung in dieser Untersuchung schwere Bradykardien, Blutdruckabfälle oder das Auftreten einer Thoraxrigidität, wie es nach einer Bolusapplikation von *Hogue et al* [113] beschrieben wurde, verhindert. Zum anderen konnte durch die vergleichsweise hohe und kontinuierliche Remifentanilinfusionsrate von $0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, die Narkosetiefe ausschließlich über die Anästhetika angepasst werden. In keinem Fall musste von der Remifentanildosierung von $0,3\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$ abgewichen werden. Dass die Patienten aus der Sevoflurangruppe intraoperativ ($100,4 \pm 12,1$ mmHg vs. $114,5 \pm 17,3$ Propofol vs. $102,0 \pm 12,1$ Desfluran) und zum Zeitpunkt des Narkoseendes ($99,0 \pm 12,4$ mmHg vs. $110,8 \pm 17,6$ Propofol vs. $111,5 \pm 20,5$ Desfluran) einen signifikant niedrigeren systolischen Blutdruck hatten als die anderen Gruppen, in denen diesbezüglich kein Unterschied bestand, könnte durch die für Sevofluran beschriebene ausgeprägte Vasodilatation [84] erklärt werden. Die Steuerung der Anästhetika wurde in dieser Untersuchung, anders als bei den anderen Arbeitsgruppen, über den zweiten wichtigen Standardisierungsfaktor, die Messung der Narkosetiefe, durchgeführt. Dass die Narkosetiefe und die damit verbundene Verabreichung von Anästhetika einer individuellen Schwankungsbreite der Anästhesisten unterliegt, zeigte die Arbeitsgruppe von *Hoymork et al* [114]. Diese Schwankungsbreite hat einen wichtigen Einfluss auf die postoperative Aufwachphase.

Die Steuerung der Narkosetiefe erfolgte in dieser Arbeit durch die Verwendung des Bispektralen Index in einem festgelegten BIS-Bereich von 30-50 [22,23]. Obwohl vielfach beschrieben wurde, dass zwischen dem gemessenen BIS-Wert und der Narkosetiefe eine gute Korrelation besteht [23,24,25,26,115,29,30,28], hat sich in den meisten Kliniken die zusätzliche apparative Narkoseüberwachung mit dem BIS nicht durchgesetzt. Auch *Glass et al* [74] konnten eine gute Differenzierung zwischen wachen und schlafenden Patienten zeigen. Zudem präsentierten Autoren, dass es unter der Verwendung des BIS bei der Steuerung verschiedener Narkotika zu signifikant reduzierten Dosierungen, kürzeren Aufwach- und Verlegungszeiten sowie schnelleren Erholungsphasen kam und eine subjektiv bessere Patientenzufriedenheit erreicht werden konnte [30,116,117].

Durch die Steuerung der Narkosetiefe mittels des Bispektralen Index ist bei den vorliegenden Ergebnissen davon auszugehen, dass alle Patienten ein vergleichbares Narkoseniveau hatten, und außerdem konnte die interindividuelle Variation [114] der Narkoseführung durch den Wechsel der Anästhesisten eingegrenzt werden. Anders als bei dieser Studie hatten die Patienten in der Untersuchung von *Luginbühl et al* [112] zum Zeitpunkt des Narkoseendes einen unterschiedlichen BIS-Wert, denn kurz vor Ende der Operation wurde ein Anstieg des BIS-Wertes auf >65 toleriert. Dass davon auszugehen ist, dass es bei einem BIS-Wert >60 zu einer Zunahme von Awarenessphasen und zu einer Zunahme von explizitem und implizitem Erinnerungsvermögen kommen kann, beobachteten *Kerssens et al* mit einer Inzidenz von 16 % [118,23,26,119]. Einschränkend für die BIS-Steuerung sollte erwähnt werden, dass bis heute nicht untersucht worden ist, ob die zu einem bestimmten Zeitpunkt gemessenen BIS-Werte für alle Anästhetika gleich sind. Dies wirft die Frage auf, ob der Patient einer Propofol/Remifentanilnarkose mit einem BIS-Wert von 50 genau die gleiche Narkosetiefe aufweist wie der Patient, der eine Desfluran/Remifentanilnarkose erhalten hat. So lange, wie es keine gegenteiligen Ergebnisse gibt, könnte unterstellt werden, dass der gemessene BIS-Wert auf alle Anästhetika übertragen werden kann. Um aber diesen Faktor so geringfügig wie möglich zu halten, wurde hier kein festgesetzter Wert gewählt, sondern, wie in Multicenterstudien empfohlen, ein BIS-Bereich von 30-50 [22,23].

Alle Patienten mussten zum Zeitpunkt des Narkoseendes einen BIS-Wert innerhalb des erwähnten Bereiches haben. Der Zeitpunkt des Narkoseendes wurde auf einen Zeitraum von 10 Sekunden vor und nach dem Beenden der Narkosemittelzufuhr

definiert, so dass Artefakte oder Ausfälle einzelner Werte nicht zum Ausschluss der Patienten führten. Zehn Patienten befanden sich in der vorliegenden Untersuchung außerhalb des vorgegeben BIS-Bereiches von 40 ± 10 . Ursache dafür ist die interindividuelle Entscheidung bzw. das nicht studienkonforme Vorgehen der behandelnden Anästhesisten. Anders als *Luginbühl et al* [112], die einen BIS-Bereich von 45-55 angegeben haben und zum Ende der Operation einen BIS von 65 zugelassen haben, wurden hier für die objektive Vergleichbarkeit der Ergebnisse die Patienten, die ihrem BIS-Wert außerhalb des vorgeschriebenen BIS-Bereiches waren, ausgeschlossen. Wir mussten bei diesen Patienten davon ausgehen, dass die Narkosetiefe im Vergleich zu den anderen Patienten nicht auswertbar war und eine Aussage in bezug auf die Aufwachzeiten mit der Vergleichbarkeit der Gruppen untereinander verfälscht hätte. Die Verteilung auf die drei Untersuchungsgruppen war gleich, ebenso wie die Anzahl der Patienten, die einen Wert <30 und >60 hatten. Da der Bispektrale Index bis heute keinen überwältigenden Einzug in den klinischen Alltag erfahren hat, ist die Narkoseführung für den ungeübten Anästhesisten mit dem Bispektralen Index unsicher. Um diesen Punkt auch so standardisiert wie möglich zu halten, wäre es denkbar, in einer Arbeit ein und denselben geblindeten, im BIS-Umgang erfahrenen Anästhesisten zu verwenden.

Auch im Vergleich der intraoperativen Daten ist davon auszugehen, dass alle Patienten sich in einem vergleichbaren Narkosestadium befanden. Es kam unter der Verabreichung des Remifentanils zu keiner ausgeprägten Hypotension. Der Bedarf an kristalliner und kolloidaler Flüssigkeit und die Gabe von Akrinor® war in den Gruppen vergleichbar (Tabelle 7). Zum Zeitpunkt des Narkoseendes wiesen die Patienten aus der Desflurangruppe einen sehr niedrigen MAC-Wert mit $0,41 \pm 0,23$ auf. Dies war unter einer hohen Remifentanildosierung mit $0,3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ nicht unerwartet. *Wrobel et al* [120] untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Bispektralen Index und der endtidalen Desflurankonzentration bei remifentanilbasierter Anästhesie. Sie zeigten ebenfalls, dass der MAC von Desfluran unter der Verabreichung von $0,2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Remifentanil deutlich unter 1 gesenkt werden kann. Bei Kombination mit $0,2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Remifentanil entspricht in der Untersuchung ein BIS-Wert von 40-49 etwa einer endtidalen Desflurankonzentration von 0,5 MAC. Dieser, mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichbar niedrige MAC-Wert von Desfluran unter der Verabreichung von $0,3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Remifentanil ist sicher ein wesentlicher Grund für das signifikant schnellere Wachwerden der Patienten. Ein ähnliches Phänomen konnten

O'Hare et al [121] für Propofol feststellen. Unter der Höherdosierung des Remifentanils kann die Plasmakonzentration für Propofol signifikant reduziert werden, was zu signifikant kürzeren Aufwachzeiten führt. Bei der vorliegenden Untersuchung lag zum Zeitpunkt des Narkoseendes die Propofolserumkonzentration bei $2,98 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$. Dies entspricht in der Propofolgruppe einer Propofoldosierung von $5,1 \pm 2,06 \text{ mg/kg/h}$ intraoperativ. Diese Dosierung entsprach der von Hogue et al [113] empfohlenen Propofoldosierung zur Vermeidung intraoperativer Wachheitserlebnisse. Zum Zeitpunkt der 1. Reaktion betrug die Plasmapropofolkonzentration nur noch $0,83 \mu\text{g/ml}$. Bei den Bestimmungen der Propofolserumkonzentration in den Inhalationsanästhetikagruppen fiel auf, dass in der Desflurangruppe die Propofolkonzentration im Plasma zum Zeitpunkt der 1. Reaktion einen leichten Anstieg zeigte. Dies könnte damit erklärt werden, dass es im Rahmen der Auswaschung der Inhalationsanästhetika zu einer zeitlich ungleichen Umverteilung von Propofol aus den Kompartimenten kommt. Eine dazu passende Untersuchung ist bisher nicht publiziert. Ein weiterer wesentlicher Punkt, der das vorliegende Ergebnis hinsichtlich der signifikant schnelleren Zeiten für Desfluran deckt, ist die Tatsache, dass Desfluran einen niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten hat. Dieser bewirkt ein schnelles An- und Abfluten, verbunden mit einer schnellen postoperativen Erholungszeit. Dass das schnelle An- und Abfluten von Desfluran ist verantwortlich für ein schnelles Aufwachen im Vergleich zu Sevofluran, zeigten Iannuzzi et al [122] in ihrer Untersuchung. Sie bewiesen für Desfluran eine schnellere Abflutkurve als für Sevofluran, mit einer damit verbundenen signifikant schnelleren Extubationszeit. Auch in der Untersuchung von Naidu-Sjösvärd et al [36] waren die Desfluranpatienten unter Kombination mit Alfentanil schneller wach als die Sevofluranpatienten.

Dass die Aufwachzeiten für die 1. Reaktion und Extubation in dieser Untersuchung länger waren als in den anderen Studien, lässt sich mit dem speziellen postoperativen „Saal-Setting“ erklären. Der „wacher“ werdende Patient ist im normalen Klinikalltag postoperativ vielen Reizen ausgesetzt, die sein Aufwachen beeinflussen und eventuell auch beschleunigen. Bei diesen Vorgängen kommt es sehr häufig zu einer taktilen und oder akustischen Manipulation des Patienten. Um diese Manipulationen und damit eine Beeinflussung auf die postoperative Aufwachphase auszuschalten, wurden zum Zeitpunkt des Narkoseendes alle möglichen Einflüsse ausgeschaltet, so dass der Patient von „alleine“ wach werden konnte. Dies führte auf der einen Seite zwar zu einer insgesamt längeren Aufwachzeit in den Gruppen, jedoch waren auf der

anderen Seite die Aufwachzeiten der einzelnen Patienten dadurch vergleichbar, da alle eine standardisierte Aufwachphase hatten.

Die hier vorgelegten Ergebnisse bezüglich der Zeiten der 1. Reaktion und Extubation rechtfertigen den Schluss, dass unter der kontinuierlichen Verabreichung von Remifentanil die Patienten mit einer desflurangesteuerten Anästhesie signifikant schneller wach werden als die Gruppen, die eine sevofluran- bzw. propofolgesteuerte Anästhesie erhalten, wobei die Sevofluranpatienten ebenfalls signifikant schneller wach werden als die Propofolpatienten. Dieses unterschiedliche Aufwachverhalten erklärt sich durch die unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften der verwendeten Anästhetika (Propofol, Sevofluran, Desfluran), deren Dosierung und durch die unterschiedlichen Interaktionen der Anästhetika mit Remifentanil. Desfluran und Sevofluran bieten demnach nach hier vorliegenden Ergebnissen durch ihre besonders hervorstechenden pharmakokinetischen Eigenschaften in Verbindung mit Remifentanil eine sehr gute Kombination für die Durchführung einer Allgemeinanästhesie im Vergleich zu einer TIVA.

Dieses Ergebnis widerlegt die aufgestellten Hypothesen eins und zwei. Die „Total Intravenöse Anästhesie“ (TIVA; Propofol/Remifentanil) ist dem balancierten Anästhesieverfahren mit Remifentanil (Sevofluran/Remifentanil, Desfluran/Remifentanil) hinsichtlich der Zeit von der Beendigung der Narkosemittelzufuhr bis zur ersten Reaktion und der Extubation nicht überlegen.

4.2.2 Verlegbarkeit aus dem Aufwachraum

Wichtigstes Ergebnis dieser Untersuchung in bezug auf die Verlegung aus dem Aufwachraum auf die periphere Station ist, dass zwischen den Gruppenvergleichen kein signifikanter Unterschied bestand.

Die Patienten wurden nach Beendigung der Operation und Narkose in den Aufwachraum verlegt, wo sie vom zweiten geblindeten Studienbetreuer betreut wurden. In Abständen von 5 Minuten wurde der modifizierte Aldrete-Score erhoben. Beim Vergleich der Zeit von der Beendigung der Narkosemittelzufuhr bis zur Verlegbarkeit aus dem Aufwachraum, definiert als ein modifizierter Aldrete-Score > 12, bestand zwischen allen drei Gruppen kein signifikanter Unterschied mehr. Die Patienten der Desflurangruppe erreichten nach $34,44 \pm 11,1$ Minuten einen modifizierten Aldrete-

Score ≥ 12 und waren damit tendenziell schneller, jedoch ohne signifikanten Unterschied, verlegbar als die Sevofluran- ($38,98 \pm 10,8$ Min) und Propofolpatienten ($39,75 \pm 8,90$ Min). Ein vergleichbares nicht signifikantes Ergebnis veröffentlichten *Loop et al* [108], jedoch mit einem kleinen zeitlichen Vorteil für die Patienten der TIVA. Diese wurden nach 37 (35-67) Minuten auf die Station verlegt, vs. 44 (36-94) Minuten bei den Sevofluranpatienten und 43 (36-96) Minuten bei den Desfluranpatienten.

Dass die Patienten der Desfluran- und Sevoflurangruppe in der vorliegenden Untersuchung den signifikanten Zeitunterschied der 1. Reaktion und Extubation nicht halten konnten, liegt an dem höheren Bedarf einer medikamentösen Intervention im Aufwachraum. Bei den Patienten mit einer TIVA benötigten 8/23 (35 %) Patienten eine medikamentöse Therapie im AWR, während 7/18 (39 %) der Sevofluranpatienten und 12/21 (58 %) der Desfluranpatienten eine medikamentöse Therapie benötigten. Bei der genauen Betrachtung der einzelnen verabreichten Medikamente konnte in dieser Studie festgestellt werden, dass die Desfluranpatienten einen höheren Bedarf sowohl in der analgetischen Therapie (6/21, 28 %), der antiemetischen Therapie (3/21, 14 %) als auch bei der antihypertensiven Therapie (5/21, 24 %) gegenüber den Sevofluranpatienten (4/18, 22 %; 1/18, 6 %; 1/18, 6 %) und den Propofolpatienten (4/23, 17 %; 2/23, 9 %; 3/23, 13 %) hatten. In der Untersuchung von *Loop et al* [108] wurde der Bedarf an zusätzlicher Medikation für die Gruppen Propofol/Remifentanil, Sevofluran/Remifentanil und Desfluran/Remifentanil zusammengefasst und der Vergleichsgruppe der balancierten Anästhesie mit Isofluran, Lachgas und Alfentanil gegenübergestellt. Leider erfolgte kein Vergleich innerhalb der Gruppen. Jedoch konnten *Loop et al* [108] aufzeigen, dass der postoperative Bedarf an analgetischer Therapie in der Remifentanilgruppe signifikant höher lag als in der Vergleichsgruppe der balancierten Anästhesie. Dass man im Gegensatz zu einer Fentanyl-Narkose bei der Remifentanilanästhesie aufgrund der beschriebenen schnellen Metabolisierung mit einem frühzeitigeren postoperativen Analgetikabedarf rechnen muss, zeigten einige vorherige Untersuchungen [123,124]. Auch in der vorliegenden Untersuchung war der Analgetikabedarf in den Gruppen mit 22 % im Mittel nicht unbedeutend. Der Unterschied innerhalb der Gruppen zu Ungunsten der Desfluranpatienten ist nicht eindeutig zu belegen. Für Desfluran ist aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften nicht beschrieben, dass es bei der Verabreichung postoperativ per se zu einem höheren Schmerzmittelbedarf kommt. Hier werden sicherlich Arbeiten, die sich dieser Fragestellung widmen, folgen. Beim Gruppenvergleich der Vitalparameter im

Aufwachraum fiel kein signifikanter Unterschied, bei insgesamt höheren Werten als präoperativ, auf. Bei der Betrachtung der Verabreichung antihypertensiver Therapie fiel hingegen ein höherer Bedarf in der Desflurangruppe auf (5/21, 24 %). Dieser Unterschied war zu den anderen beiden Gruppen nicht signifikant. Ob die Patienten in dieser Studie die analgetische Therapie tatsächlich im Rahmen eines Schmerzereignisses erhalten hatten, wurde hier nicht exakt, z. B. durch eine visuelle Analogskala, erfasst. Es ist nicht auszuschließen, dass die analgetische Therapie im Rahmen von hohen Blutdrücken, als indirektes Zeichen eines Schmerzes, verabreicht wurde. Dass Desfluranpatienten im postoperativen Verlauf einen höheren Bedarf an analgetischer Therapie haben als Patienten, die Propofol erhalten, konnten jedoch auch *Raeder et al* [125] in ihrer Untersuchung ebenso wie *Iannuzzi et al* [122] obenzeigen. Es ist also nicht auszuschließen, dass Desfluran im Rahmen seiner pharmakokinetischen Eigenschaften eine Steigerung des postoperativen Schmerzes verursacht. Jedoch ist ebenfalls nicht auszuschließen, wie es *Loop et al* [108] zeigten, dass der insgesamt erhöhte Analgetikabedarf in den pharmakokinetischen Eigenschaften von Remifentanil zu erklären ist. Denn anders als beim Fentanyl, wo der Abbau langsam erfolgt, liegt beim Remifentanil ein sogenanntes On-Off-Phänomen vor. Zu dem vorliegenden Ergebnis passend, konnten die meisten bisherigen Studien keinen Unterschied im Zeitpunkt bzw. hinsichtlich der Menge an Schmerzmittelgabe zwischen Sevofluran- und Propofolanästhesie aufzeigen [126].

Auch im Hinblick auf die antiemetische Therapie hatten die Desfluranpatienten in dieser Studie zwar keinen signifikanten, jedoch im Trend einen höheren Bedarf an antiemetischer Therapie im Aufwachraum [105]. Dies deckt sich mit anderen Untersuchungen, die zeigten, dass Patienten mit einer TIVA eine geringere postoperative Übelkeit aufweisen [112]. Dies könnte daran liegen, dass für Propofol ein antiemetischer Effekt beschrieben ist [127,128]. Die Ergebnisse in der Literatur im Vergleich Propofol vs. Sevofluran in der postoperativen Übelkeit sind sehr kontrovers, gehen jedoch eher zu einer häufigeren postoperativen Übelkeit bei Patienten nach einer Sevoflurannarkose [129]. *Dexter et al* [37] zeigten ebenfalls in ihrer Metaanalyse, dass die theoretischen Vorteile von Desfluran sich nicht in den späten Aufwachzeiten widerspiegeln, da diese Patienten häufig zusätzliche Medikamente benötigten und somit den Vorteil nicht halten konnten.

Die hier vorgelegten Ergebnisse für die postoperativen Aufwachzeiten rechtfertigen den Schluss, dass die aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften

der Inhalationsanästhetika erreichten schnellen Aufwachzeiten sowohl für die 1. Reaktion als auch für die schnelle Extubation nicht dazu führen, dass die Patienten ebenso schnell auf die periphere Station verlegt werden können. Dies liegt in erster Linie an den pharmakodynamischen Eigenschaften der Inhalationsanästhetika, jedoch sicherlich auch an einem nicht ganz unbedeutenden Verwaltungsaufwand im Aufwachraum.

Mit den aus dieser Studie dargestellten Ergebnissen wird auch die dritte aufgestellte Hypothese widerlegt. Die „Total Intravenöse Anästhesie“ (TIVA; Propofol/Remifentanil) ist dem balancierten Anästhesieverfahren mit Remifentanil (Sevofluran/Remifentanil, Desfluran/Remifentanil) hinsichtlich der Verlegbarkeit aus dem Aufwachraum nicht überlegen.

4.3 Kognitive Leistungsfähigkeit

Das Erwachen nach einer Allgemeinanästhesie beschränkt sich nicht nur auf die unmittelbare Rückkehr des Bewusstseins. Auch die kognitive Funktion unterliegt postoperativ einem länger dauernden Erholungsprozess [130,131]. Die Pathogenese der postoperativen Dysfunktion ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Für die Verursachung dieser Störung werden mehrere Faktoren in Betracht gezogen: Alter, Alkoholkonsum, verminderte kognitive Leistungsfähigkeit, Hypoxie, Hypotension, verabreichte Medikamente und die Art des operativen Eingriffs [132]. Für die Auswertung und Beurteilung der postoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit, erfolgte zu den Zeitpunkten 20, 40, 60 und ggf. 80 Minuten nach der Extubation die Durchführung des Attention- und Postboxtest. Vergleichbare Arbeiten, die sich dieser beider Tests bedienen, gibt es zurzeit in der Literatur nicht. Sowohl *Loop et al* [108] als auch *Grundmann et al* [109] verzichteten auf die Durchführung solcher kognitiver Tests.

Im Vergleich der Gruppen untereinander gab es in der Durchführung des Postboxtests im Aufwachraum zu den verschiedenen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede. In der präoperativen Durchführung schafften die Patienten aus der Sevoflurangruppe mit 4,9 Teilchen signifikant mehr als die anderen Gruppen (Propofol 3,4/Desfluran 3,4). Da die demographischen Daten bezüglich Alter und ASA-Klassifikation gleich waren, ist davon auszugehen, dass dieses Ergebnis auf die postoperative Durchführung keinen Einfluss gehabt hat.

Während es bei der präoperativen und postoperativen Durchführung (20 und 60 Minuten) des Attention Tests zu keinem signifikanten Unterschied kam, gaben die Desfluranpatienten 40 Minuten nach der Extubation signifikant weniger richtige Antworten als die Sevofluranpatienten (22,6 vs. 27,9). Der Vergleich zu den Propofolpatienten sowie der Vergleich zwischen Sevofluran und Propofol zeigte keinen Unterschied in der Durchführung. Dass die Desfluranpatienten in dieser Studie 40 Minuten nach der Extubation „schlechter“ sind, könnte daran liegen, dass diese Gruppe im Aufwachraum mehr medikamentöser Therapie bedurfte. So ist nicht auszuschließen, dass sich aufgrund der Verabreichung von Schmerzmedikamenten der Vigilanzzustand der Patienten verändert hat, mit einem Maximum nach 40 Minuten. Dass die Ergebnisse hinsichtlich der postoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit sehr unterschiedlich sind, zeigt der Vergleich der Arbeiten von *Larsen et al* [106] und *Biedler et al* [133]. Während die Ergebnisse bei Larsen zeigen, dass die Patienten mit einer Propofol/Remifentanilanästhesie in der Durchführung der postoperativen Tests (Digit Substitution Test (DSST) und Trieger Dot Test (TDT)) besser sind als die Patienten mit dem balancierten Anästhesieverfahren, konnten *Biedler et al* [134] keinen Unterschied in den Gruppen feststellen. Auch *Chen et al* [135] konnten im Vergleich von Desfluran und Sevofluran hinsichtlich der Erholung der kognitiven Leistungsfähigkeit in der Durchführung der Tests keinen Unterschied feststellen. Ein den vorliegenden Ergebnissen in der Durchführung der Tests entsprechendes Ergebnis, lieferten *Chen et al* [135], indem sie einen signifikanten Unterschied zwischen den präoperativen Werten der kognitiven Tests und den Werten, die die Patienten in der ersten postoperativen Stunde erreichten, feststellten.

Für diese unterschiedlichen Ergebnisse müssen mehrere Ursachen in Betracht gezogen werden. Zum einen, wie bereits erwähnt, ist die generelle Narkosetiefe bei Narkose- bzw. Operationsende verantwortlich für die unterschiedliche Beeinträchtigung der kognitiven Funktion. Dieser Punkt kann vorliegend für diese Auswertung ausgeschlossen werden, da die Patienten zum Narkoseende eine vergleichbare Narkosetiefe hatten. Zum anderen muss natürlich berücksichtigt werden, dass die einzelnen Substanzen bzw. Substanzkombinationen die kognitiven Funktionen nicht allgemein in gleicher Ausprägung beeinträchtigen, sondern dass durchaus unterschiedliche Störungen kognitiver Teilleistungen durch die Substanzen möglich sind. Da sich die kognitive Funktion als Gesamtheit aus mehreren Teilleistungen zusammensetzt, kommt es bei einer Störung der Teilkomponenten zu einer möglichen

Gesamtstörung. Um dies im Einzelnen zu erfassen, sind mehrere Einzeltests notwendig. Dass es sich bei den Desfluranpatienten zum Zeitpunkt 40 Minuten nach Extubation um eine Störung der kognitiven Funktion handelt, ist auszuschließen, da es bei den anderen Zeitpunkten 20 und 60 Minuten zu keinem Unterschied kam. Vielmehr ist von einer isolierten Störung einer Teilkomponente durch die Verabreichung von leicht sedierenden Medikamenten, wie z. B. Piritramid auszugehen. Dass dieser Unterschied in der Durchführung des Postboxtests nicht auftritt, lässt sich unter Umständen mit dem Auftreten von Lerneffekten erklären. Da es sich bei dem Postboxtest um einen Test handelt, bei dem die Patienten immer dieselben Figuren in die immergleich angeordneten Öffnungen sortieren, ist der Lerneffekt hier schneller zu erwarten als beim Attention-Test. Um herauszustellen, ob tatsächlich ein Lerneffekt vorliegt, sollte das Ergebnis immer mit den Ergebnissen eines Kontrollkollektivs verglichen werden. Da hier die Ergebnisse eines Kontrollkollektivs nicht erhoben wurden, kann ein Lerneffekt als mögliche Ursache nicht sicher ausgeschlossen werden.

Insgesamt lassen sich nach den vorliegenden Ergebnissen keine Vorteile des einen oder anderen Anästhesieverfahrens hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten in der postoperativen Phase belegen. Ein Auftreten einer kognitiven Dysfunktion, wie sie nach einer Allgemeinanästhesie in verschiedenen Arbeitsgruppen [132,136] auftrat, konnte in dieser Untersuchung ausgeschlossen werden. Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass hier durch die Steuerung der Narkosetiefe mittels des Bispektralen Index die Anästhetikadosierungen erheblich reduziert wurden und damit die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer kognitiven Dysfunktion erheblich minimiert werden konnte.

Mit den Ergebnissen bezüglich der postoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit wird die vierte aufgestellte Hypothese widerlegt. Die Patienten mit einer „Total Intravenöse Anästhesie“ (TIVA; Propofol/Remifentanil) sind den Patienten mit dem balancierten Anästhesieverfahren mit Remifentanil (Sevofluran/Remifentanil, Desfluran/Remifentanil) hinsichtlich der postoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit nicht überlegen.

4.4 Awareness

Zur Detektion von intraoperativer Wachheit (explicit und implicit memory) in dieser Arbeit wurde hier das Verfahren von *Schwender et al* [137] gewählt. Hierbei spielten sie ihren Patienten die sich einer Bypassoperation unterzogen intraoperativ die

Geschichte von Robinson Crusoe vor. In der postoperativen Befragung konnte Schwender explicit memory bei den Patienten ausschließen. Bezüglich implicit memory konnten 7 von 30 Patienten mit dem Wort Freitag eine Assoziation zur Geschichte von Robinson Crusoe herstellen.

In der hier vorliegenden Studie konnte kein Anhalt für explicit memory und implicit memory nachgewiesen werden. Lediglich ein Patient assoziierte mit dem Wort Freitag die Geschichte von Robinson Crusoe als möglichen Hinweis auf eine implizite Erinnerung. Der Patient gab an, sich erst kürzlich (< 4 Wochen) mit der Geschichte befasst zu haben, was eine implizite Erinnerung ausschließen lässt.

Aus anderen Arbeiten ist jedoch bekannt, dass eine explizite Erinnerung auch erst nach einigen Tagen auftreten kann [138]. Dies gilt insbesondere für implizite Inhalte. Da in dieser Arbeit die Befragung einmalig am 1. postoperativen Tag erfolgte, ist ein Auftreten von expliziter und impliziter Erinnerung nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen.

4.5 Methodenkritik

Trotz einer im Studienprotokoll vorgeschriebenen Narkosesteuerung mittels des Bispektralen Index im Range von 40 ± 10 und der Veränderung der Narkoseführung bei einer zu flachen oder zu tiefen Narkose erreichten 10 Patienten zum Zeitpunkt des Narkoseendes nicht den gewünschten BIS-Bereich und mussten aus der Untersuchung ausgeschlossen werden. Nach Auswertung der intraoperativen Daten konnte keine nennenswerte Ursache (z. B. operationsbedingte Probleme, die eine veränderte Narkoseführung bedingten) dafür gefunden werden.

Als mögliche Ursache könnte im Rahmen des gewählten Studiendesigns die wechselnden Anästhesisten in Betracht gezogen werden. Diese Tatsache führte unter Umständen dazu, dass die Kollegen nicht optimal in das Studienprotokoll eingearbeitet waren (z. B. kurzfristiger Wechsel der Anästhesisten durch Krankheit) und dadurch unbewusst ihre interindividuelle Narkoseführung einfließen ließen. Als weiterer wichtiger Punkt sei erwähnt, dass der Bispektrale Index bis heute keinen maßgeblichen Einzug in den klinischen Alltag erfahren hat und die Narkoseführung anhand des Bispektralen Index für den unerfahrenen Anästhesisten eher schwierig ist, so dass sich die Kollegen eher an den klassischen Überwachungsparametern orientierten. Um den Einfluss der oben genannten Faktoren so gering wie möglich zu halten, wäre es für eine weitere

Untersuchung sinnvoll, einen Anästhesisten einzusetzen, der sicher im Umgang mit dem Bispektralen Index ist.

Einschränkend für die Narkosesteuerung anhand des Bispektralen Index sollte erwähnt werden, dass es bis heute wenige Untersuchungen darüber gibt, ob der zu einem bestimmten Zeitpunkt gemessene BIS-Wert für alle Anästhetika uneingeschränkt gleich ist und die Patienten somit zum Zeitpunkt des Narkoseendes dieselbe Narkosetiefe hatten. In der Arbeit von *J. Vogt* [139] konnte eine Tendenz gezeigt werden, dass davon auszugehen ist, dass der gemessene BIS-Wert auf alle Narkoseformen übertragen werden kann. Abschließend sind aber weitere Untersuchungen notwendig, um diese Tendenz zu stützen.

Weiterhin sollte kritisch angemerkt werden, dass bei der Durchführung der psychomotorischen Tests ein Lerneffekt nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Da es sich bei dem Postboxtest um einen Test handelt, bei dem die Patienten immer dieselben Figuren in die immergleich angeordneten Öffnungen sortieren, ist der Lerneffekt hier schneller zu erwarten als beim Attention-Test. Zur Feststellung, ob tatsächlich ein Lerneffekt vorliegt, hätte das Ergebnis mit dem Ergebnis eines Kontrollkollektivs verglichen werden müssen.

Nach Eintreffen der Patienten im Aufwachraum, erfolgte die medizinische Betreuung der Patienten durch den dort diensthabenden Arzt. Im Rahmen der verabreichten analgetischen Therapie wurde bei den Patienten kein NAS-Wert (Numerische Analoge Skala) für die Schmerzintensität erhoben. Dadurch ist die Objektivierung und Vergleichbarkeit der analgetischen Therapie innerhalb der Gruppen nicht eindeutig. Es ist vorstellbar, dass die Patienten z. B. im Rahmen eines Blutdruckanstiegs, als indirektes Zeichen eines Schmerzes, eine analgetische Therapie erhielten, obwohl ein tatsächlicher Schmerz bzw. eine Schmerzzunahme nicht vorlag.