

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Anästhesiologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Georgieff

**Quantifizierung des Remifentanilverbrauchs mit
und ohne Lachgas bei intravenöser Anästhesie**

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der
Universität Ulm

Vorgelegt von Christoph Bernard aus Sankt Wendel

2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: PD Dr. Stefan Schraag

2. Berichterstatter: PD Dr. Mark Bischoff

Tag der Promotion: 15. Februar 2008

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1 Grundlagen	1
1.2 Narkosetiefenmessung	3
1.3 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	4
2. Material und Methodik	
2.1 Bispectraler Index	5
2.2 Target Controlled Infusion	8
2.2.1 Diprifusor – Pumpe	8
2.3 Studienmedikamente	10
2.3.1 Remifentanyl	10
2.3.2 Propofol	10
2.4 Studienprotokoll	11
2.4.1 Patientenkollektiv	11
2.4.2 Ein- und Ausschlusskriterien	11
2.4.3 Versuchsablauf	11
2.4.4 Dokumentation	14
2.5 Beeinflussung des Bispectralen Index durch Remifentanylkonzentrationsänderung	15
2.6 Schmerzmittelverbrauch und Schmerzstatus	16
2.6.1 Schmerzstatus	16
2.6.2 Schmerzmittelverbrauch	17
2.6.3 Messung der Patientenzufriedenheit	17
2.7 Auswertung	18
2.7.1 Statistik	18
3. Ergebnisse	
3.1 Patientenkollektiv	19
3.2 Intraoperative Medikamentendosis und Gesamtverbrauch	20

3.3	Einschlafverhalten	25
3.4	Intraoperativer Verlauf	26
3.4.1	Konzentrationsunterschiede	26
3.4.2	Häufigkeit der Konzentrationsänderung	28
3.5	Aufwachverhalten	29
3.6	Beeinflussung des Bispectralen Index durch Remifentanilkonzentrationsänderung	31
3.7	Schmerzmittelverbrauch und Schmerzstatus	33
3.7.1	Akute Opioidtoleranz	34
3.8	Messung der Patientenzufriedenheit	35
4.	Diskussion	
4.1	Voraussetzungen	36
4.2	Intraoperative Remifentanildosierung und –verbrauch	38
4.3	Häufigkeit der Konzentrationsänderung	40
4.4	Beeinflussung des Bispectralen Index durch Remifentanil	41
4.5	Remifentanil und akute Opioidtoleranz	43
4.6	Postoperatives Wohlbefinden	
4.6.1	Auftreten von PONV	44
4.6.2	Qualität der Erholung	44
5.	Zusammenfassung	45
6.	Literaturverzeichnis	47
7.1	Anhang I, Erhebungsbögen	54
7.2	Anhang II, Tabellen	58
8.	Danksagung	60

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispectraler - Index
BMI	Body mass index (kgKG/m*m)
C _{p50}	Blutkonzentration, bei welcher 50 Prozent der Patienten eine ausreichende Analgesie haben
C _{effect}	Wirkortkonzentration
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
contextsensitive Halb - wertszeit	Zeitspanne, in welcher die Plasmakonzentration eines Wirkstoffes nach Dauerinfusion um 50 Prozent abnimmt
C _{target}	Ziel - Konzentration am Wirkort
d.h.	das heißt
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii – und andere
etCO ₂	endexpiratorisches Kohlenstoffdioxid [mmHG]
g	Gramm
GABA	gamma - Aminobuttersäure
h	hora
kilo	tausend
K _{e0}	Wirkortkonstante
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LOC	loss of consciousness = Bewußtseinsverlust
MAC - Wert	minimale alveolare Konzentration, bei der 50 Prozent nicht auf einen chirurgischen Stimulus reagieren
MAK	maximale Arbeitsplatzkonzentration
max.	maximal
mg	Milligramm
min	Minute
min.	minimal
ml	Milliliter

mm	Millimeter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
N ₂ O	Lachgas
ng	Nanogramm
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
p	statistische Irrtumswahrscheinlichkeit
ppm	parts per million = 10 ⁻⁶
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting - postoperative Übelkeit und Erbrechen
QoR	Quality of Recovery – Qualität der Erholung
QoRS	Quality of Recovery – Score
R	Pearson'scher Korrelationskoeffizient
s.	siehe
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SaO ₂	Sauerstoffsättigung [%]
supp.	Suppositorium
TCI	target controlled infusion
VAS	Visuelle Analoge Schmerzskala
z.B.	zum Beispiel
α	alpha
μg	Mikrogramm
Δ	Delta

1. Einleitung

1.1 Grundlagen

Eine wesentliche Säule der Allgemeinanästhesie bildet die analgetische Komponente. Hierfür werden im Allgemeinen Opiate und Lachgas verwendet.

Seit Ende 1997 ist das ultrakurz wirksame Opioidanalgetikum Remifentanyl in die klinische Praxis eingeführt. Die Besonderheit dieser Substanz im Vergleich zu allen anderen bisher verwendeten Opioiden liegt in seiner einzigartigen Pharmakokinetik:

Remifentanyl zeichnet sich durch eine schnelle Anflutung bei kleinem Verteilungsvolumen [57] und einen raschen Abbau durch unspezifische Plasma- und Gewebsesterasen aus [8, 12, 49]. Bereits drei bis fünf Minuten nach Beenden der Remifentanylzufuhr fällt die Plasmakonzentration, unabhängig von der Anwendungsdauer, um die Hälfte ab [12, 13, 14]. Dieses für Opiode einzigartige pharmakokinetische Profil lässt Remifentanyl zu einem hervorragend steuerbarem Analgetikum werden, das eine Anpassung an den jeweiligen intraoperativen Schmerzmittelbedarf innerhalb kürzester Zeit ermöglicht. Gleichzeitig kann bereits wenige Minuten nach Operationsende von einem Abklingen der opiattypischen Nebenwirkungen, insbesondere der Einschränkung der spontanen Atemtätigkeit, ausgegangen werden.

Aufgrund seiner sehr guten Steuerbarkeit und einer hohen analgetischen Potenz hat sich Remifentanyl in der Anästhesie etabliert und ersetzt zunehmend Lachgas als intraoperatives Analgetikum.

Lachgas wurde vor über 230 Jahren von Joseph Priestly entdeckt und vor 130 Jahren erfolgte die missglückte öffentliche Einführung als Anästhetikum 1867 durch den Zahnarzt Horrace Wells [25]. Im Laufe der Zeit hat sich Lachgas als nahezu selbstverständlich gebrauchtes Trägergas und Analgetikum für eine Allgemeinanästhesie etabliert.

Allerdings gibt es viele Kontraindikation und Nebenwirkungen, die den Einsatz von Lachgas begrenzen und nahezu verbieten: als anerkannte Kontraindikation gelten eine Ileussympomatik, ein Pneumencephalon, ein Pneumothorax sowie Eingriffe am Mittelohr mit Tympanoplastik und Eingriffe bei erhöhtem intrakraniellen Druck [25, 27, 47]. Auch bei langjähriger Linksherzinsuffizienz sowie bei bekannter pulmonaler Hypertonie mit Rechtsherzbelastung sollte auf den Einsatz von Lachgas verzichtet werden [27].

Bei chronischem Vitamin B12 - Mangel oxidiert Lachgas irreversibel Cobalamin, das als Coenzym des Vitamin B12 fungiert, und verstärkt somit den Vitamin B12 - Mangel. Dadurch kann es durch Demyelinisierung der Nervenscheiden zur funikulären Myelose [54] sowie zur Knochenmarkdepression bis hin zur aplastischen Anämie, Thrombo- und Granulozytopenie kommen [54].

Obwohl Metaanalysen der Publikationen zu diesem Thema keine eindeutige Aussage erlauben, gilt Lachgas als einer der Faktoren, die das Auftreten postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) begünstigen. Deshalb soll bei anamnestischem Hinweis auf schwere postoperative Übelkeit mit Erbrechen der Einsatz von Lachgas vermieden werden [3, 9, 55].

Es bleibt weiterhin umstritten, ob die chronische Exposition mit subanästhetischen Lachgaskonzentrationen eine Gefahr für das OP- Personal darstellt; in Tierversuchen wurden jedoch embryotoxische und teratogene Effekte nachgewiesen [25].

Epidemiologische Untersuchungen zeigen ein erhöhtes Risiko von Fertilitätsstörungen und Spontanaborten bei chronisch Exponierten [25]. Somit dürfen Schwangere nicht an einem anästhesiologischen Arbeitsplatz mit Lachgas arbeiten.

Lachgas unterliegt weiterhin - entsprechend den einschlägigen Verordnungen - zu den Gefahrenstoffen, für die Grenzwerte der maximalen Arbeitsplatzkonzentration (MAK) definiert sind: Die MAK in Deutschland beträgt 100 ppm, einige Bundesländer haben den Grenzwert auf 50 ppm festgelegt [25].

Lachgas ist auch ökologisch keinesfalls als inert anzusehen, trägt es doch zum Treibhauseffekt und zur Ozondestruktion bei. Obgleich die durch den Bereich der Anästhesie abgegebene Gasmenge auf nur etwa ein Prozent der gesamten Lachgasemission geschätzt wird [42] – die im Wesentlichen auf bakteriellem Nitratabbau beruht – besteht das Hauptproblem nicht nur in der absoluten Emissionsmenge, sondern auch in der extrem langen Halbwertszeit von etwa 150 Jahren [42].

Aufgrund der vielfachen Kontraindikationen und Gefahren für die Anwendung von Lachgas wird im klinischen Alltag zunehmend auf den Einsatz von Lachgas verzichtet und es durch Remifentanyl ersetzt. Allerdings ist bisher nicht bekannt, wie sich der Verzicht von Lachgas auf die intraoperativ benötigte Opioidmenge auswirkt.

Sicherlich werden sich viele Anästhesisten, die den Umgang mit Lachgas während der Allgemeinanästhesie gewöhnt sind, fragen, ob ohne Lachgas nicht deutlich mehr an Opioid verwendet werden muss, um eine gleich gute Analgesie zu erzeugen.

In dieser Arbeit soll untersucht und quantifiziert werden, ob der Verzicht auf eine intraoperative Lachgaszufuhr die für eine adäquate Narkose erforderliche Remifentanil - menge beeinflusst.

Dazu werden in der vorliegenden Arbeit zwei Narkoseregime, in denen Remifentanil als analgetische und Propofol als hypnotische Komponente verwendet werden, mit und ohne Lachgas verglichen.

Während Lachgas dem Patienten inhalativ zugeführt wird, muss Remifentanil entweder als Bolus oder Dauerinfusion appliziert werden.

Seit einiger Zeit etablierte sich die Target Controlled Infusion Technik (im Folgenden TCI genannt) zunehmend als Applikationsstandard:

Das TCI – Konzept wird durch die Technik der kontinuierlichen Konzentrationskontrolle im Plasma sowie im Wirkortkompartiment (z.B. Gehirn) eines zu infundierenden Medikamentes beschrieben: Eine gewünschte Wirkortkonzentration wird vorgegeben und ein Mikroprozessor steuert die Infusionsrate einer Spritzenpumpe so, dass die gewünschte Zielkonzentration (im Folgenden C_{target} genannt) so schnell wie möglich erreicht und aufrechterhalten wird. Durch Anpassen der Wirkortkonzentration kann so sehr schnell eine Änderung der Narkosetiefe erreicht werden. Dies erfolgt auf der Basis von pharmakokinetischen Eigenschaften, wie Verteilung und Elimination.

1.2 Narkosetiefenmessung

Zum Vergleich zweier Narkoseregime ist eine möglichst objektive Beurteilung der Narkosetiefe erforderlich. Neben dem subjektiven Abschätzen der Vitalparameter wie Herzfrequenz und Blutdruck durch den Anästhesisten kann die Narkosetiefe objektiv anhand des Elektroenzephalogramms beurteilt werden. Zur Interpretation der Hirnströme existieren inzwischen eine Reihe kommerzieller Verfahren.

Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft lässt sich die Narkosetiefe sehr gut mit dem Bispectralen Index (im Folgenden BIS genannt), einer dimensionslosen Zahl, quantifizieren. Untersuchungen zeigen, dass der Einsatz dieser Geräte bei der Applikation von inhalativen oder intravenösen Anästhetika eine sichere Bewusstseinsausschaltung von Patienten gewährleistet [17, 32, 44, 53].

Inwieweit Opioide per se den Bispectralen Index beeinflussen, wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert [16, 23, 29, 30, 32].

1.3 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

In dieser Arbeit werden zwei intravenöse Narkoseregime, in denen Remifentanyl als analgetische und Propofol als hypnotische Komponente verwendet werden, mit und ohne Lachgas verglichen. Hierbei werden Propofol und Remifentanyl mittels TCI – Technik appliziert und die Narkosetiefe durch den Bispectralen Index überwacht. Somit soll untersucht und quantifiziert werden, ob ohne Lachgasapplikation eine signifikant höhere Remifentanylmenge für eine vergleichbare Narkosetiefe erforderlich ist.

Zusätzlich soll untersucht werden, ob durch eine alleinige Konzentrationsänderung des Remifentanils die Narkosetiefe – angezeigt durch den Bispectralen Index - verändert werden kann. In der Annahme, dass durch Lachgasverzicht der intraoperative Remifentanyl-verbrauch zunehme, wird von einigen Autoren hierfür eine akute Toleranzentwicklung gegenüber Opioiden, die sogenannte Akute Opioidtoleranz, postuliert. Diese ist assoziiert mit hohen intraoperativen Opioiddosen und manifestiert sich zum einen in einem höheren postoperativen Schmerzmittelverbrauch 24 Stunden nach Narkoseende [22] und zum anderen in einem gesteigerten postoperativen Schmerzempfinden [22]. Deshalb wird in der vorliegenden Untersuchung zum einen der postoperative Schmerzmittelverbrauch bis 24 Stunden nach Narkoseende quantifiziert. Zum anderen soll das Schmerzempfinden der Studienteilnehmer beider Gruppen 30 Minuten und 24 Stunden nach Narkoseende anhand der Visuellen Analogen Schmerzskala verglichen werden.

Da zur Zeit nicht gesichert ist, inwieweit Lachgas das Entstehen von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (im Folgenden PONV genannt) beeinflusst (s.o.), soll die Inzidenz von PONV in beiden Gruppen im Zeitraum von 24 Stunden postoperativ mit untersucht werden.

Abschließend soll beurteilt werden, ob durch generellen Lachgasverzicht nach 24 Stunden die postoperative Gesamtbefindlichkeit des Patienten, gemessen mit dem Quality of Recovery – Score (im Folgenden QoRS genannt) [41], beeinflusst werden kann.

2. Material und Methodik

2.1 Bispectraler Index

Ziel der Studie ist es, den Opioidverbrauch zweier Narkoseregime miteinander zu vergleichen. Hierfür ist eine möglichst objektive Messung der Narkosetiefe erforderlich.

Dazu können sogenannte objektive Narkosetiefemessgeräte herangezogen werden.

In dieser Studie werden alle Patienten mit Hilfe eines Narkosetiefemessgerätes, des BIS – Monitors™ (Firma Aspect Medical System Inc., Natick, MA, USA), überwacht. Hierbei kommen der BIS A-1000™ Monitor sowie der BIS A-2000™ Monitor zum Einsatz, welche den gleichen Algorithmus verwenden und somit vergleichbare Ergebnisse garantieren.



Abbildung 1: BIS – Monitor A-2000™, Aspect Medical System Inc., Natick, MA, USA

Der in dieser Studie verwandte kommerziell erhältliche BIS – Monitor A – 2000™ wird über eine Dreipunktelektrode mit dem Patienten verbunden und gibt die Narkosetiefe in Form einer absoluten Zahl wieder. (BIS = Bispectraler Index)

Der Bispectrale Index ist ein empirisch, statistisch berechneter Messwert, der als absolute Zahl zwischen 0 und 100 variiert und als Maß für die kortikale Suppression durch Anästhetika gilt. Er wird aus verschiedenen Parametern ermittelt: Zunächst wird ein EEG abgeleitet. Das EEG – Signal wird über einen vier Sekunden dauernden Zeitraum aufgezeichnet und kann dann durch die sogenannte Fourier - Transformation [44] in

einzelne, zeitunabhängige Spektren zerlegt werden. Mehrere Spektren werden dann auf harmonische Anteile unter Einbeziehung von Frequenz, Phase und Amplitudenstärke miteinander verglichen (sogenanntes bioherence - Muster) [45]. Dies wird durch die Bispectrale Analyse zu einem Parameter verrechnet. Dabei erlaubt die Bispectrale Analyse die Untersuchung von Phänomenen nicht linearen Charakters (z.B. surf beats, wave breaking) im EEG – Signal [30].

Der so errechnete Parameter wird in einem proprietären geheimen Algorithmus mit weiteren Subparametern wie Burst suppression ratio, Spektrale Eckfrequenz 95, medianer Frequenzpower und mittlerer Amplitudenstärke verschiedenen klinischen Endpunkten zugeordnet. Mit Hilfe umfangreicher Datenbanken aus prospektiven Studien werden die Parameter statistisch gewichtet und können so zu einem absoluten Wert ausgegeben werden [30, 44]. Die Analyse des EEG erfolgt also in Echtzeit für einen wenige Sekunden zurückliegenden Zeitabschnitt. Akute Reaktionen (z.B. inadäquate Narkosetiefe) werden somit um circa 15 bis 30 Sekunden verzögert ausgegeben.

Das kommerzielle BIS - Verfahren ist inzwischen in mehreren Untersuchungen zur Überwachung der Narkosetiefe hinreichend gut validiert worden [10, 23, 29, 44, 45, 50].

Abbildung 2 (Narkosestadien) zeigt die Narkosestadien sowie die dazugehörigen BIS – Werte:

BIS Range Guidelines		
BIS	100	Awake
		Light / Moderate Sedation
	70	Deep Sedation Low probability of explicit recall
	60	General Anesthesia Low probability of consciousness
	40	Deep Hypnotic State
	0	Flat Line EEG

Abbildung 2: Narkosestadien

Modifiziert nach BIS Manual, Aspect Medical System Inc., Natick, MA, USA, 1999. Die Abbildung zeigt die verschiedenen Stadien der Narkosetiefe und die zugehörigen BIS – Werte auf. (BIS = Bispectraler Index, EEG = Elektroenzephalogramm)

Zur Ableitung des EEG mit den BIS Monitoren kommen die selbstklebenden Elektroden BIS – Sensor™ der Firma Aspect Medical System Inc. (Natick, MA, USA) zum Einsatz (s. Abbildung 3). Nach Entfettung der Haut mittels 70% Alkohol werden die Elektroden aufgeklebt, um eine niedrige Impedanz (Impedanz ≤ 4 kiloOhm) und damit eine gute Signalübertragung zu gewährleisten. Die Elektrodenplatzierung ist folgendermaßen: Markierung des Sensors 1 auf der Stirnmitte, circa 3 cm oberhalb des Nasenbeines. Die Markierung Nummer 3 wird unterhalb der Schläfenregion, in der Mitte zwischen Auge und Haaransatz, aufgeklebt.



Abbildung 3: Elektrode BIS - Sensor™, Aspect Medical System Inc., Natick, MA, USA

Die dargestellte BIS – Elektrode ist eine der ersten kommerziell erhältlichen selbstklebenden BIS – Elektroden. (BIS = Bispectraler Index)

Alle Elektroden werden jeweils für circa fünf Sekunden fest angedrückt, um einen engen Haut- Elektroden - Kontakt zu sichern.

Nach Start des BIS – Monitors™ führt dieser einen Selbsttest sowie einen Elektrodenimpedanztest durch. Nur bei einer Impedanz ≤ 4 kiloOhm wird mit der Messung begonnen.

2.2 Target Controlled Infusion

In dieser Studie werden alle Medikamente bis auf Lachgas intravenös verabreicht.

Zur Klärung der Fragestellung ist es wichtig, jederzeit die Konzentrationen im Plasma und am Wirkort der intravenös verabreichten Medikamente zu kennen. Aus diesem Grund werden das Hypnotikum Propofol [Handelsname: Disoprivan®] und das Opioid Remifentanyl [Handelsname: Ultiva®] kontinuierlich mittels Target Controlled Infusion Technik zugeführt.

Die Target Controlled Infusion Technik (im Folgenden TCI genannt) beschreibt die Technik der kontinuierlichen Konzentrationskontrolle im Plasma sowie im Wirkortkompartiment (z.B. Gehirn) eines zu infundierenden Medikamentes.

Eine gewünschte Wirkortkonzentration wird vorgegeben und ein Mikroprozessor steuert die Infusionsrate einer Spritzenpumpe so, dass die gewünschte Wirkortkonzentration (im Folgenden C_{target} genannt) so schnell wie möglich erreicht und dann aufrechterhalten wird. Die Software des Mikroprozessors beinhaltet das spezielle pharmakokinetische Modell sowie spezifische Parameter des zu infundierenden Wirkstoffes. Daraus errechnet der Prozessor zunächst einen Anfangsbolus (loading dose) und dann fortwährend diejenige Infusionsrate, welche zur Aufrechterhaltung der errechneten Wirkortkonzentration (im Folgenden C_{effect} genannt) notwendig ist. Das pharmakokinetische Modell bezieht in die Berechnung die ständigen Umverteilungs- und Eliminierungsvorgänge mit ein.

2.2.1 Diprifusor – Pumpe

Als erstes kommerzielles Modell dieser TCI – Technik wurde im April 1997 der Diprifusor™ eingeführt. Hierbei handelt es sich um eine Graseby™ 3500 Spritzenpumpe [SIMS Graseby Limited, Watford, Herts, UK], welche das Diprifusor™ Modul [AstraZeneca, Uk Ltd, Macclesfield, England] enthält (s. Abbildung 4). Die verwandten pharmakokinetischen Grundparameter stammen von Gepts et al. [18] und werden nach Marsh et al. [36] modifiziert.

Die Pumpe wird mit einer Disoprivan® Fertigspritze bestückt [Disoprivan® PFS 1%, AstraZeneca Uk Ltd, Macclesfield, England]. Ein Sensor erkennt diese Fertigspritzen

automatisch. Danach werden Gewicht und Alter des Patienten sowie die $C_{\text{target Propofol}}$ eingegeben. Über Softkeytasten kann jederzeit die $C_{\text{effect Propofol}}$ (in $[\mu\text{g/ml}]$) und der Gesamtverbrauch des Propofols (in $[\text{mg}]$ und $[\text{ml}]$) ausgelesen werden.



Abbildung 4: Graseby™ 3500 Spritzenpumpe mit Diprifusor™ - Modul und Fertigspritze Disoprivan® PFS 1%. Die Spritzenpumpe ist das erste kommerziell erhältliche Modell, in welchem die Kinetik von Marsh et al. [36] verwandt wird. Zusätzlich zu sehen ist die dazu erhältliche Fertigspritze mit Propofol 1% (Handelsname: Disoprivan®), die anhand eines Sensors eindeutig identifiziert wird und so Konzentrationsverwechslungen wie auch unsachgemäßen Wiedergebrauch verhindert.

Auch Remifentanyl wird über eine Spritzenpumpe zugeführt. Hierbei handelt es sich um eine Graseby™ 3500 [SIMS Graseby Limited, Watford, Herts, UK] Spritzenpumpe, in welcher ein Steuerungsprozessor implementiert ist. Dieser arbeitet mit dem pharmakokinetischen Modell nach Minto [40]. Auch diese Pumpe gibt über Softkeytasten die $C_{\text{effect Remifentanyl}}$ (in $[\text{ng/ml}]$) und den Remifentanylgesamtverbrauch (in $[\text{mg}]$ und $[\text{ml}]$) aus.

2.3 Studienmedikamente

2.3.1 Remifentanyl

Als Analgetikum wird bei allen Patienten das Opioid Remifentanyl (Ultiva™, GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien, Österreich) eingesetzt. Es wirkt annähernd gleich stark analgetisch wie Fentanyl [34].

Die Besonderheit von Remifentanyl unter den Opioiden wird durch seinen einzigartigen Abbaumechanismus bestimmt: aufgrund einer labilen Methyl – Propanot - Ester - Bindung wird es durch unspezifische Esterasen abgebaut und vorwiegend renal eliminiert [57]. Neben diesen besonderen Abbaueigenschaften zeichnet sich Remifentanyl durch eine einzigartige Pharmakokinetik aus: eine rasche Anflutungszeit – bedingt durch ein geringes Verteilungsvolumen - sowie eine schnelle Äquilibrationszeit (1,33 min bis 1,41) [12, 13, 57].

Durch oben genannte Hydrolyse spielt die rasche Rückverteilung nur eine untergeordnete Rolle [46] und Remifentanyl kumuliert auch bei einer länger dauernden Infusion nicht. Dies wird durch seine extrem kurze kontextsensitive Halbwertszeit verdeutlicht: als kontextsensitive Halbwertszeit ist die Zeitspanne definiert, in welcher die Plasmakonzentration eines Wirkstoffes nach Dauerinfusion um 50 Prozent abnimmt [28]: im Fall des Remifentanyl liegt sie bei 2,45 bis 3,6 Minuten [13, 19, 31].

2.3.2 Propofol

Als Hypnotikum kommt bei allen Patienten Propofol (Disoprivan® PFS 1%) zum Einsatz. Propofol wirkt über GABA - Rezeptoren sowie auch unspezifisch hemmend im Bereich der Membranphospholipide und vermittelt so die Hypnose [51].

Die Pharmakokinetik des Propofols kann durch ein Dreikompartiment – Model beschrieben werden [51, 52]. Auffallend ist die kurze Äquilibrationshalbwertszeit von Propofol ($k_{eO} = 2,9 \pm 2,2$ min) [36]. Aufgrund dieser extrem kurzen Äquilibrationshalbwertszeit und der Tatsache einer geringen Kumulation [52] eignet sich Propofol sehr gut zur target kontrollierten Anästhesie.

2.4 Studienprotokoll

2.4.1 Patientenkollektiv

An der Studie nehmen 59 Patienten, davon 42 männliche und 17 weibliche, teil. Davon werden 53 Patienten an den Extremitäten und sechs Patienten im Nasen – und Nebenhöhlenbereich operiert.

2.4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In dieser Studie werden Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren eingeschlossen, die am OP – Tag ein ASA – Risikostadium I - III aufweisen.

Als Ausschlusskriterien gelten chronischer Analgetikaabusus, Suchterkrankungen, bekannte Ventilationsstörungen, zentrale und/oder periphere Nervenschäden sowie unzureichende fehlende deutsche Sprachkenntnisse oder geistige Retardierung. Zudem ergeben sich folgende Ausschlusskriterien durch die Verwendung der Larynxmaske: OP-Dauer größer drei Stunden, Refluxkrankheit, präoperatives Erbrechen und Adipositas permagna (BMI ≥ 34).

2.4.3 Versuchsablauf

Die Studienteilnehmer werden am Tag vor der Operation über Vorgehen, Risiken und Ziele der Studie, entsprechend dem von der Ethikkommission der Universität Ulm genehmigten Studienprotokoll, aufgeklärt. Das schriftliche Einverständnis zur Studienteilnahme sowie zur Verwendung der erhobenen Daten liegt bei allen Patienten vor.

Alle Patienten erhalten am Vorabend sowie am Morgen des OP Tages jeweils 20 mg Dikaliumclorazepat (Tranxilium® tabs) per oral als Prämedikation.

Vor Beginn der Narkoseeinleitung werden die Patienten entsprechend eines Randomisierungsplanes zwei Behandlungsgruppen zugeteilt: die erste Behandlungsgruppe

wird mit dem Lachgas – Remifentanyl– Propofol - Regime (im Folgenden Lachgasgruppe genannt) anästhesiert, während die zweite Behandlungsgruppe nach dem Remifentanyl – Propofol – Regime (im Folgenden TIVA (= Totale intravenöse Anästhesie) – Gruppe genannt) narkotisiert wird (s.u.).

Neben der üblichen Standardüberwachung (Drei-Punkt-Elektrokardiogramm, nicht invasive Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie) erhalten alle Patienten einen intravenösen Zugang (Dauerverweilkanüle Venflon™, 1,2-1,7 mm) sowie eine Ringer-Lactat-Lösung zur Aufrechterhaltung eines gleichmäßigen Medikamentenflusses.

Daneben werden die BIS - Sensor - Elektroden gemäß Herstellerangaben auf die entfettete Stirn der Patienten geklebt, mit dem Aspect BIS - Monitor™ verbunden und die Narkose wie folgt eingeleitet:

Nach einer dreiminütigen Präoxygenierung mit 100 Prozent Sauerstoff wird die Remifentanyl – TCI mit einer C_{target} von 3.0 ng/ml gestartet. Sobald die C_{effect} Remifentanyl von 3.0 ng/ml erreicht ist, wird die Propofol –TCI mit einer C_{target} von 4.0 µg/ml gestartet und der Bewusstseinsverlust des Patienten abgewartet. Anschließend wird der Patient mit der Maske beatmet und nach Erreichen einer adäquaten Narkosetiefe - definiert über einen BIS - Wert unter 55 sowie Erlöschen der Schutzreflexe - eine Larynxmaske LMA Classic™ (LMA Deutschland GmbH, Bonn, Deutschland) der Größe vier oder fünf platziert. Bei den sechs Patienten mit HNO – Eingriffen wird von dem Versuchsablauf leicht abgewichen: sie werden mit 1,5-2 mg/kg KG Suxamethonium (Lysthenon®) relaxiert und dann endotracheal intubiert.

Nach erfolgter Platzierung der Larynxmaske bzw. endotrachealer Intubation wird die C_{target} des Propofol auf den Wert reduziert, der bei problemloser Larynxmaskenplatzierung/Intubation als C_{effect} abzulesen ist.

Die C_{target} Propofol soll nun zur weiteren Narkosesteuerung nicht mehr verändert werden (s.u.). Die eigentliche Narkosesteuerung erfolgt orientierend anhand der BIS - Werte (definierter Zielbereich für adäquate Narkosetiefe: 40 bis 55) nur durch Änderungen der C_{target} Remifentanyl: verlässt der BIS - Wert den Zielbereich von 40 bis 55, so wird die C_{target} Remifentanyl solange um jeweils 0,5 ng/ml verändert, bis der BIS - Wert wieder im Zielbereich liegt. Eine Erhöhung der C_{target} Remifentanyl sollte zum Abfall des BIS - Wertes, eine Verringerung der C_{target} Remifentanyl zum Anstieg des BIS – Wertes führen.

Gelingt dies innerhalb von fünf Minuten nicht, so wird zur Anpassung der Narkosetiefe die $C_{\text{target Propofol}}$ um je 0,1 $\mu\text{g/ml}$ verändert.

Intraoperativ behandlungsbedürftige kardiozirkulatorische Ereignisse wie Hypo- oder Hypertension und Brady- oder Tachykardie werden gemäß anästhesiologischen Grundprinzipien folgend therapiert: Zunächst Anpassung der Narkosetiefe und/oder Volumensubstitution (Kristalloide und/oder Kolloide). Bei Fortbestehen der kardiozirkulatorischen Ereignisse kommen bei Hypotension Akrinor® - Injektionslösung, bei Bradykardie Atropinsulfat (Atropin®), bei Hypertension Uradipil (Ebrantil®) und bei Tachykardie Esmolol (Breviblock®) zum Einsatz.

Bei allen Patienten erfolgt nach Sicherung des Atemweges eine druckkontrollierte Beatmung: Patienten der Lachgasgruppe erhalten ein Sauerstoff / Lachgasgemisch im Verhältnis 1:2, Patienten der TIVA – Gruppe ein Sauerstoff / Luftgemisch ebenfalls im Verhältnis 1:2.

Zur postoperativen Analgesie werden - etwaige Kontraindikationen beachtend - 100 mg Diclofenac supp. (Voltaren®) nach Einführen der Larynxmaske / Intubation sowie 30 mg/kgKG Metamizol (Novalgin®) als Kurzinfusion 15 Minuten vor Operationsende verabreicht.

Am Operationsende werden die TCI – Pumpen gestoppt und die Patienten beider Behandlungsgruppen mit 100% Sauerstoff beatmet. Nach Wiedererlangen des Bewusstseins und unter ausreichender Spontanatmung werden die Patienten anschließend im Aufwachraum bis zur Verlegung auf eine periphere Station überwacht. Bei Schmerzen erhalten die Patienten Piritramid (Dipidolor®) je drei bis fünf Milligramm titriert intravenös.

Auf der peripheren Station findet nach 24 Stunden eine Kontrollvisite statt.

2.4.4 Dokumentation

Folgende Grunddaten der Patienten werden erhoben: Name, Geburtsdatum, Alter (in Jahren), Geschlecht, Gewicht (kgKG) und Größe (cm) sowie Begleitmedikation.

Es werden zu den in Abbildung 5 (Messzeitpunkte -Versuchsablauf) vordefinierten Messzeitpunkten, intraoperativ alle 15 Minuten und davon unabhängig bei jeder Änderung einer $C_{\text{target}} \text{ Remifentanil} / C_{\text{target}} \text{ Propofol}$ oder unerwarteten Ereignissen folgende Hauptparameter dokumentiert:

Uhrzeit, BIS – Wert, C_{target} sowie C_{effect} von Propofol und Remifentanil (diese Werte können von den Spritzenpumpen abgelesen werden). Die Vitalparameter Herzfrequenz (HF [1/min]) und Blutdruck (systolisch /diastolisch [mmHG]), die Beatmungsparameter Sauerstoffsättigung (SaO_2 [%]) und endexpiratorisches Kohlendioxid (etCO_2 [mmHG]) als auch unerwartete Ereignisse oder zusätzliche Medikamentenapplikation werden ebenfalls aufgezeichnet (s. Anhang I Dokumentationsbogen, Seiten 1-2).

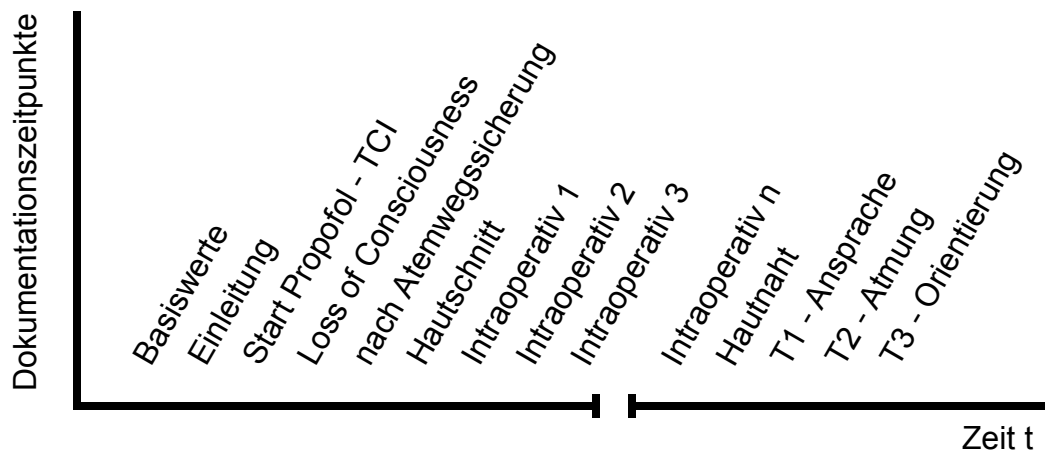


Abbildung 5: Messzeitpunkte –Versuchsablauf

Alle Dokumentationszeitpunkte sind hier in zur besseren Übersicht im zeitlichen Verlauf aufgetragen. („Start Propofol TCI“ = Start der Propofol – Spritzenpumpe, TCI = target controlled infusion)

Durch diesen Dokumentationsablauf ist gewährleistet, dass zu den verschiedenen Eckpunkten der Narkose die für diese Studie wichtigen Werte BIS und C_{target} sowie C_{effect} von Propofol und Remifentanil miteinander verglichen werden können.

Am Operationsende wird der Gesamtverbrauch von Remifentanyl und Propofol dokumentiert. Zur besseren Vergleichbarkeit wird die Medikamentendosis von Propofol auf das Körpergewicht [kgKG] und die Operationsdauer [h], die von Remifentanyl auf Körpergewicht [kgKG] und Operationsdauer [min] bezogen.

2.5 Beeinflussung des Bispectralen Index durch Remifentanyl - konzentrationsänderung

Zur Überprüfung der Hypothese, ob sich durch alleinige Veränderung der Remifentanylkonzentration der BIS-Wert verändert, werden bei allen Studienteilnehmern ab Randomnummer 30 folgende Beobachtungen eingeschlossen:

Sobald die Konzentration des Remifentanyls verändert wird, werden nach je drei und fünf Minuten jeweils die BIS – Werte und die dazugehörige $C_{\text{effect Remifentanyl}}$ dokumentiert.

Erwartet wird, dass durch eine Erhöhung der $C_{\text{effect Remifentanyl}}$ der BIS – Wert fällt und umgekehrt er durch eine Erniedrigung der $C_{\text{effect Remifentanyl}}$ steigt.

Um diese Annahme statistisch auswerten zu können werden jeweils nach drei und fünf Minuten die Differenzen (d.h. Wertepaare) ΔBIS und $\Delta C_{\text{effect Remifentanyl}}$ gebildet, wobei gilt:

$$\Delta \text{BIS}_n = \text{BIS}_{(\text{Ausgangszeitpunkt plus } n \text{ Minuten})} - \text{BIS}_{(\text{Ausgangszeitpunkt})};$$

$$\Delta C_{\text{effect Remifentanyl } n} = C_{\text{effect Remifentanyl } (\text{Ausgangszeitpunkt plus } n \text{ Minuten})} - C_{\text{effect Remifentanyl } (\text{Ausgangszeitpunkt})};$$

wobei $n = \{3; 5\}$

Die so erhaltenen Wertepaare (ΔBIS ; $\Delta C_{\text{effect Remifentanyl}}$) werden mittels der Pearson'schen Produkt - Moment - Korrelation für die Zeitpunkte drei und fünf Minuten ausgewertet.

2.6 Schmerzmittelverbrauch und Schmerzstatus

2.6.1 Schmerzstatus

Postoperativ wird im Aufwachraum das Schmerzempfinden der Patienten mit Hilfe der visuellen analogen Schmerzskala (im Folgenden VAS genannt) (s. Abbildung 6) 30 Minuten nach dem Messzeitpunkt „T3 – Orientierung“ semiquantitativ untersucht. Die VAS gibt das subjektive Schmerzempfinden des Patienten wieder: Dabei bedeutet ein VAS - Wert von 0 keine Schmerzen und ein VAS - Wert von 10 stärkste, nicht auszuhaltende Schmerzen.

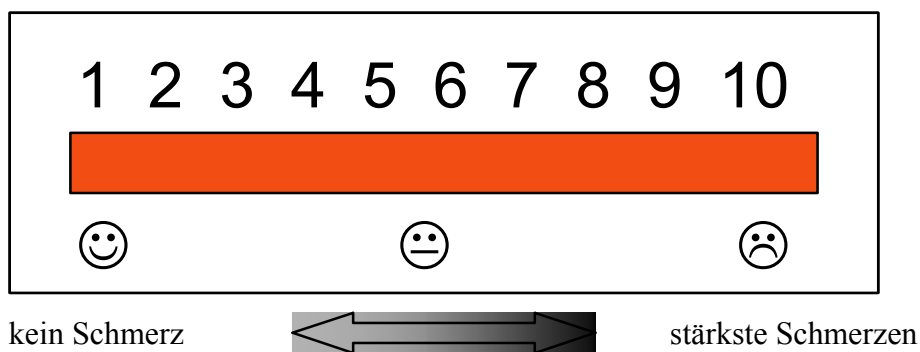


Abbildung 6: Vereinfachte schematische Darstellung der Visuellen Analogen Schmerzskala

Die Visuelle Analoge Schmerzskala ist eine einfache Hilfe bei der Einstufung der Schmerzstärke. Sie reicht vom Wert 0 (hier nicht abgebildet) = keine Schmerzen bis zum Wert 10 = stärkste Schmerzen.

2.6.2 Schmerzmittelverbrauch

Des Weiteren werden der Verbrauch der Analgetika Diclofenac (Voltaren®/[mg]), Metamizol (Novalgin®/[g]), Pethidin (Dolantin®/[mg]) und Piritramid (Dipidolor®/[mg]) sowie besondere Ereignisse im Aufwachraum aufgezeichnet. (s. Anhang I, Dokumentationsbogen Seite 3)

Der aufgezeichnete Schmerzmittelverbrauch bis 24 Stunden nach Narkoseende ist insoweit interessant, da hierüber eine mögliche akute Opioidtoleranz herausgelesen werden kann.

2.6.3 Messung der Patientenzufriedenheit

Im Rahmen einer Kontrollvisite nach 24 Stunden wird anhand eines objektivierbaren Score – Systems die Qualität der Erholung festgehalten. Durch den von Myles et al. [41] entwickelten und validierten Test zur Bestimmung der postoperativen Erholung („Quality of Recovery Score“ (im Folgenden QoRS genannt)) wird mittels neun Fragen ein Punktwert von 0 bis 18 berechnet. Der Gesamterholungsgrad verhält sich dann direkt proportional zum Punktwert, wobei QoRS = 0 eine schlechte Erholung und QoRS = 18 eine optimale Erholung kennzeichnet.

Tabelle 1 zeigt die neun Kenngrößen des Quality of Recovery - Scores, Anhang 4 den kompletten standardisierten Fragebogen.

Tabelle 1: Kenngrößen des Quality of Recovery - Scores

Aufgelistet sind hier die neun Zielkriterien, anhand welcher der Grad der Erholung bemessen werden kann.

Kenngrößen des Quality of Recovery - Scores
Allgemeines Wohlbefinden
Hilfe nötig
Verstehen von Anweisungen
Verrichten von Bedürfnissen ohne Hilfe
Beeinträchtigung der Atmung
Schwierigkeiten beim Wasserlassen
Kopf-/ Rücken- oder Muskelschmerzen
Übelkeit / Erbrechen
Starke Schmerzen

2.7 Auswertung

Aufgrund der allgemein hohen Variabilität klinischer Studien und dem Fehlen studienbezogener Daten soll keine Fallzahlberechnung durchgeführt werden, sondern eine Pilotstudie mit 30 Patienten pro Gruppe geplant und die Zielgrößen statistisch deskriptiv ausgewertet werden.

Alle erhobenen Daten werden zunächst schriftlich festgehalten und danach in der elektronischen Datenbank Microsoft Access 2002 (Version 10.2616.2625, Microsoft Corporation 1992-2001, USA) archiviert. Zur Auswertung der statistischen Daten werden Microsoft Excel 2002 (Version 10.2614.2625, Microsoft Corporation 1992-2001, USA) und Statistica 6 (StatSoft Inc., 1984-200, Tulsa, OK, USA) angewandt.

2.7.1 Statistik

Alle Ergebnisse der beiden Untersuchungsgruppen werden deskriptiv statistisch ausgewertet und im Median mit dem ersten und dem dritten Quartil angegeben.

Die Nachweise signifikanter Unterschiede zwischen der Lachgas- und der TIVA - Gruppe erfolgen nach Ausschluss der Normalverteilung durch den Wilcoxon – Rangsummentest. Hierbei wird ein Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ gewählt. Das Signifikanzniveau ist definiert als die Wahrscheinlichkeit, mit der die Alternativhypothese fälschlicherweise verworfen wird.

Lediglich um den Einfluss einer alleinigen Änderung des $C_{\text{target Remifentanil}}$ auf den BIS – Wert darzustellen, wird auf die Pearson'sche Produkt – Moment – Korrelation ausgewichen. Dabei wird der Korrelationskoeffizient r nach Pearson berechnet, welcher Werte zwischen -1 und + 1 annehmen kann: Ein starker Zusammenhang zweier Merkmale bedingt einen Wert nahe an +1 oder -1; eine schwache Korrelation ergibt sich bei Werten nahe 0.

Als Nullhypothese (H_0) dieser Studie mit der Zielgröße $C_{\text{effect Remifentanil}}$ ergibt sich:

Die benötigte mediane $C_{\text{effect Remifentanil}}$ erhöht sich durch den Verzicht auf Lachgas nicht.

Die daraus resultierende Alternativhypothese (H_1) lautet:

Durch den Verzicht auf Lachgas wird die benötigte mediane $C_{\text{effect Remifentanil}}$ erhöht.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In diese Studie sind 59 Patienten im Alter von 18 bis 64 Jahren eingeschlossen.

Die demographischen Daten sind Tabelle 2 zu entnehmen. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Gruppenverteilung. Somit sind beide Gruppen vergleichbar.

Tabelle 2: Demographische Daten

Aufgeführt sind die demographischen Grunddaten aller Studienteilnehmer beider Gruppen im Vergleich. Alle Angaben im Median (1./3. Quartil). (TIVA – Gruppe = Totale intravenöse Anästhesie – Gruppe, kgKG = Kilogramm Körpergewicht)

	Lachgasgruppe	TIVA – Gruppe
Anzahl gesamt [n]	30	29
weiblich	7	10
männlich	23	19
Alter [Jahren]	31,5 (24,5 / 38)	32 (25,7 / 44)
Gewicht [kgKG]	78 (70 / 83)	73 (64 / 82)
Größe [cm]	174 (169 / 182)	171 (168 / 175)
Body mass Index [kgKG/m*m]	24,8 (22,7 / 26,9)	24,9 (22,5 / 27,5)

Bei dem Patienten mit Randomnummer 37 (Lachgasgruppe) muss die Studie aufgrund eines Technikwechsels (Umintubation endotracheal bei nachfolgender Bauchlage) nach 75 minütigem intraoperativen Verlauf abgebrochen werden. Die bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Daten erhalten Einzug in die Berechnungen; danach wird der Patienten als Drop out gewertet. Je drei Patienten beider Gruppen werden im Nasennebenhöhlenbereich operiert. Alle weiteren unterziehen sich Eingriffen an den unteren Extremitäten. Eine genaue Aufschlüsselung über die Eingriffsarten gibt Tabelle 3 wieder. Aus ihr lässt sich ein annähernd gleiches Patientenklintel beider Untersuchungsgruppen ableiten.

Tabelle 3: Übersicht der operativen Eingriffe

Die Tabelle zeigt eine genaue Aufschlüsselung über die Art und die Anzahl der operativen Eingriffe nach Untersuchungsgruppen. (TIVA – Gruppe = Totale intravenöse Anästhesie – Gruppe)

Eingriffsart [Anzahl]	Lachgasgruppe	TIVA – Gruppe
Knie - Arthroskopien	21	21
Arthrodesen	2	1
Frakturen	1	3
Metallentfernungen	1	0
Sehennähte	2	1
Septorhinoplastiken	2	2
Nasennebenhöhlenoperationen	1	1

3.2 Intraoperative Medikamentendosis und Gesamtverbrauch

Zur besseren Vergleichbarkeit wird die Medikamentendosis von Propofol auf das Körpergewicht [kgKG] und die OP- Dauer [h], die von Remifentanyl auf Körpergewicht [kgKG] und OP- Dauer [min] bezogen. Alle folgenden Werte werden im Median (1.Quartil/3. Quartil) angegeben.

Die Propofoldosis liegt in der Lachgasgruppe bei 5,5 (5,1/6,5) mg/kg/h; in der TIVA – Gruppe beträgt sie 5,9 (5,1/6,3) mg/kg/h. Abbildung 7 zeigt den Box - Whisker – Plot der Propofoldosis. Die Propofoldosen beider Gruppen unterscheiden sich nicht voneinander.

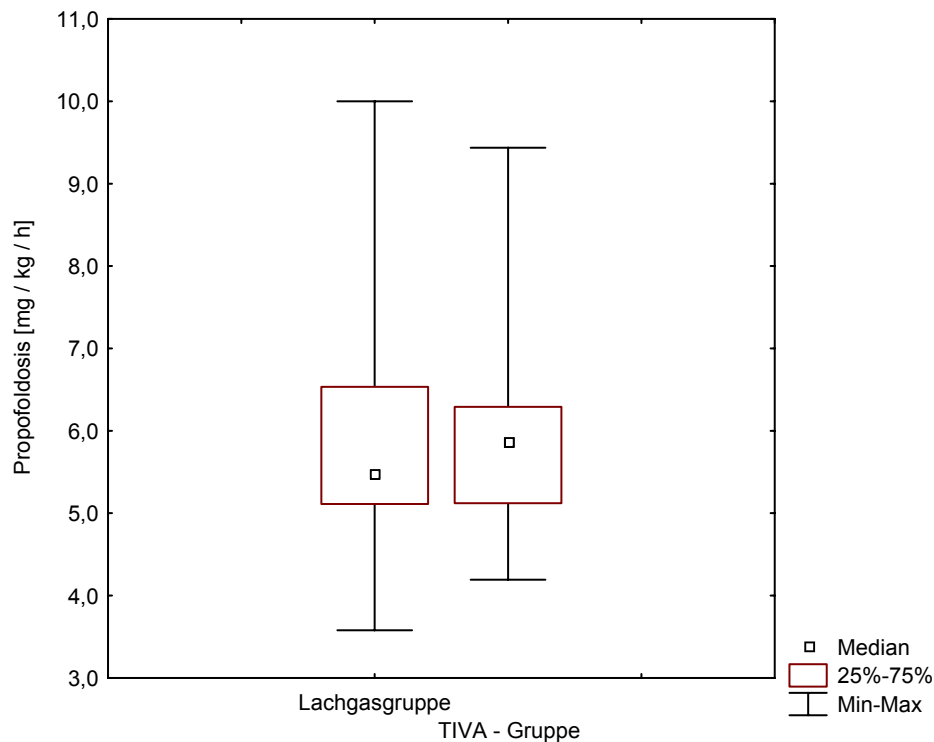


Abbildung 7: Box – Whisker – Plot der Propofoldosis

Es wird die Propofoldosis [mg/kg/h] beider Untersuchungsgruppen im Box – Plot aufgezeigt. Gekennzeichnet sind der Median, das 1. und 3. Quartil sowie die minimalen und maximalen Dosiswerte beider Studiengruppen. Dabei sind die Propofoldosen beider Studiengruppen annähernd gleich. (TIVA – Gruppe = Totale intravenöse Anästhesie – Gruppe)

Die Remifentanildosis beträgt in der Lachgasgruppe 0,14 (0,12/0,20) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und in der TIVA - Gruppe 0,17 (0,14/0,29) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Der Wilcoxon - Rangsummentest ist mit einem p - Niveau von $p < 0,03$ signifikant. Der Dosisanstieg in der TIVA-Gruppe beträgt 18 Prozent. Abbildung 8 zeigt den Box – Whisker – Plot der Remifentanildosis beider Untersuchungsgruppen.

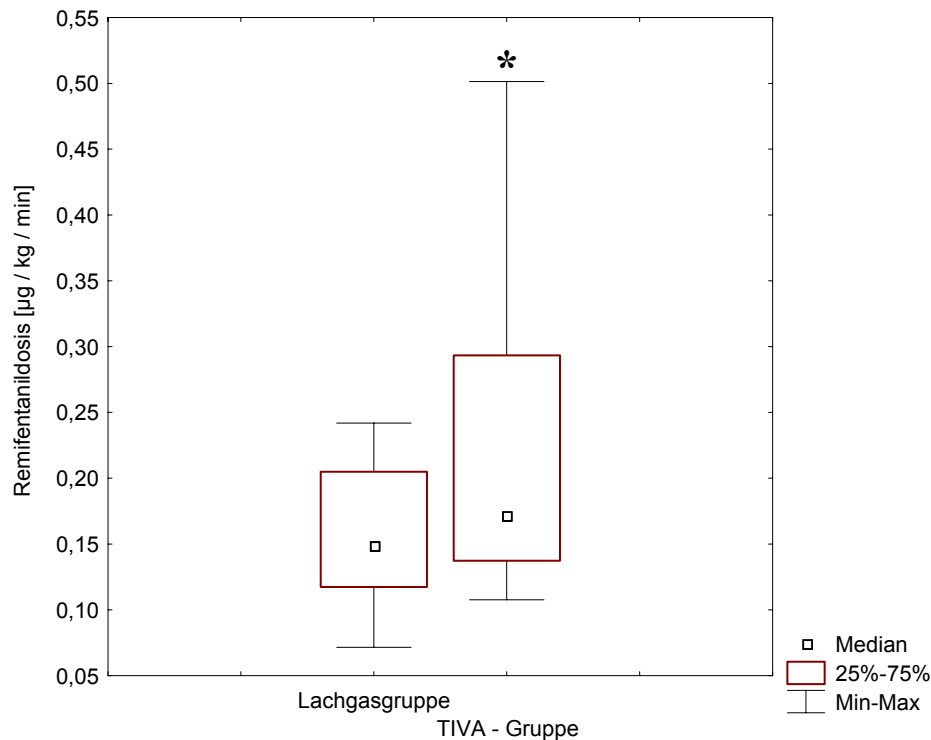


Abbildung 8: Box – Whisker – Plot Remifentanildosis

Es wird die Remifentanildosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] beider Untersuchungsgruppen im Box – Plot aufgezeigt. Gekennzeichnet sind der Median, das 1. und 3. Quartil sowie die minimalen und maximalen Dosiswerte beider Studiengruppen. Der Stern markiert den signifikanten Dosisunterschied. (TIVA – Gruppe = Totale intravenöse Anästhesie – Gruppe)

Aus Abbildung 8 wird ersichtlich, dass in der TIVA – Gruppe zum einen eine deutlich höhere Remifentanildosis benötigt wird und zum anderen eine viel größere interindividuelle Streubreite vorhanden ist.

Der stündliche Propofol - Gesamtverbrauch liegt bei 443 (383/543) mg/h in der Lachgasgruppe und 430 (340/483) mg/h in der TIVA – Gruppe. Zwischen den beiden Gruppen gibt es keinen signifikanten Unterschied.

Der stündliche Remifentanylverbrauch liegt in der Lachgasgruppe bei 0,68 (0,56/0,86) mg/h und in der TIVA – Gruppe bei 0,82 (0,64/1,05) mg/h. ($p < 0,01$). Somit ist der Gesamtverbrauch an Remifentanyl durch Lachgasverzicht um 17 Prozent angestiegen.

Abbildung 9 zeigt den Box – Whisker – Plot des stündlichen Remifentanylverbrauchs beider Untersuchungsgruppen.

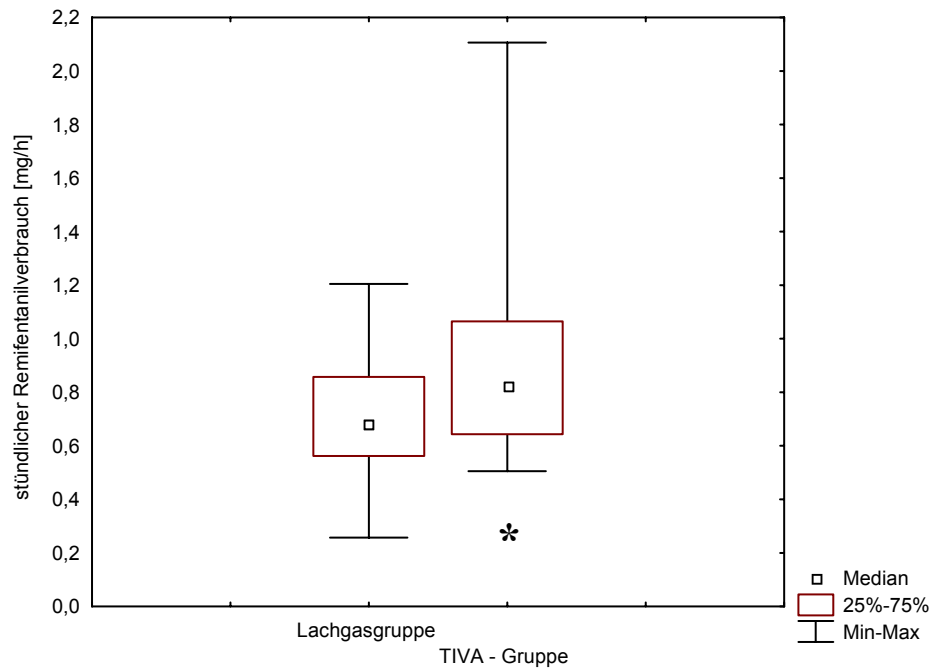


Abbildung 9: Box – Whisker – Plot des stündlichen Remifentanylverbrauchs

Es wird der stündliche Remifentanylverbrauch [mg/h] beider Untersuchungsgruppen im Box – Plot aufgezeigt. Gekennzeichnet sind der Median, das 1. und 3. Quartil sowie die minimalen und maximalen stündlichen Remifentanylverbrauchswerte beider Studiengruppen. Der Stern markiert den signifikanten Unterschied im Remifentanylverbrauch bezogen auf eine Stunde. (TIVA – Gruppe = Totale intravenöse Anästhesie – Gruppe)

Zur Veranschaulichung der Vergleichbarkeit beider Studiengruppen werden in den folgenden beiden Abbildungen zum einen der BIS – Wert (siehe Abbildung 10) und zum anderen die $C_{\text{effect Remifentanyl}}$ sowie die $C_{\text{effect Propofol}}$ (siehe Abbildung 11) der beiden Studiengruppen über den gesamten Untersuchungszeitraum graphisch dargestellt.

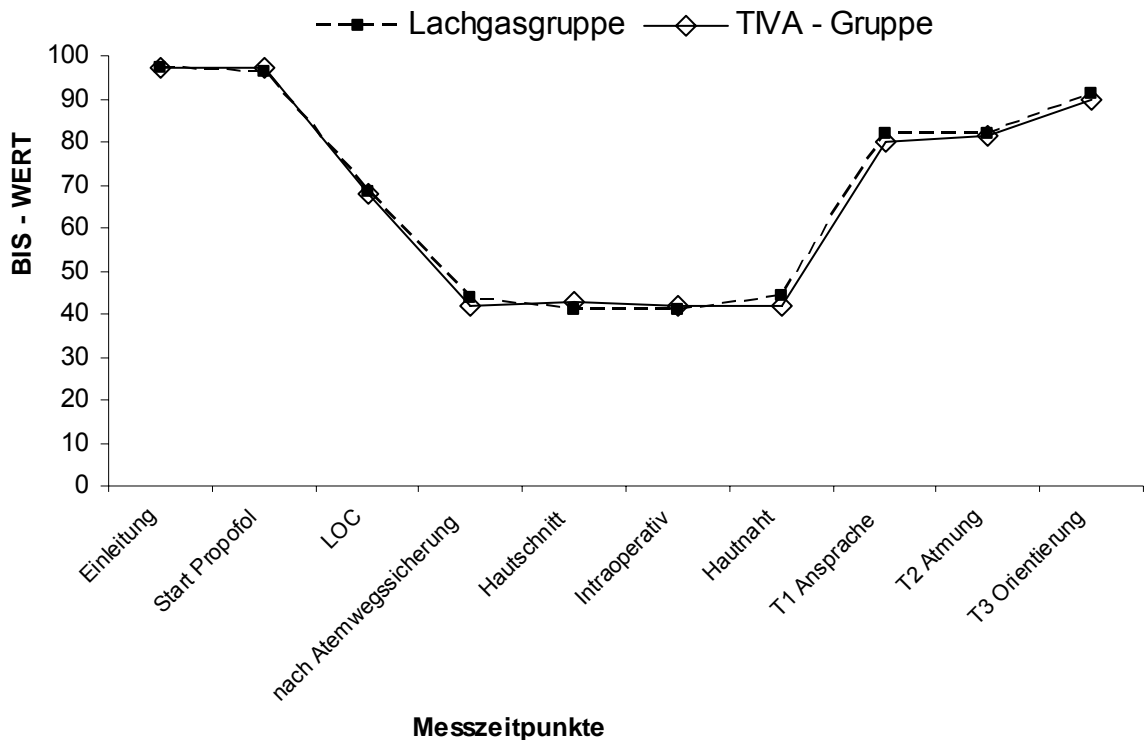


Abbildung 10: Verlauf der BIS – Werte

Aufgetragen sind die medianen BIS – Werte beider Studiengruppen während den Messzeitpunkten über den zeitlichen Verlauf. Dabei ist der Verlauf der medianen BIS – Werte beider Untersuchungsgruppen nahezu identisch. (TIVA – Gruppe = Totale intravenöse Anästhesie – Gruppe, BIS = Bispectraler Index, LOC = Loss of consciousness = Bewußtseinsverlust)

Abbildung 10 verdeutlicht, dass die BIS – Werte zu allen Messzeitpunkten in beiden Gruppen annähernd identisch sind und somit eine vergleichbare Narkosetiefe vorliegt.

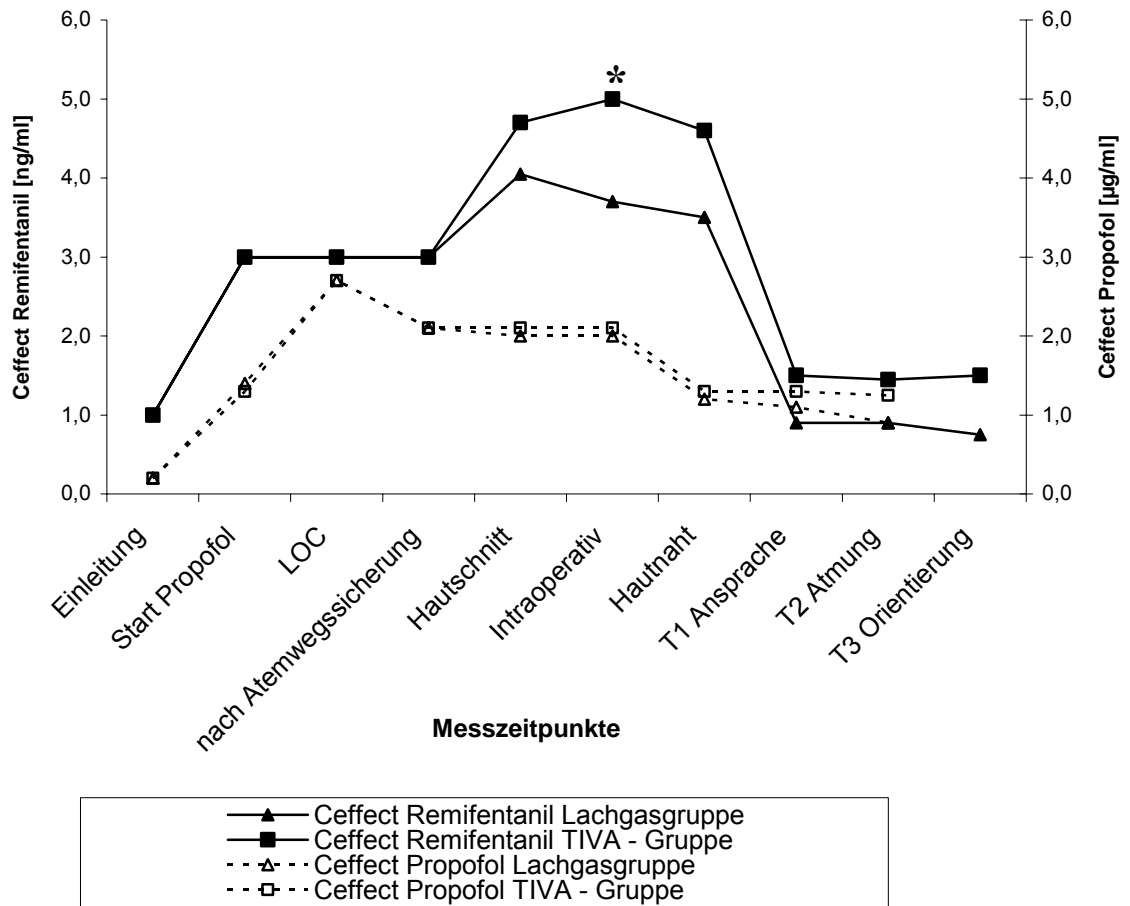


Abbildung 11: Verlauf $C_{\text{effect Remifentanyl}}$ und $C_{\text{effect Propofol}}$

Aufgetragen sind die medianen Remifentanyl - und Propofol - Wirkortkonzentrationen beider Studiengruppen während den Dokumentationszeitpunkten über den zeitlichen Verlauf. Dabei ist der Verlauf der medianen Propofol - Wirkortkonzentrationen beider Untersuchungsgruppen nahezu identisch (gestrichelte Linien). Der Verlauf der medianen Remifentanyl – Wirkortkonzentrationen ist bis zum Messzeitpunkt „Hautschnitt“ identisch, unterscheidet sich von da an aber signifikant (durchgezogene Linien). Der Stern markiert die signifikante Abweichung.

(TIVA – Gruppe = Totale intravenöse Anästhesie – Gruppe, BIS = Bispectraler Index, LOC = Loss of consciousness = Bewusstseinsverlust, C_{effect} = Wirkortkonzentration)

Aus Abbildung 11 ist ersichtlich, dass während des gesamten Untersuchungszeitraumes die Konzentrationen der $C_{\text{effect Propofol}}$ annähernd gleich sind. Daraus folgert eine vergleichbare Hypnosekomponente. Dagegen kann für die $C_{\text{effect Remifentanyl}}$ der beiden Gruppen ab dem Zeitpunkt Hautschnitt auch graphisch ein deutlicher Unterschied aufgezeigt werden.

3.3 Einschlafverhalten

Gemessen wird in beiden Untersuchungsgruppen die Zeit vom Start der Propofol - TCI bis zum Bewusstseinsverlust (Messzeitpunkt „LOC“). In beiden Gruppen dauert es im Median eine Minute.

Zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes beträgt der BIS - Wert in der Lachgasgruppe im Median 68 (62 / 78) und in der TIVA - Gruppe im Median 68 (61 / 76) ($p= 0,67$). Dabei ist die mediane $C_{\text{effect Propofol}}$ in der Lachgasgruppe 1,4 (1,3/1,9) $\mu\text{g/ml}$ und in der TIVA - Gruppe 1,3 (1,1/1,5) $\mu\text{g/ml}$.

Die Vitalparameter sowie die Sauerstoffsättigung sind Anhang II, Tabelle 15, zu entnehmen.

Als weiterer definierter Eckpunkt der Narkose gilt der Zeitpunkt „nach Atemwegssicherung“. Zwischen den hierbei erhobenen Parametern kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Eine weitere Aufschlüsselung gibt Tabelle 16, Anhang II. Zu diesem Zeitpunkt erhalten alle Patienten der Lachgasgruppe ein Sauerstoff – Lachgasgemisch im Verhältnis 1:2.

Zum Messzeitpunkt „Hautschnitt“ ist anzumerken, dass dieser kurz vor dem eigentlichen „physikalischen“ Hautschnitt liegt: In der TIVA – Gruppe sind sowohl die $C_{\text{target Remifentanil}}$ als auch die $C_{\text{effect Remifentanil}}$ signifikant erhöht. Der Vergleich aller weiteren Parameter zeigt keinen deutlichen Unterschied (siehe Tabelle 4). Kardiopulmonale Parameter sind der Tabelle 16, Anhang II, zu entnehmen.

Tabelle 4: Messzeitpunkt: Hautschnitt

Aufgeführt sind Ziel- und Wirkortkonzentrationen von Remifentanil und Propofol sowie die dazugehörigen BIS – Werte beider Studiengruppen zum Messzeitpunkt „Hautschnitt“. Alle Angaben sind im Median (1./3. Quartil). (BIS = Bispectraler Index, TIVA – Gruppe = Totale intravenöse Anästhesie – Gruppe, p = statistische Irrtumswahrscheinlichkeit, C_{effect} = Wirkortkonzentration, C_{target} = Zielkonzentration)

	Lachgasgruppe	TIVA - Gruppe	p
BIS – Wert	41 (37 / 46)	43 (37 / 47)	
$C_{\text{target Propofol}}$ [$\mu\text{g/ml}$]	2,05 (2,0/2,4)	2,1 (1,9/2,5)	
$C_{\text{effect Propofol}}$ [$\mu\text{g/ml}$]	2,1 (2,0/2,4)	2,1 (1,9/2,5)	
$C_{\text{target Remifentanil}}$ [ng/ml]	4 (3,0/5,0)	5 (4,0/6,0)	0,02
$C_{\text{effect Remifentanil}}$ [ng/ml]	4,05 (3,2/5,0)	4,7 (3,5/6,0)	0,03

3.4 Intraoperativer Verlauf

3.4.1 Konzentrationsunterschiede

Alle intraoperativen Messzeitpunkte für einen Patienten werden in einem Median zusammengefasst. So ergibt sich ein intraoperativer Wert pro Patient. Dieser Wert wird dann zum Vergleich mit den übrigen Gruppendaten herangezogen. Tabelle 5 zeigt die medianen intraoperativen Konzentrationen sowie den medianen intraoperativen BIS – Wert beider Untersuchungsgruppen. Dabei unterscheiden sich die medianen C_{target} und C_{effect} des Remifentanil deutlich.

Tabelle 5: Intraoperative Ziel – und Wirkortkonzentrationen

Aufgeführt sind intraoperative mediane Ziel- und Wirkortkonzentration von Remifentanil und Propofol sowie der dazugehörige intraoperative mediane BIS – Wert beider Studiengruppen. Alle Angaben im Median (1./3. Quartil). Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt. (TIVA – Gruppe = Totale intravenöse Anästhesie – Gruppe, p = statistische Irrtumswahrscheinlichkeit, C_{effect} = Wirkortkonzentration, C_{target} = Zielkonzentration, BIS = Bispectraler Index)

	Lachgasgruppe	TIVA - Gruppe	p
Medianer BIS - Wert	41 (38 / 43)	42 (39 / 47)	
Mediane C_{target} Propofol [$\mu\text{g/ml}$]	2,1 (2,0 / 2,4)	2,1 (2,0 / 2,5)	
Mediane C_{effect} Propofol [$\mu\text{g/ml}$]	2,0 (2,0 / 2,4)	2,1 (2,0 / 2,5)	
Mediane C_{target} Remifentanil [ng/ml]	3,5 (3,0 / 5,3)	5,0 (3,8 / 7,0)	> 0,01
Mediane C_{effect} Remifentanil [ng/ml]	3,7 (3,0 / 5,5)	5,0 (3,7 / 6,9)	> 0,01

Abbildung 12 zeigt die Box – Whisker – Plots medianer $C_{\text{target Remifentanil}}$ und medianer $C_{\text{effect Remifentanil}}$ beider Studiengruppen.

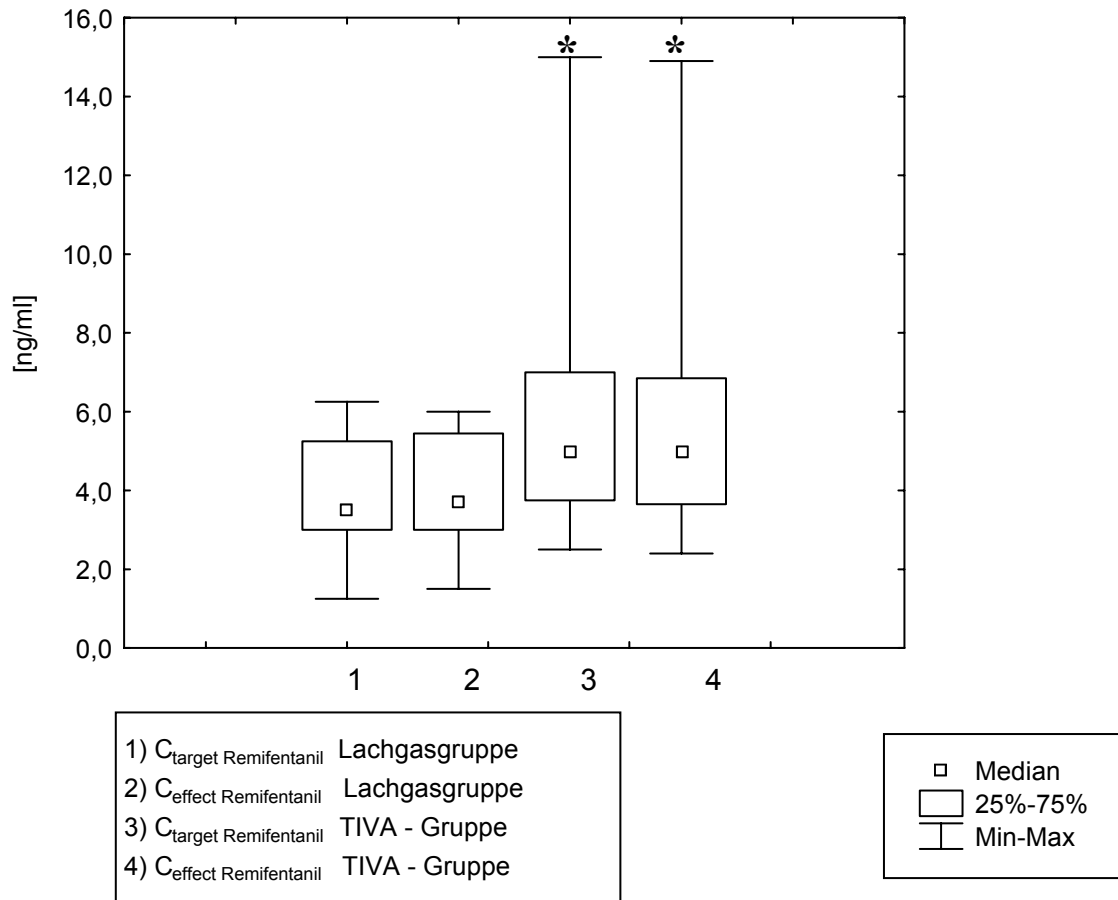


Abbildung 12: Box – Whisker – Plot intraoperativer Ziel- und Wirkortkonzentrationen des Remifentanils

Aufgeführt sind die intraoperativen medianen Ziel- und Wirkortkonzentrationen des Remifentanils [ng/ml] beider Studiengruppen. Gekennzeichnet sind der Median, das 1. und 3. Quartil sowie die minimalen und maximalen Konzentrationsunterschiede. Der Stern kennzeichnet den signifikanten Konzentrationsunterschied in der TIVA – Gruppe. (TIVA – Gruppe = Totale intravenöse Anästhesie – Gruppe, C_{effect} = Wirkortkonzentration, C_{target} = Zielkonzentration)

Aus Abbildung 12 geht hervor, dass sich sowohl die $C_{\text{target Remifentanil}}$ als auch die $C_{\text{effect Remifentanil}}$ in beiden Gruppen wesentlich unterscheidet. Dabei steigt die mediane intraoperative $C_{\text{effect Remifentanil}}$ von 3,7 ng/ml (mit Lachgaszusatz) auf 5,0 ng/ml (ohne Lachgaszusatz) an. Dies kommt einem 25 prozentigen Anstieg gleich.

Weiterhin ist in der TIVA – Gruppe eine größere Streuung der intraoperativen $C_{\text{target Remifentanil}}$ und $C_{\text{effect Remifentanil}}$ festzustellen.

3.4.2 Häufigkeit der Konzentrationsänderung

Während des intraoperativen Verlaufs – gleichsam der Zeitspanne Hautschnitt bis Hautnaht - wird gemessen, wie oft eine Anpassung der Narkosetiefe durch Veränderung der $C_{\text{target Remifentanil}}$ nötig ist.

Dazu wird die Anzahl der Änderungen pro Narkose in Beziehung zur Operationsdauer gesetzt. Daraus lässt sich die Anzahl der Veränderungen pro Stunde ableiten.

In der Lachgasgruppe gehen 3014 intraoperative Minuten, in der TIVA - Gruppe 2670 intraoperative Minuten in die Auswertung mit ein.

Die Veränderungen sind in Tabelle 6 aufgeschlüsselt.

Tabelle 6: Anpassungshäufigkeit der Remifentanil – Zielkonzentration

Aufgeführt sind die beobachtete Operationszeit [min] sowie die Anzahl notwendiger Remifentanil – Zielkonzentrationsänderungen. Diese werden weiter in Erhöhung und Erniedrigung der Zielkonzentration aufgeschlüsselt und schließlich auf eine Stunde bezogen. Minuten und Anzahl werden absolut, die Veränderungen pro Stunde im Median (1./3. Quartil) angegeben. (TIVA – Gruppe = Totale intravenöse Anästhesie – Gruppe, C_{target} = Zielkonzentration)

	Lachgasgruppe	TIVA – Gruppe
Minuten intraoperativ	3014	2670
Anzahl Veränderungen gesamt	117	132
davon Anzahl Erhöhung $C_{\text{target Remifentanil}}$	33	49
davon Anzahl Erniedrigung $C_{\text{target Remifentanil}}$	84	83
mediane Veränderungen / Stunde	2,5 (1,6 / 3,3)	2,7 (1,8 / 4,0)
davon Erhöhung $C_{\text{target Remifentanil}}$ / Stunde	0 (0 / 1,0)	0,6 (0 / 1,5)
davon Erniedrigung $C_{\text{target Remifentanil}}$ / Stunde	1,8 (0,8 / 2,7)	1,9 (1,1 / 2,4)

Die Daten weisen keinen signifikanten Unterschied auf.

Wenn jedoch in der TIVA – Gruppe alle 132 Veränderung auf die beobachteten 2670 Minuten bezogen werden, so entspricht dies einer Anpassung der Narkosetiefe alle 20 Minuten.

In der Lachgasgruppe ist ein Einschreiten nur alle 26 Minuten nötig (117 Veränderungen bezogen auf 3014 Minuten).

Zur Narkosesteuerung bedarf es in beiden Gruppen keiner Anpassung der $C_{\text{target Propofol}}$.

3.5 Aufwachverhalten

Nach Beenden der Hautnaht werden die Propofol - und die Remifentanil – TCI abgestellt. Hierbei ist die $C_{\text{effect Remifentanil}}$ der TIVA – Gruppe signifikant höher als in der Lachgasgruppe (siehe Tabelle 7). Alle weiteren Parameter zu diesem Messzeitpunkt weisen keine Signifikanz auf; kardiopulmonale Parameter finden sich in Tabelle 18, Anhang II.

Tabelle 7: Messzeitpunkt „Hautnaht“

Aufgeführt sind Ziel- und Wirkortkonzentration von Remifentanil und Propofol sowie die dazugehörigen BIS – Werte beider Studiengruppen zum Messzeitpunkt „Hautnaht“. Alle Angaben sind im Median (1./3. Quartil). (BIS = Bispectraler Index, TIVA – Gruppe = Totale intravenöse Anästhesie – Gruppe, p = statistische Irrtumswahrscheinlichkeit, C_{effect} = Wirkortkonzentration, C_{target} = Zielkonzentration)

	Lachgasgruppe	TIVA - Gruppe	p
BIS – Wert	44 (38 / 53)	42 (38 / 47)	
$C_{\text{target Propofol}}$ [$\mu\text{g/ml}$]	1,90 (1,7 / 2,0)	1,9 (1,7 / 2,1)	
$C_{\text{effect Propofol}}$ [$\mu\text{g/ml}$]	2,0 (1,9 / 2,2)	2,1 (1,9 / 2,5)	
$C_{\text{target Remifentanil}}$ [ng/ml]	3,0 (2,1 / 4,0)	4,8 (3,0 / 6,2)	
$C_{\text{effect Remifentanil}}$ [ng/ml]	3,5 (2,5 / 4,0)	4,6 (3,0 / 7,0)	0,04

Die Aufwachzeitpunkte „T1 – Ansprache“, „T2 – Atmung“ und „T3 - Orientierung“ sind in den Tabellen 8 bis 10 dargestellt. Hierbei stellt sich heraus, dass sich zu allen drei Messzeitpunkten die $C_{\text{effect Remifentanil}}$ der beiden Gruppen deutlich unterscheiden. Die übrigen Parameter weisen keine Signifikanz auf. Kardiopulmonale Werte der Messzeitpunkte T1 bis T3 finden sich in den Tabellen 19 bis 21, Anhang II, wieder.

Tabelle 8: Messzeitpunkt „T1 – Ansprache“

Aufgeführt sind die Wirkortkonzentration von Remifentanil und Propofol sowie die dazugehörigen BIS – Werte beider Studiengruppen zum Messzeitpunkt „T1 - Ansprache“. Alle Angaben sind im Median (1./3. Quartil). (BIS = Bispectraler Index, TIVA – Gruppe = Totale intravenöse Anästhesie – Gruppe, p = statistische Irrtumswahrscheinlichkeit, C_{effect} = Wirkortkonzentration)

	Lachgasgruppe	TIVA - Gruppe	p
BIS – Wert	82 (75 / 90)	80 (75 / 83)	
$C_{\text{effect Propofol}}$ [$\mu\text{g/ml}$]	1,2 (1,0 / 1,3)	1,3 (1,0 / 1,6)	
$C_{\text{effect Remifentanil}}$ [ng/ml]	0,9 (0,7 / 1,1)	1,5 (1,0 / 2,4)	0,01

Tabelle 9: Messzeitpunkt „T2 – Atmung“

Aufgeführt sind die Wirkortkonzentration von Remifentanyl und Propofol sowie die dazugehörigen BIS – Werte beider Studiengruppen zum Messzeitpunkt „T2 - Atmung“. Alle Angaben sind im Median (1./3. Quartil). (BIS = Bispectraler Index, TIVA – Gruppe = Totale intravenöse Anästhesie – Gruppe, p = statistische Irrtumswahrscheinlichkeit, C_{effect} = Wirkortkonzentration)

	Lachgasgruppe	TIVA - Gruppe	p
BIS – Wert	82 (76 / 85)	82 (80 / 89)	
$C_{\text{effect Propofol}}$ [$\mu\text{g/ml}$]	1,1 (1,0 / 1,4)	1,3 (1,1 / 1,5)	
$C_{\text{effect Remifentanyl}}$ [ng/ml]	0,9 (0,6 / 1,1)	1,5 (0,9 / 2,2)	0,01

Tabelle 10: Messzeitpunkt „T3 – Orientierung“

Aufgeführt sind die Wirkortkonzentration von Remifentanyl und Propofol sowie die dazugehörigen BIS – Werte beider Studiengruppen zum Messzeitpunkt „T3 - Orientierung“. Alle Angaben sind im Median (1./3. Quartil). (BIS = Bispectraler Index, TIVA – Gruppe = Totale intravenöse Anästhesie – Gruppe, p = statistische Irrtumswahrscheinlichkeit, C_{effect} = Wirkortkonzentration)

	Lachgasgruppe	TIVA - Gruppe	p
BIS – Wert	91 (88 / 94)	90 (85 / 97)	
$C_{\text{effect Propofol}}$ [$\mu\text{g/ml}$]	0,9 (0,8 / 0,9)	1,2 (1,1 / 1,4)	
$C_{\text{effect Remifentanyl}}$ [ng/ml]	0,8 (0,6 / 1,0)	1,5 (0,9 / 2,5)	0,01

Weiterhin interessiert die Zeitspanne von der Hautnaht bis zu den jeweiligen Aufwachzeitpunkten. Diese unterscheiden sich in den beiden Untersuchungsgruppen nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Aufwachzeiten

Aufgeführt sind die Zeitspannen [min] jeweils vom Messzeitpunkt „Hautnaht“ bis zu den Aufwachzeitpunkten „T1 – Ansprache“, „T2 – Atmung“ und „T3 – Orientierung“ beider Untersuchungsgruppen. Alle Angaben sind im Median (1./3. Quartil).

	Lachgasgruppe	TIVA - Gruppe
Zeitspanne Hautnaht bis T1 [min]	9 (7 / 12)	8 (5 / 10)
Zeitspanne Hautnaht bis T2 [min]	10 (7 / 12)	8 (6 / 11)
Zeitspanne Hautnaht bis T3 [min]	14 (11 / 16)	9 (7 / 12)

3.6 Beeinflussung des Bispectralen Index durch Remifentanilkonzentrationsänderung

Zur Klärung, welchen Einfluss eine alleinige Veränderung der $C_{\text{effect Remifentanil}}$ auf den Bispectralen Index hat, wurden ab Randomnummer 30 nach jeder Veränderung der $C_{\text{target Remifentanil}}$ je drei und fünf Minuten danach die Wertepaare ΔBIS und $\Delta C_{\text{effect Remifentanil}}$ gebildet. Es gilt:

$$\Delta \text{BIS}_n = \text{BIS}_{(\text{Ausgangszeitpunkt plus } n \text{ Minuten})} - \text{BIS}_{(\text{Ausgangszeitpunkt})};$$

$$\Delta C_{\text{effect Remifentanil } n} = C_{\text{effect Remifentanil } (\text{Ausgangszeitpunkt plus } n \text{ Minuten})} - C_{\text{effect Remifentanil } (\text{Ausgangszeitpunkt})}$$

wobei $n = \{3; 5\}$

Die so erhaltenen Wertepaare (ΔBIS ; $\Delta C_{\text{effect Remifentanil}}$) werden mittels der Pearson'schen Produkt - Moment - Korrelation für die Zeitpunkte drei und fünf Minuten ausgewertet. Beide Zeitpunkte sind in Abbildung 13 dargestellt.

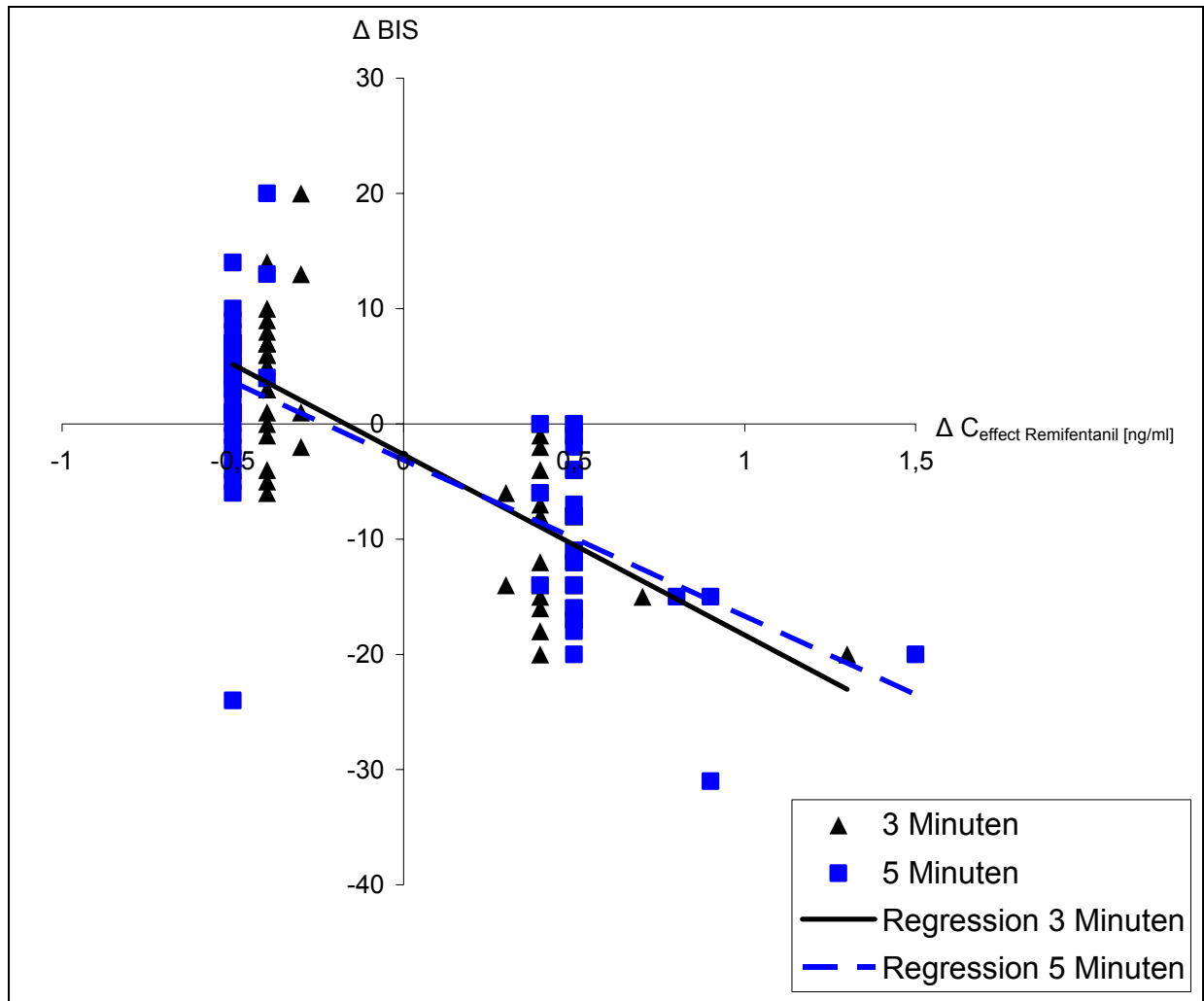


Abbildung 13: Wertepaare $\Delta C_{\text{effect Remifentanil}}$ [ng/ml] und ΔBIS

Aufgetragen sind die Wirkortkonzentrationsänderungen $\Delta C_{\text{effect Remifentanil}}$ [ng/ml] (Abszisse) gegenüber einer Änderung des BIS – Wertes ΔBIS (Ordinate) über drei Minuten (\blacktriangle) und über fünf Minuten (\blacksquare). Die durchgezogene Linie markiert die dazugehörige Regressionsgerade über den dreiminütigen, die gestrichelte Linie die Regressionsgerade über den fünfminütigen Zeitraum. (BIS = Bispectraler Index, C_{effect} = Wirkortkonzentration) Es gilt: $\Delta C_{\text{effect Remifentanil}} = C_{\text{effect Remifentanil}} (\text{Ausgangszeitpunkt plus } n \text{ Minuten}) - C_{\text{effect Remifentanil}} (\text{Ausgangszeitpunkt})$, $\Delta \text{BIS}_n = \text{BIS} (\text{Ausgangszeitpunkt plus } n \text{ Minuten}) - \text{BIS} (\text{Ausgangszeitpunkt})$; wobei $n = \{3; 5\}$

Erklärung: Ändert sich in dem Zeitraum von drei Minuten die $C_{\text{effect Remifentanil}}$ von z.B. 3,5 ng/ml auf 4,0 ng/ml, so ergibt sich die Differenz $\Delta C_{\text{effect Remifentanil}} = 0,5$ ng/ml. Ist während dieser Änderung der BIS – Wert von z.B. 50 auf 40 gesunken, so beträgt die Differenz $\Delta \text{BIS} = -10$. Es ergibt sich das Beispiel - Wertepaar ($\Delta C_{\text{effect Remifentanil}} = 0,5$ ng/ml; $\Delta \text{BIS} = -10$)

Das Ergebnis der Produkt-Moment-Korrelation ergibt für drei Minuten $r_{3\text{min}} = -0,78$ und für fünf Minuten $r_{5\text{min}} = -0,73$.

3.7 Schmerzmittelverbrauch und Schmerzstatus

Zu zwei Zeitpunkten werden Schmerzmittelbedarf und Schmerzstatus erhoben:

- 1.) 30 Minuten nach Operationsende
- 2.) 24 Stunden nach Operationsende

1.) Im Aufwachraum werden die Daten von 56 Patienten (Lachgasgruppe n = 27, TIVA – Gruppe n = 29) erfasst:

Die Schmerzintensität mittels VAS liegt 30 Minuten nach Operationsende in der Lachgasgruppe bei 4 (2/6) und in der TIVA - Gruppe bei 3 (2/5). Es ist kein deutlicher Unterschied festzustellen.

Piritramid (Dipidolor®) erhalten 26 Patienten der Lachgasgruppe (96 Prozent) und 27 Patienten der TIVA – Gruppe (93 Prozent) intravenös. Zur Vergleichbarkeit wird der Piritramidverbrauch in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht bezogen angegeben. Der mediane Verbrauch liegt in der Lachgasgruppe mit 0,22 (0,14/0,26) mg/kg nicht signifikant höher als in der TIVA – Gruppe mit 0,28 (0,11/0,34) mg/kg.

Eine Übersicht über den weiteren Schmerzmittelbedarf im Aufwachraum gibt Tabelle 12. Auch bei diesen Analgetika ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen.

Tabelle 12: Analgetikabedarf im Aufwachraum

Angaben sind die Anzahl behandelter Patienten (absolut und in Prozent) sowie die Medikamentenart und -dosis (Angaben in [mg/kgKG] im Median (1./3. Quartil)). (supp.= Suppositorium, i.v. = intravenös, TIVA = Totale intravenöse Anästhesie)

	Lachgasgruppe	TIVA - Gruppe
Diclofenac (Voltaren® supp.) Patienten [n]	15 (56 %)	14 (48 %)
Diclofenac (Voltaren® supp.) [mg/kgKG]	1,4 (1,1/1,4)	1,4 (1,2/1,5)
Metamizol (Novalgin® i.v.) Patienten [n]	19 (66 %)	26 (90 %)
Metamizol (Novalgin®) [mg/ kgKG]	25 (21/29)	25 (20/29)
Pethidin (Dolantin® i.v.) Patienten [n]	16 (55 %)	10 (34 %)
Pethidin (Dolantin®) [mg/ kgKG]	0,3 (0,3/0,5)	0,4 (0,3/0,5)

Einem Patienten der TIVA - Gruppe muss im Aufwachraum aufgrund stärkster Schmerzen zu insgesamt 38 mg Piritramid (0,81 mg/kgKG) und 2g Metamizol (43 mg/kgKG) noch 15 mg Ketamin (Ketanest®) (0,3mg/kgKG) verabreicht werden.

2.) In diesen Untersuchungszeitraum gehen 27 Patienten der Lachgasgruppe und 26 Patienten der TIVA - Gruppe mit ein (die übrigen Patienten sind zum geplanten Befragungszeitraum schon entlassen).

Die Schmerzintensität beträgt 24 Stunden nach Operationsende in beiden Gruppen im Median 2 (Lachgasgruppe: 2 (1/3); TIVA – Gruppe: 2 (1/4)).

Der postoperative Analgetikabedarf ist Tabelle 13 zu entnehmen. Es ergeben sich zwischen den Untersuchungsgruppen keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 13: Analgetikabedarf 24 Stunden postoperativ;

Angeben ist die Anzahl behandelter Patienten (absolut und in Prozent) sowie die Medikamentenart und -dosis (Angaben in [mg/kgKG] im Median (1./3. Quartil)) (supp.= Suppositorium, i.v. = intravenös, TIVA = Totale intravenöse Anästhesie)

	Lachgasgruppe	TIVA - Gruppe
Diclofenac (Voltaren® res.) Patienten [n]	21 (78%)	21 (81%)
Diclofenac (Voltaren® res.) [mg/ kgKG]	2,1 (1,9/2,3)	2,0 (1,7/2,5)
Metamizol (Novalgin® i.v.) Patienten [n]	11 (41 %)	8 (31%)
Metamizol (Novalgin®) [mg/ kgKG]	15,4 (7,5/24,0)	19,8 (13,4/25,5)
Piritramid (Dipidolor® i.v.) Patienten [n]	5 (18 %)	5 (19 %)
Piritramid (Dipidolor®) [mg/ kgKG]	0,1 (0,1/0,1)	0,1 (0,1/0,1)

3.7.1 Akute Opioidtoleranz

Aus den gewonnenen Ergebnissen des vorherigen Abschnittes lässt sich Folgendes feststellen:

Weder das Schmerzempfinden noch der Schmerzmittelverbrauch unterscheiden sich in den Untersuchungsgruppen wesentlich, obwohl in der TIVA – Gruppe eine deutliche höhere intraoperative Remifentanildosis appliziert wird. Damit ist eine Akute Opioidtoleranz für Remifentanil in diesem Kollektiv nicht nachzuweisen.

3.8 Messung der Patientenzufriedenheit

Im Rahmen einer Visite wird 24 Stunden postoperativ anhand des Quality of Recovery - Scores die Patientenzufriedenheit ermittelt: Zwischen den beiden Untersuchungsgruppen besteht im Wilcoxon - Rangsummentest kein signifikanter Unterschied; die Patienten der Lachgasgruppe (n=27) geben ihr Wohlbefinden mit im Median $QoRS_{Lachgas}=17$ an, die der TIVA – Gruppe (n=26) mit $QoRS_{TIVA}=16$.

Zur anschaulicheren Darstellung zeigt die Kreuztabelle 14 alle Antworten nach den Kenngrößen des QoRS aufgeschlüsselt.

Tabelle 14: Ergebnisse des Quality of Recovery – Scores

Aufschlüsselung aller neun Kenngrößen des Quality of Recovery – Scores beider Studiengruppen. Alle Angaben in absolut und in Prozent. (TIVA = Totale intravenöse Anästhesie)

	Nie		Manchmal		Meistens	
	Lachgas - Gruppe	TIVA - Gruppe	Lachgas - Gruppe	TIVA - Gruppe	Lachgas - Gruppe	TIVA - Gruppe
Hilfe nötig	22 (81%)	22 (85%)	4 (15%)	4 (15%)	1 (4%)	0
Verstehen von Anweisungen	0	0	0	0	27	26
Verrichten von Bedürfnissen ohne Hilfe	0	1 (4%)	2 (7 %)	2 (8%)	25 (93%)	23 (88%)
Beeinträchtigung der Atmung	27	24 (92%)	0	2 (8%)	0	0
Schwierigkeiten beim Wasserlassen	23 (85%)	24 (92%)	1 (4 %)	2 (8%)	3	0
Kopf -, Rücken - oder Muskelschmerzen	21 (77%)	19 (73%)	4 (15%)	6 (23%)	6 (22%)	1 (4%)
Übelkeit, Erbrechen	21 (77%)	20 (77%)	1 (4%)	1 (4%)	5 (19%)	5 (19%)
Starke Schmerzen	20 (74%)	14 (54%)	6 (22%)	8 (31%)	1 (4%)	4 (15%)

4. Diskussion

4.1 Voraussetzungen

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, ob ein Verzicht auf Lachgas zu einem signifikant höheren Verbrauch an Remifentanil bei ansonsten identischen Narkoseregimen führt.

Bisher gibt es weder qualitative noch quantitative Untersuchungen darüber, ob und - wenn ja - um wieviel der Gesamtverbrauch und die intraoperative Dosis an Remifentanil sinken, wenn bei gleich bleibender Hypnotikadosis (gleich Propofoldosis) zusätzlich 66 Volumenprozent Lachgas hinzugegeben werden.

Es liegen lediglich Untersuchungen vor, welche die Reduktion des MAC - Wertes volatiler [1, 21, 38, 60] als auch intravenöser Anästhetika durch Remifentanil beweisen. Wilhelm et al. [60] beschreiben so eine Verringerung des Einleitungshypnotikums um bis zu 50 Prozent durch zusätzliche Remifentanilgabe (im Dosisbereich bis zu 0,5 µg/kg/min). Albertin et al. definieren eine Halbierung des MAC - Wertes von Sevoflurane durch eine $C_{\text{effect Remifentanil}}$ von 3,0 ng/ml bei 60 Volumenprozent Lachgaszugabe. [1]

Zur Klärung dieser Fragestellung wird entsprechend dem Studienprotokoll eine Patientengruppe mit Propofol, Remifentanil und Lachgas anästhesiert, wohingegen bei einer zweiten Gruppe auf Lachgas verzichtet wird.

Die im Versuchsablauf geschilderte Narkoseführung ist zur Klärung der Fragestellung geeignet, da sie standardisiert erfolgt:

- 1) Die randomisierte Zuteilung der einzelnen Patienten auf beide Untersuchungsgruppen ist einfach blind. Eine doppelte Verblindung kann aufgrund der Sicherheitstechnik der Narkosegeräte (Anzeige Lachgas- und Luftzufuhr) nicht erfolgen. Dies wiegt jedoch weniger schwer, da die Narkosesteuerung ausschließlich durch Verändern der Remifentanildosis erfolgt.

- 2) Eine objektive Vergleichbarkeit der Narkosetiefe in beiden Untersuchungsgruppen ergibt sich durch die Messung des Bispectralen Index. Die Messung der Narkosetiefe mit dem BIS – Verfahren ist hinreichend validiert und anerkannt [10, 23, 29, 44, 45, 50]. Rosow et al. [45] beschreiben in ihrer Arbeit eine gute Korrelation der BIS – Werte mit Eckpunkten einer Narkose sowie einen guten Vorhersagewert bezüglich der Narkosetiefe.

Das Hypnotikum Propofol und das Opioid Remifentanil werden über TCI – Pumpen zugeführt. Dabei stützen sich die errechneten C_{target} und C_{effect} auf ein pharmakokinetisches Modell und sind somit rein theoretisch, die tatsächlichen Konzentrationen bleiben ungewiss.

Zwar messen White et al. [58] für die von uns verwandte Propofolkinetik nach Gepts et al. [18] und Marsh et al. [36] – eingebunden in den Diprifusor™ - sehr ähnliche Plasmakonzentrationen und Fechner et al. [15] erhalten in ihrer Arbeit eine akzeptable Präzision und Bias für oben genannte Kinetik, eine kleine „Restunsicherheit“ bleibt jedoch bestehen.

Genauso verhält es sich für Remifentanil: hier wird die Kinetik nach Minto et al. [40] eingesetzt. Auch dafür werden durch Mertens et al. [37] eine akzeptable klinische Bias und Präzision bestätigt.

Deshalb kann im Großen und Ganzen angenommen werden, dass die errechneten Konzentrationen die tatsächlichen Konzentrationen widerspiegeln und dies genügt, da alle Patienten nach den gleichen Modellen behandelt werden, der Vergleichbarkeit beider Gruppen.

Insgesamt ist festzustellen, dass das Studiendesign geeignet ist, qualitative und auch quantitative Vergleiche anzustellen.

4.2 Intraoperative Remifentanildosierung und -verbrauch

Die Ergebnisse der 59 durchgeführten Narkosen bei unfallchirurgischen Eingriffen belegen, dass ein Lachgaszusatz von 66 Volumenprozent zu einer Veränderung der $C_{\text{effect}}^{\text{Remifentanil}}$ zu allen Messzeitpunkten, der medianen Remifentanildosis und des stündlichen Gesamtverbrauches führt.

Die mediane intraoperative $C_{\text{effect}}^{\text{Remifentanil}}$ ist in der Lachgasgruppe mit 3,7 ng/ml deutlich niedriger als in der TIVA - Gruppe mit 5,0 ng/ml (25 prozentiger Unterschied). Umgerechnet auf die mediane Remifentanildosis wird diese durch Lachgasverzicht von 0,14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ auf 0,17 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ angehoben (18-prozentige Steigerung).

Entsprechend steigt der stündliche Gesamtverbrauch an Remifentanil bei Lachgasverzicht von 0,68 mg/h auf 0,82 mg/h an (17-prozentige Steigerung).

Somit kann in der vorliegenden Arbeit ein Mehrverbrauch von Remifentanil bei fehlender Lachgasapplikation bei unfallchirurgischen Eingriffen quantifiziert werden.

Zur Interpretation dieses Ergebnisses sind zwei Punkte zu beachten:

1. Zum einen basiert eine Narkose im Wesentlichen auf den beiden Hauptsäulen Hypnose und Analgesie. Es ist möglich, durch Betonung einer Komponente (z.B. zu tiefe Hypnose) die zweite Komponente abzuschwächen (z.B. geringe Analgesie) und trotzdem ein adäquates Ergebnis damit zu erzielen. In der vorliegenden Studie wird bei geringer Hypnose allein durch Veränderung der analgetischen Komponente die Narkose gesteuert.

Zur intraoperativen Dosierung von Remifentanil mit und ohne Lachgasapplikation gibt es momentan keine vergleichenden Studien. Die meisten Dosierungsempfehlungen basieren auf Narkosenuntersuchungen ohne Lachgaszusatz:

So ermitteln Wilhelm et al. in einer Untersuchung an über 3000 Patienten zur Narkoseaufrechterhaltung unterschiedlichster Eingriffe mit Propofol mediane Infusionsraten von 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Remifentanil [59], wobei fast ein Drittel der Patienten weniger als 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Remifentanil benötigen.

Allerdings liegen bei Wilhelm et al. verschiedene Propofoldosen zugrunde, so dass eine einheitliche Vergleichbarkeit mit dieser Arbeit nicht möglich ist.

Besser vergleichbar ist eine Untersuchung von Mertens et al. [38] bei abdominalchirurgischen Eingriffen, der bei einer $C_{\text{effect}}^{\text{Propofol}}$ von 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ eine mittlere $C_{\text{effect}}^{\text{Remifentanil}}$ von 6,3 ng/ml ermittelt. Hiermit kann auch das intraoperative Ergebnis

dieser Untersuchung ($C_{\text{effect Remifentanil}}$ von 5,0 ng/ml (TIVA-Gruppe)) in Bezug gesetzt werden: eine weitgehend gleichwertige Hypnosekomponente bei jedoch geringerer Analgesie.

Dieses Ergebnis führt zum zweiten wichtigen Interpretationspunkt:

Die Art des chirurgischen Eingriffes.

Aus der klinischen Praxis heraus ist abzuleiten, dass verschiedene chirurgische Eingriffe verschiedene Schmerzniveaus ausbilden. So hat im Allgemeinen ein peripherer Eingriff ein geringeres Schmerzniveau als z.B. eine abdominalchirurgische Operation.

Somit lässt sich im Vergleich mit Mertens et al. o.g. geringere Remifentanildosis erklären.

Einzig Drover et al. [11] verwendet Remifentanil zusammen mit 66 Volumenprozent Lachgas in seiner Untersuchung. Er ermittelt eine Blutkonzentration C_{b50} (50 Prozent der Patienten haben eine ausreichende Analgesie) für Remifentanil bei Baueingriffen von 4,1 -7,5 ng/ml.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass sowohl die unter Lachgaszusatz ermittelten medianen Infusionsraten von 0,14 $\mu\text{g/kg/min}$ oder die intraoperative $C_{\text{effect Remifentanil}}$ von 3,7 ng/ml als auch die ohne Lachgaszusatz ermittelten medianen Remifentanil – Infusionsraten von 0,17 $\mu\text{g/kg/min}$ viele in der Literatur aufgeführten Empfehlungen deutlich unterbieten [56].

Eine Erklärung kann der Einsatz des Neuromonitoringverfahrens in der vorliegenden Studie sein. Hierunter kann die Anästhetikadosis besser an den Narkosebedarf angepasst werden und Überdosierungen so vermieden werden [20].

Ein guter Vergleich beider Untersuchungsgruppen ohne äußere Beeinflussung ist zum Messzeitpunkt „Hautschnitt“ möglich, da dieser Messzeitpunkt wenige Sekunden vor dem eigentlichen physikalischen Hautschnitt liegt und somit äußere Störfaktoren ausgeschlossen werden können:

An diesem Beobachtungspunkt betragen die medianen $C_{\text{effect Remifentanil}}$ in der Lachgasgruppe 4,05 ng/ml und in der TIVA – Gruppe 4,7 ng/ml. Dies ist ein deutlicher Unterschied in einem Narkosestadium, an welchem gleiche äußere Bedingungen vorherrschen.

Albertin et al. [2] kommen in einer neueren Studie zu dem Ergebnis, dass eine $C_{\text{effect Remifentanil}}$ von 2 ng/ml in 50 Prozent der Fälle vegetative Reizantworten auf Hautschnitt abpuffern können. Allerdings benutzen Albertin et al. eine weitaus tiefere hypnotische Komponente ($C_{\text{effect Propofol}}$ von 3,4 µg/ml – im Gegensatz dazu kommt diese Studie mit einer medianen $C_{\text{effect Propofol}}$ von 2,1 µg/ml aus (TIVA - Gruppe)). Somit lässt sich die mediane $C_{\text{effect Remifentanil}}$ von 4,7 ng/ml (TIVA-Gruppe, Messzeitpunkt „Hautschnitt“) sicher nur schwer mit den Ergebnissen vorgenannter Studie vergleichen.

Aufgrund des eingeschränkten unfallchirurgischen Kollektives, der geringen hypnotischen Komponente und des interindividuellen Remifentanilbedarfes kann somit auch keine generelle Dosisempfehlung aus den Studiendaten abgeleitet werden.

Festzuhalten ist jedoch, dass im Vergleich beider Untersuchungsgruppen der Lachgasverzicht zu einem Anstieg des gesamten Remifentanilverbrauches, der Dosis und gleichsam der $C_{\text{effect Remifentanil}}$ führt.

4.3 Häufigkeit der Konzentrationsänderung

Ein weiteres dokumentiertes Ergebnis dieser Studie ist die Bestätigung eines während der Studienphase durch die Untersucher gewonnenen klinischen Gesamteindrucks, dass eine Narkose mit Propofol, Remifentanil und Lachgas stabiler verläuft als ohne Lachgaszusatz. Stabiler bedeutet in diesem Falle, dass die Remifentanildosis weniger oft an den Operationsverlauf angepasst werden muss. So wird die Remifentanildosis in der Lachgasgruppe nur alle 26 Minuten angepasst, in der TIVA – Gruppe ist eine Dosisanpassung alle 20 Minuten nötig.

Folglich erfordert ein Verzicht auf Lachgas für die Praxis eine höhere Vigilanz des Anästhesisten (vergleichbar mit einem häufigerem Einschreiten).

Die Literatur bietet zu diesem Themenbereich nur wenige Daten: Die Arbeitsgruppe um Coste et al. [7] geht von einer durch Lachgas verursachten spinalen Inhibition aus: deshalb können periphere Reize nicht in das Gehirn vordringen und folglich auch nicht vom EEG oder Bispectralen Index erfasst werden. Andererseits werden aber durch chirurgische

Stimuli ausgelöste hämodynamische Veränderungen nicht blockiert und zeigen somit eine zu geringe Narkosetiefe an.

Mit dieser Erklärung lässt sich die Beobachtung dieser Studie deuten: durch den synergistischen Effekt von Lachgas ist der Patient besser gegenüber chirurgischen Reizen abgeschirmt und deshalb muss die analgetische Komponente in der Lachgasgruppe seltener angepasst werden.

4.4 Beeinflussung des Bispectralen Index durch Remifentanil

Da bisher in der Literatur widersprüchliche Aussagen vorliegen, inwieweit Opioide und hier speziell Remifentanil den Bispectralen - Index beeinflussen, wird untersucht, ob durch alleinige Konzentrationsänderung des Remifentanils die Narkosetiefe – angezeigt durch den BIS – Index - verändert werden kann.

Es werden hierfür beide Untersuchungsgruppen herangezogen, denn sowohl Hirota et al. [26] als auch Coste et al. [7] zeigen in ihren Untersuchungen, dass der BIS - Wert bei Propofolnarkose mit Fentanyl-/ Remifentanilgabe durch Lachgaszusatz nicht beeinflusst wird. Eine alleinige Applikation von 66 Prozent Lachgas verändert ebenfalls nicht den BIS – Wert [4, 43].

In dieser Studie werden die beiden Zeiträume drei und fünf Minuten nach Veränderung der $C_{\text{effect Remifentanil}}$ getrennt voneinander betrachtet und mit dem Ausgangswert korreliert.

So ergibt sich für drei Minuten eine Korrelationskoeffizient von $r_{3\text{min}} = -0,78$ und für fünf Minuten $r_{5\text{min}} = -0,73$. Die beiden Koeffizienten sind nahezu gleich. Wird die $C_{\text{effect Remifentanil}}$ verändert, verhält sich der Bispectrale Index nach drei und fünf Minuten gegenläufig.

Nach Iselin-Chaves et al. [29] korreliert der Bispectrale Index ausschließlich mit der hypnotischen Komponente einer Narkose. Ein Opioid blockiere lediglich einen BIS - Anstieg aufgrund der Blockade schmerzhafter Stimuli. Auch Guignard et al. [23] beschreiben, dass eine Remifentanilgabe den BIS – Wert nur dann beeinflusse, wenn gleichzeitig ein schmerzhafter Stimulus vorliege. Als Grund nennt er die durch Opioide bedingte Inhibition subcortikaler Strukturen.

Koitabashi et al. [33] kommen zu dem Ergebnis, dass eine Reduktion des Bispectralen Index durch Remifentanil entweder auf eine mögliche sedative Komponente des Remifentanils oder durch synergistische Potenzierung des Hypnotikums zustande kommt. Als Alternative zeigen Ludbrook et al. [35] ein durch Remifentanil vermindertes cardiac output an, welches eine Zunahme der arteriellen und somit intrathekalen Propofolkonzentration zur Folge hat. Daraus resultiere der gesteigerte hypnotische Effekt des Remifentanils.

Erst seit kurzem existiert eine Studie, welche den Einfluss von Remifentanil auf den Bispectralen Index bei wachen Patienten untersucht [5]. Hier gelingt es, durch eine Remifentanil – Monoapplikation bis 0,3 µg/kg/min den BIS – Wert statistisch signifikant zu verändern. In einer weiteren aktuellen Untersuchung gelingt es Ferreira et al. [16] bei anästhesierten Patienten durch einen Remifentanilbolus von 2 µg/kg den BIS – Wert signifikant über einen Zeitraum von bis zu 120 Sekunden zu senken. Allerdings zeigen Ferreira et al. keine Korrelation auf, um wieviel ein Remifentanilbolus den BIS – Wert zu senken vermag.

Das Ergebnis dieser Studie weist in die gleiche Richtung. Bei einem BIS - Anstieg gelingt es, durch Erhöhung der Remifentanildosis den BIS - Wert zu senken. Die Dosis des Hypnosemittels bleibt stets gleich. Daraus ist zu folgern, dass nur durch Opioiddosiserhöhung der BIS - Wert gesenkt werden kann.

Es wird in der vorliegenden Studie jedoch nicht die Ursache und die Dauer (z.B. kurzer besonders schmerzhafter Stimulus) des zuvor erfolgten BIS - Anstieges untersucht. Wenn allein durch Opioiderhöhung der BIS -Wert zu beeinflussen ist, so müsste der BIS - Wert nach kontinuierlicher Erhöhung der Opioiddosis immer weiter fallen. Dieses Ergebnis ist aufgrund dieser Versuchsanordnung jedoch nicht zu bestätigen.

Zur genaueren Untersuchung dieses Sachverhaltes könnte unter standardisierten Bedingungen im steady state einer Narkose ohne chirurgischen Stimulus die Auswirkung einer kontinuierlichen Steigerung der Remifentanildosis auf den BIS - Wert untersucht werden.

Umgekehrt hat die Arbeitsgruppe um Schmidt et al. [48] die Veränderungen des Bispectralen Index am Ende einer Narkose untersucht: Bei sinkender $C_{\text{effect Remifentanil}}$ und gleich bleibender $C_{\text{effect Propofol}}$ (3,0 µg/ml) ändert sich der Bispectralen Index nicht.

Somit kann diese Studie nicht abschließend zur Klärung der Fragestellung, inwieweit ein Opioid per se den Bispectralen Index beeinflusst, beitragen.

4.5 Remifentanil und Akute Opioidtoleranz

Bisher wird in der Literatur das Phänomen der akuten Opioidtoleranz durch Remifentanil widersprüchlich diskutiert: Guignard et al. erfassen in ihren Untersuchungen eine deutliche Zunahme des postoperativen Schmerzmittelbedarf (bis 24 Stunden post OP) und Schmerzempfindens bei intraoperativ gesteigerter Remifentanilzufuhr im Bereich bis $0,3 (+/- 0.2) \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ [22]. Andererseits kommen Cortinez et al. [6] zu dem Ergebnis, dass Remifentanil keine akute Opioidtoleranz induziert. Auch die Arbeitsgruppe um Gustorff et al. [24] kann in ihrer Studie keine Toleranzentwicklung unter Remifentanildauerinfusion nachweisen.

In diese Richtung weisen auch die Daten dieser Studie: Sie zeigt, dass in der TIVA - Gruppe intraoperativ eine deutlich höhere Opioiddosis (d.h. $0,17 (0,14/0,29) \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infundiert wird als in der Lachgasgruppe. Dennoch ist der postoperative Schmerzmittelverbrauch in beiden Gruppen nahezu identisch: Sowohl im Aufwachraum als auch 24 Stunden nach Operationsende ist in etwa die gleiche Dosis an Piritramid (Dipidolor®), Metamizol (Novalgin®) und Diclofenac (Voltaren®) zur effektiven Schmerzbekämpfung nötig.

Auch der Grad des Schmerzempfindens – gemessen mit der Visuellen Analogem Schmerzskala – unterscheidet sich sowohl im Aufwachraum als auch 24 Stunden postoperativ unwesentlich.

Allerdings ist die in dieser Studie applizierte Remifentanildosis insgesamt deutlich geringer als z.B. diejenige, welche Guignard et al. [22] oder Cortinez et al. [7] infundierten. Es bleibt somit offen, ob Remifentanil eine akute Opioidtoleranz induzieren kann und ob dies vielleicht sogar dosisabhängig geschieht.

4.6 Postoperatives Wohlbefinden

4.6.1 Auftreten von PONV

Da zur Zeit nicht gesichert ist, inwieweit Lachgas das Entstehen von PONV beeinflusst und es hierfür eine große Anzahl widersprüchlicher Studien und Metaanalysen [3, 9, 55] gibt, soll die Inzidenz von PONV in beiden Studiengruppen mit untersucht werden. In beiden Gruppen liegt die Inzidenz von PONV bei 23 %. Daraus lässt sich folgern, dass bei einer Propofol - Remifentanyl - Anästhesie die Zugabe von 66 % Lachgas in dieser Untersuchung keinen Einfluss auf die Entstehung von PONV hat. In Anbetracht der großen Anzahl an widersprüchlichen Studien, der geringen Fallzahl und dem Fehlen einer Risikogruppenselektion lässt sich daraus aber keine Empfehlung ableiten.

4.6.2 Qualität der Erholung

Abschließend soll noch die allgemeine Erholungsqualität der Studienteilnehmer 24 Stunden nach Operationsende betrachtet werden. Dazu wird der hierfür validierte QoR – Score nach Myles [41] eingesetzt.

Danach unterscheiden sich die beiden Untersuchungsgruppen nur unwesentlich und dies bedeutet gleichermaßen, dass in dieser Studie der Verzicht auf Lachgas sich weder positiv noch negativ auf den postoperativen Patientenkomfort auswirkt.

Natürlich bleibt zu bedenken, dass die erhobenen Daten durch den QoRS zwar objektiv registriert werden, aber die Ausprägungen der Kenngrößen jedoch immer noch subjektiv durch die Patienten angegeben werden müssen. Erfahren beispielsweise etwa zwei Patienten einen gleichen Schmerzstimulus, so kann Patient Nummer eins sehr starke Schmerzen empfinden, wohingegen Patient Nummer zwei keinerlei Schmerzen angeben wird.

Zu bemerken bleibt, dass beide Narkoseregime im Allgemeinen gut vertragen werden und Lachgas auf das subjektive Outcome des Patienten keinen Einfluss hat.

5. Zusammenfassung

Die beiden wesentlichen Komponenten einer Narkose sind die Hypnose und die Analgesie. Während für die hypnotische Komponente Inhalationsanästhetika oder intravenöse Hypnotika verwendet werden, stehen als Analgetika Lachgas und Opioide zur Verfügung. Vor allem Lachgas, welches schon seit mehr als einhundert Jahren zur intraoperativen Analgesie verwandt wird, besitzt eine Vielzahl von Nebenwirkungen. Seit der Einführung des ultrakurz wirksamen Opioids Remifentanil gewinnt dessen klinische Anwendung stets mehr an Bedeutung. Durch seine einzigartigen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften ersetzt Remifentanil in der klinischen Praxis zunehmend Lachgas.

Unklar ist jedoch, in welchem Ausmaß ein Lachgasverzicht zu einer Erhöhung der erforderlichen Opioiddosis führt. Dies wird in der vorliegenden Studie als Hauptkriterium untersucht. Eine erhöhte intraoperative Opioiddosis wird als eine Ursache für eine postoperative Opioiddosis diskutiert. Daher soll in der vorliegenden Studie zusätzlich untersucht werden, ob sich die gegebenenfalls erhöhte intraoperative Remifentanildosis bei lachgasfreien Narkosen auf die postoperative Analgesie auswirkt. Die intraoperative Lachgaszufuhr gilt zudem als eine Ursache für postoperative Übelkeit und Erbrechen und beeinflusst somit auch die postoperative Befindlichkeit. In der vorliegenden Untersuchung wird dies als Nebenkriterium untersucht. In dieser Studie werden 59 Patienten mit größtenteils unfallchirurgischen Eingriffen auf zwei Untersuchungsgruppen einfach blind randomisiert und nach einem festen Studienprotokoll anästhesiert: Eine Gruppe erhält eine Narkose mit Propofol, Remifentanil und Lachgas (= Lachgasgruppe), während bei der zweiten Gruppe auf die Lachgasapplikation verzichtet wird (TIVA (= Totale Intravenöse Anästhesie) – Gruppe). Zum Vergleich beider Narkoseregime ist eine objektive Narkosetiefenmessung erforderlich. Diese ist mit Hilfe eines prozessierten Neuromonitoringverfahrens, dem so genannten Bispectralen Index (BIS) möglich. Der BIS misst anhand eines proprietären Algorithmus den Grad der Hypnose und errechnet hieraus einen absoluten Wert zwischen 0 und 100. Dabei spiegeln Werte nahe BIS = 0 tiefste Hypnose, Werte nahe BIS = 100 Wachheit wider. Der BIS - Wert wird insbesondere durch die hypnotische Komponente einer Narkose beeinflusst. Inwieweit dieser Wert allerdings auch von der analgetischen Komponente abhängt, ist bisher noch nicht ausreichend untersucht worden und wird daher in der vorliegenden Studie als weiteres Nebenkriterium untersucht. Während der Studie erfolgt intraoperativ die Anpassung der Narkosetiefe ausschließlich durch eine standardisierte Veränderung der Remifentanildosis. Steigt der BIS – Wert als

Zeichen einer unzureichenden Narkosetiefe an, so wird die Remifentanildosis erhöht und umgekehrt bei sinkendem BIS – Wert verringert. Alle intravenösen Medikamente werden mittels der target controlled infusion – Technik zugeführt. Diese Technik erlaubt durch Mikroprozessor - gesteuerte Spritzenpumpen, dass eine gewünschte Konzentration schnellst möglich erreicht und Aufrecht erhalten wird. Die Auswertung der gewonnenen Studiendaten erfolgt mittels des Wilcoxon – Rangsummentests. Um den Einfluss der Änderungen der Remifentanilkonzentration auf den BIS - Wert zu untersuchen, wird eine Pearson´sche – Moment - Korrelation durchgeführt.

Eine lachgasfreie Narkose führt zu einer statistisch signifikanten Remifentanil –Dosissteigerung von 0,14 [0,12/0,20] µg/kg/min auf 0,17 [0,14/0,29] µg/kg/min, es wird also eine ca. 18% höhere Opioiddosis bei Narkosen ohne Lachgas benötigt. Der stündliche Remifentanilgesamtverbrauch steigt ebenfalls deutlich von 0,68 [0,56/0,86] mg/h auf 0,82 [0,64/1,05] mg/h an. Es findet sich eine negative Korrelation zwischen Veränderungen der Remifentanilkonzentration und Änderungen des BIS-Wertes nach drei Minuten von $r = -0,78$. und nach fünf Minuten von $r = -0,73$. Beim postoperativen Schmerzmittelverbrauch und dem Schmerzempfinden in den ersten 24 Stunden gibt es zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede. Das Schmerzempfinden auf der Visuellen Analogskala (VAS) beträgt in beiden Gruppen im Median VAS = 2. Der Quality of Recovery – Score (= QoRS) als Maß für die postoperative Befindlichkeit ist in beiden Gruppen vergleichbar (im Median: QoRS TIVA – Gruppe = 16, QoRS Lachgasgruppe = 17). Besonders hervorzuheben ist die identische Inzidenz für postoperative Übelkeit und Erbrechen, die in beiden Gruppen bei 23 Prozent liegt.

Bei Verzicht auf Lachgas ist bei knochenchirurgischen Eingriffen eine 18 - prozentige Erhöhung der Opioiddosis erforderlich. Diese Dosiserhöhung führt nicht zu einer postoperativen Opioidtoleranz mit vermehrtem postoperativen Schmerzmittelverbrauch. Die Dosissteigerung von Remifentanil korreliert negativ mit dem BIS - Wert. Wahrscheinlich werden durch die Erhöhung der Opioidkonzentration Schmerzreize unterdrückt, die ansonsten die Narkosetiefe vermindern würden. Allerdings kann in diesem Versuchsaufbau nicht geklärt werden, ob eine Remifentanil - Dosiserhöhung unabhängig von Schmerzreizen zu Veränderungen des BIS-Wertes führt. Abschließend kann festgestellt werden, dass bei dieser Untersuchung ein genereller Lachgasverzicht keinen Einfluss auf den Patientenkomfort hat. Zur Klärung der Frage, ob Remifentanil in Zukunft die Rolle des Lachgases als intraoperatives Basisanalgetikum gänzlich übernehmen wird, kann diese Studie insofern beitragen, dass bei völligem Lachgasverzicht ein Mehrverbrauch von 18 Prozent an Remifentanil einzuplanen ist.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Albertin A, Bergonzi PC, Travaglini V, Valentini G, Casati A: The Effect of Adding Nitrous Oxide on MACBAR of Sevoflurane Combined with Two Target-Controlled (1 - 3 ng/ml) of Remifentanyl in Women. *Anesthesiology* 101: A475 (2004) (Abstract)
- 2 Albertin A, Casati A, Federica L, Roberto V, Travaglini V, Bergonzi P, Torri G: The Effect-Site Concentration of Remifentanyl Blunting Cardiovascular Responses to Tracheal Intubation and Skin Incision During Bispectral Index-Guided Propofol Anesthesia. *Anesth Analg* 101:125-130 (2005)
- 3 Apfel CC, Roewer N: Einflussfaktoren von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen. Fiktionen und Fakten. *Anaesthesist* 49: 629-642 (2000)
- 4 Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE: Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 82: 827-830 (1999)
- 5 Bernard C, Bauerle K, Hessler DC, Kilian M, Kehl F, Roewer N: Beeinflussung des Bispectralen Index durch Remifentanyl – Monoapplikation. Publikation in Vorbereitung
- 6 Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, Guerrero ME, Mur M: No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 87: 866-869 (2001)
- 7 Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin C: Nitrous Oxide Prevents Movement During Orotracheal Intubation Without Affecting BIS Value. *Anesth Analg* 91:130-135 (2000)
- 8 Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, Librojo ES, Shaw DL, Peng AW, Jamerson BD: Initial clinical experience with remifentanyl, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg* 81: 619-623 (1995)

- 9 Diviata JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawalder RW: Omission of Nitrous Oxide during Anesthesia reduces the Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesiology* 85: 1055-1062 (1996)
- 10 Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GNC: Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: Comparison of Bispectral Index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 78: 180-184 (1997)
- 11 Drover DR, Lemmens HJM: Population pharmacodynamics and pharmacokinetics of remifentanil as a supplement to nitrous oxide anesthesia for elective abdominal surgery. *Anesthesiology* 89: 869-877 (1998)
- 12 Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL: The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 79: 881–892 (1993)
- 13 Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL: Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 84: 821–833 (1996)
- 14 Egan TD: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: an update in the year 2000. *Curr opin Anaesth* 13: 449-455 (2000)
- 15 Fechner J, Albrecht S, Ihmsen H, Knoll R, Schwilden H, Schüttler J: Prädiktivität und Präzision einer “target-controlled infusion” (TCI) von Propofol mit dem System “Disoprifusor TCI®”. *Anaesthesist* 47: 663-668 (1998)
- 16 Ferreira DA, Nunes CS, Antunes LM, Santos IA, Lobo F, Casal M, Ferreira L, Amorim P: The effect of a remifentanil bolus on the bispectral index of the EEG (BIS) in anaesthetized patients independently from intubation and surgical stimuli. *Europ J Anaesth* 23: 305-310 (2006)

- 17 Gan TJ, Glass PSA, Windsor A, Payne F, Rosow CE, Sebel P, Manberg P: Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 87: 808-815 (1997)
- 18 Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EI. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 66: 1256-1263 (1987)
- 19 Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM, Hermann D: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg* 77: 1031–1040 (1993)
- 20 Glass PSA, Sebel PS, Rosow C, Payne FB, Embree PB: Improved Propofol Titration using the Bispectral Index (BIS). *Anesthesiology* 85 (Suppl 3A): 351-352 (1996)
- 21 Glass PSA: Pharmacology of remifentanil. *Europ J Anaesth* 12 (Suppl 10): 73-74 (1995)
- 22 Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M: Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 93: 409-417 (2000)
- 23 Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M: The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 90: 161-167 (2000)
- 24 Gustorff B, Nahlik G, Hoerauf KH, Kress HG: The absence of acute tolerance during remifentanil infusion in volunteers. *Anesth Analg* 94: 1223-1228 (2002)
- 25 Herbert MK, Raile S: Brauchen wir noch Lachgas? *Anästh Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 36: 380-383 (2001)
- 26 Hirota K, Kubota T, Ishihara H, Matsuki A: The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. *Eur J Anaesth* 16: 779-783 (1999)

- 27 Hopkins PM: Nitrous oxide: a unique drug of continuing importance for anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 19: 381-389 (2005)
- 28 Hughes MA, Jacobs JR, Glass PSA: Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthesia. *Anesthesiology* 76: 1082-1090 (1992)
- 29 Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, Howell S, Gan TJ, Sigl J, Ginsberg B, Glass PSA: The Effect of the Interaction of Propofol and Alfentanil on Recall, Loss of Consciousness, and the Bispectral Index. *Anesth Analg* 87: 949-955 (1998)
- 30 Johansen JW, Sebel PS: Development an Clinical Application of Electroencephalographic Bispectrum Monitoring. *Anesthesiology* 93:1336-1344 (2000)
- 31 Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, Shiraishi M, Howell S, Smith RL: Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 83: 968-975 (1995)
- 32 Kearse LA, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W: Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 88: 25-34 (1998)
- 33 Koitabashi T, Johansen JW, Sebel PS: Remifentanil dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia. *Anesth Analg* 94: 1530-1533 (2003)
- 34 Lang E, Kapila A, Glass PSA: Reduction of Isoflurane Minimal Alveolar Concentration by Remifentanil. *Anesthesiology* 85: 721–728 (1996)
- 35 Ludbrook GL, Upton RN: Pharmacokinetic drug interaction between propofol and remifentanil? *Anesth Analg* 97: 924-925 (2003)

- 36 Marsh B, Whitte M, Morton N, Kenny GNC: Pharmakokinetic Model driven Infusion of Propofol in Children. *Br J Anaesth* 67: 41-48 (1991)
- 37 Mertens MJ, Engbers FH, Burm AG, Vuyk J: Predictive performance of computer - controlled infusion of remifentanil during propofol/remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 90: 132-141 (2003)
- 38 Mertens MJ, Olofsen, EM, Engbers, FHM, Burm, AGL, Bovill, JG, Vuyk, J: Propofol Reduces Perioperative Remifentanil Requirements in a Synergistic Manner: Response Surface Modeling of Perioperative Remifentanil-Propofol Interactions. *Anesthesiology* 99: 347-359 (2003)
- 39 Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL: Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanil. *Anesthesiology* 86: 10-23 (1997)
- 40 Minto CF, Schnider TW, Shafer SL: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanil. *Anesthesiology* 86: 24-33 (1997)
- 41 Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM: Patient satisfaction after anesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 84: 6-10 (2000)
- 42 Radtke J, Fabian P: Die Ozonschicht und ihre Beeinflussung durch N₂O und Inhalationsanaesthetika. *Anaesthesist* 40: 429-433 (1991)
- 43 Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI: Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 89: 671-677 (1998)
- 44 Rampil IJ: A Primer for EEG Signal Processing in Anaesthesia. *Anesthesiology* 89: 980-1002 (1998)
- 45 Rosow CE, Manberg PJ. Bispectral Index Monitoring. *Anesthesiology Clinics of North America* 19: 947-966 (2001)

- 46 Rosow CE: An Overview of Remifentanyl. *Anesth Analg* 89: 1-3 (1999)
- 47 Schirmer U: Lachgas. Entwicklung und heutiger Stellenwert. *Anaesthesist* 47: 245-255 (1998)
- 48 Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Voigt M, Papavero L, Schulte am Esch J: Narcotrend, Bispectral Index, and classical electroencephalogram variables during emergence from Propofol/Remifentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 95: 1324-1330 (2002)
- 49 Scholz J, Steinfath M: Ist Remifentanyl ein ideales Opioid für das anästhesiologische Management im 21. Jahrhundert? *Anästh Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 31: 592-607 (1996)
- 50 Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PS, Manberg P: A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 84: 891-999 (1997)
- 51 Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol Infusions during General Anesthesia. *Anesthesiology* 69: 348-356 (1988)
- 52 Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M: Blood concentrations, metabolism and elimination after subanaesthetic intravenous dose of [¹⁴C]-propofol (Diprivan) to male volunteers. *Postgrad Med J* 61(Suppl 3): 64 - 66 (1985)
- 53 Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 87: 842-848 (1997)
- 54 Takács J: N₂O – induzierte akute funikuläre Myelose bei latentem Vitamin-B12-Mangel. *Anästh Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 31: 525-528 (1996)

- 55 Tramèr A, Moore A, McQuay H: Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta – analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *British Journal of Anaesthesia* 76: 180-193 (1996)
- 56 Ultiva® - Fachinformation. Rote Liste Fachinfo Service, PF 110171, 10831 Berlin (2006)
- 57 Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC Jr, Muir KT: Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 79: 893–903 (1993)
- 58 White M, Kenny GNC: Intravenous Propofol Anaesthesia using a Computerised Infusion System. *Anaesthesia* 45: 204-209 (1990)
- 59 Wilhelm W, Biedler A, Larsen R: Remifentanyl – erste klinische Erfahrungen bei 3100 Patienten. *Anaesthesist* 46: 992-997 (1997)
- 60 Wilhelm W, Grüneß V, Kleinschmidt S, Larsen R: Anästhesie-Konzepte mit Remifentanyl (Grundsätzliche Überlegungen zur Anwendung von Remifentanyl und die klinische Umsetzung am Beispiel gynäkologisch - geburtshilflicher Eingriffe). *Anästhesiologie Intensivmedizin* 7/8: 353-361 (1998)

7.1 Anhang I, Erhebungsbögen

Seite 1 von 4

Patientenetikett

Quantifizierung des intraoperativen Verbrauchs von Remifentanyl während Propofolanästhesie mit/ohne Lachgas

Geschlecht	w	m	Gewicht	kg	Größe	cm
Einverständnis	JA					
OP - Datum	Eingriff:					
Random - Nr.	Propofol/ Ultiva/ N2O					
Gruppe	Propofol/ Ultiva					
Prämedikation	Ja					

Werte

	Zeit HH:MM	HR [1/min]	RR sys/dias	SaO2 %	etCO2 [mmHG]	BIS	Propofol [µg/ml]		Ultiva [ng/ml]		Bemerkung
							Target	Effect	Target	Effect	
Werte vor OP	:										
Einleitung T0	:										
LOC	:										
nach Intubation	:										
Hautschnitt	:										
OP-Ende	:										
T1 Reaktion auf Ansprache	:										
T2 suffiziente Atmefunktion	:										
T3 Patient ist orientiert	:										

Gesamtpropofol:	mg	ml	Gesamtultiva:	mg	ml
------------------------	----	----	----------------------	----	----

intraoperativ	:			:	
	:			:	
	:			:	

Abbildung 14: Dokumentationsbogen Seite 1 (im Querformat)

Es ist die 1. Seite des für diese Studie verwandten Dokumentationsbogens abgebildet. (OP = Operation, LOC = Loss of consciousness, HR = Herzfrequenz, RR = Blutdruck, SaO₂= Sauerstoffsättigung, etCO₂= endtidales Kohlenstoffdioxid, BIS = Bispectraler Index, Target = Zielkonzentration, Effect = Wirkortkonzentration, N₂O = Lachgas, Ultiva® = Remifentanyl)

Quantifizierung des intraoperativen Verbrauchs von Remifentanil während Propofolanästhesie mit/ohne Lachgas

Fortsetzung

Zeit HH:MM	HR (1/min)	RR systolias	SaO ₂ %	etCO ₂ [mmHg]	BIS	Propofol [$\mu\text{g/ml}$]		Ultiva [ng/ml]		Bemerkung
						Target	Effect	Target	Effect	
:										
:										
:										
:										
:										
:										
:										
:										
:										
:										
:										
:										
:										
:										
:										
:										
:										
:										
:										
:										
:										

Abbildung 15: Dokumentationsbogen Seite 2 (im Querformat)
 Es ist die 2. Seite des für diese Studie verwandten Dokumentationsbogens abgebildet. (HR = Herzfrequenz, RR = Blutdruck, SaO₂= Sauerstoffsättigung, etCO₂= endtidales Kohlenstoffdioxid, BIS = Bispectraler Index, Target = Zielkonzentration, Effect = Wirkortkonzentration, N₂O = Lachgas, Ultiva® = Remifentanil)

Quantifizierung des intraoperativen Verbrauchs von Remifentanyl während Propofolanästhesie mit/ohne Lachgas

Verlegung in Aufwachraum

Zeit	VAS	Diclofenac	Piriramid
HH:MM		[mg]	[mg]
:			
:			
:			
:			
:			

Verlegung auf Station

Zeit	VAS	Diclofenac	Piriramid
HH:MM		[mg]	[mg]
:			
:			

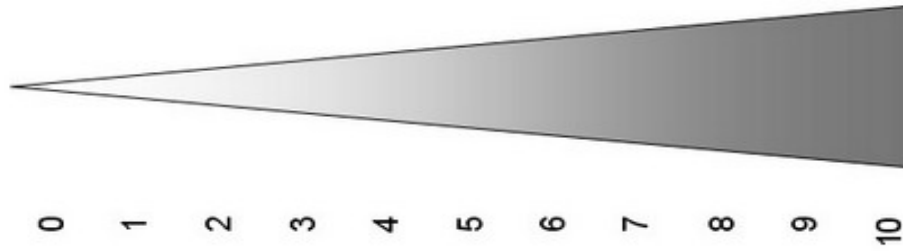


Abbildung 16: Dokumentationsbogen Seite 3 (im Querformat)

Es ist die 3. Seite des für diese Studie verwandten Dokumentationsbogens abgebildet. Sie zeigt auf der rechten Seite eine vereinfachte Abbildung der VAS. (VAS = Visuelle Analoge Schmerzskala)

Quantifizierung des intraoperativen Verbrauchs von Remifentanyl während Propofolanästhesie mit/ohne Lachgas

Erhebungsbogen der postoperativen Patientenbefindlichkeit / QoR

Parameter	Score				
Allgemeines Wohlbefinden		Gut = 2	Mäßig = 1	Schlecht = 1	
Hilfe nötig		Nie = 2	Manchmal = 1	Meistens = 0	
Verstehen von Anweisungen		Nie = 0	Manchmal = 1	Meistens = 2	
Verrichten von Bedürfnissen ohne Hilfe		Nie = 0	Manchmal = 1	Meistens = 2	
Beeinträchtigung der Atmung		Nie = 2	Manchmal = 1	Meistens = 0	
Schwierigkeiten beim Wasserlassen		Nie = 2	Manchmal = 1	Meistens = 0	
Kopf-, Rücken-, Muskelschmerzen		Nie = 2	Manchmal = 1	Meistens = 0	
Übelkeit, Erbrechen		Nie = 2	Manchmal = 1	Meistens = 0	
Starke Schmerzen		Nie = 2	Manchmal = 1	Meistens = 0	

Abbildung 16: Dokumentationsbogen Seite 4 (im Querformat)

Es ist die 4. Seite des für diese Studie verwandten Dokumentationsbogens abgebildet. Sie zeigt einen vereinfachten Fragebogen mit den neun Kenngrößen des Quality of Recovery (= QoR) – Scores.

7. Anhang II, Tabellen

Tabelle 15: Vitalparameter Messzeitpunkt „LOC“ (= Loss of consciousness)

Aufgeführt sind die Herzfrequenz (= HF), der mittlere arterielle Blutdruck (= MAP) sowie die Sauerstoffsättigung (= SaO₂) zum Messzeitpunkt „LOC“. Alle Angaben sind im Median (1./3. Quartil). (mmHG = Millimeter Quecksilbersäule, TIVA = Totale Intravenöse Anästhesie)

	Lachgasgruppe	TIVA - Gruppe
HF [1/min]	61 (54 / 70)	59 (57 / 67)
MAP [mmHG]	95 (88 / 101)	97 (89 / 103)
SaO ₂ [%]	100 (99 / 100)	100 (99 / 100)

Tabelle 16: Übersichtstabelle Messzeitpunkt „Nach Atemwegssicherung“

Aufgeführt sind der Bispectrale Index (= BIS), die Herzfrequenz (= HF), der mittlere arterielle Blutdruck (= MAP) sowie die Sauerstoffsättigung (= SaO₂) zum Messzeitpunkt „Nach Atemwegssicherung“. Weiterhin zeigt die Tabelle die Ziel – und Wirkortkonzentrationen von Propofol und Remifentanyl. Alle Angaben sind im Median mit 1. und 3. Quartil. (mmHG = Millimeter Quecksilbersäule, TIVA = Totale Intravenöse Anästhesie, C_{effect} = Wirkortkonzentration, C_{target} = Zielkonzentration)

	Lachgasgruppe	TIVA - Gruppe
BIS	44 (39 / 48)	42 (37 / 47)
HF [1/min]	57 (52 / 67)	59 (55 / 66)
MAP [mmHG]	81 (75 / 89)	87 (76 / 91)
SaO ₂ [%]	100 (99 / 100)	100 (100 / 100)
C _{target} Propofol [µg/ml]	2,05 (2,0 / 2,4)	2,20 (1,9 / 2,5)
C _{effect} Propofol [µg/ml]	2,7 (2,4 / 3,0)	2,7 (2,4 / 3,1)
C _{target} Remifentanyl [ng/ml]	4 (3,0 / 4,0)	4 (3,0 / 5,0)
C _{effect} Remifentanyl [ng/ml]	3 (3,0 / 3,5)	3 (3,0 / 4,3)

Tabelle 17: Vitalparameter Messzeitpunkt „Hautschnitt“

Aufgeführt sind die Herzfrequenz (= HF), der mittlere arterielle Blutdruck (= MAP) sowie die Sauerstoffsättigung (= SaO₂) zum Messzeitpunkt „Hautschnitt“. Alle Angaben sind im Median (1./3. Quartil). (mmHG = Millimeter Quecksilbersäule, TIVA = Totale Intravenöse Anästhesie)

	Lachgasgruppe	TIVA - Gruppe
HF [1/min]	53 (47 / 60)	57 (50 / 64)
MAP [mmHG]	68 (65 / 78)	72 (61 / 80)
SaO ₂ [%]	99 (97 / 100)	100 (98 / 100)

Tabelle 18: Vitalparameter Messzeitpunkt „Hautnaht“

Aufgeführt sind die Herzfrequenz (= HF), der mittlere arterielle Blutdruck (= MAP) sowie die Sauerstoffsättigung (= SaO₂) zum Messzeitpunkt „Hautnaht“. Alle Angaben sind im Median (1./3. Quartil). (mmHG = Millimeter Quecksilbersäule, TIVA = Totale Intravenöse Anästhesie)

HF [1/min]	54 (49 / 59)	56 (50 / 61)
MAP [mmHG]	80 (72 / 87)	78 (70 / 88)
SaO ₂ [%]	99 (97 / 100)	99 (99 / 100)

Tabelle 19: Vitalparameter Messzeitpunkt „T1 - Ansprache“

Aufgeführt sind die Herzfrequenz (= HF), der mittlere arterielle Blutdruck (= MAP) sowie die Sauerstoffsättigung (= SaO₂) zum Messzeitpunkt „T1-Ansprache“. Alle Angaben sind im Median (1./3. Quartil). (mmHG = Millimeter Quecksilbersäule, TIVA = Totale Intravenöse Anästhesie)

	Lachgasgruppe	TIVA - Gruppe
HF [1/min]	75 (62 / 83)	70 (63 / 82)
MAP [mmHG]	90 (85 / 104)	86 (77 / 97)
SaO ₂ [%]	100 (99 / 100)	100 (99 / 100)

Tabelle 20: Vitalparameter Messzeitpunkt „T2 - Atmung“

Aufgeführt sind die Herzfrequenz (= HF), der mittlere arterielle Blutdruck (= MAP) sowie die Sauerstoffsättigung (= SaO₂) zum Messzeitpunkt „T2- Atmung“. Alle Angaben sind im Median (1./3. Quartil). (mmHG = Millimeter Quecksilbersäule, TIVA = Totale Intravenöse Anästhesie)

	Lachgasgruppe	TIVA - Gruppe
HF [1/min]	72 (66 / 80)	71 (62 / 82)
MAP [mmHG]	91 (88 / 100)	87 (75 / 100)
SaO ₂ [%]	99 (99 / 100)	100 (99 / 100)

Tabelle 21: Vitalparameter Messzeitpunkt „T3 - Orientierung“

Aufgeführt sind die Herzfrequenz (= HF), der mittlere arterielle Blutdruck (= MAP) sowie die Sauerstoffsättigung (= SaO₂) zum Messzeitpunkt „T3- Orientierung“. Alle Angaben sind im Median (1./3. Quartil). (mmHG = Millimeter Quecksilbersäule, TIVA = Totale Intravenöse Anästhesie)

	Lachgasgruppe	TIVA - Gruppe
HF [1/min]	80 (75 / 86)	65 (64 / 80)
MAP [mmHG]	100 (95 / 102)	96 (83 / 114)
SaO ₂ [%]	99 (96 / 100)	99 (96 / 100)

8. Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn PD Dr. Stefan Schraag für die freundliche Überlassung des Themas. Trotz seiner zahlreicher Verpflichtungen im In- und Ausland ermöglichte er es mir, mich mit Fragen an ihn zu wenden und diese Arbeit erfolgreich zum Abschluss zu bringen.

Weiterhin danke ich in außerordentlichem Maße meinem Betreuer dieser Arbeit, Herrn Dr. Ilyas Tugtekin, der mich nicht nur bei der Durchführung dieser Studie unterstützt, sondern in der darauf folgenden Zeit immer wieder ermutigt und neu motiviert hat. Darüber hinaus stand er mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Verfügung. Danke, Ilyas!

Schließlich bedanke ich mich vor allem bei meinen Eltern - Therese und Dieter Bernard – sowie meinen Freunden, welche stets mit größter Geduld mein Promotionsvorhaben unterstützen.

Abschließend danke ich allen Patienten, die sich dieser Studie gegenüber aufgeschlossen gezeigt haben und durch ihre Teilnahme einen überaus wichtigen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet haben.