

Aus der Klinik für Anaesthesiologie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. N. Roewer

**Aufwachverhalten nach Bandscheibenoperationen:  
Ein Vergleich von Remifentanyl und Sufentanyl  
bei Sevofluran und Propofolanaesthesien**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg  
vorgelegt von  
Julius Z. Wermelt  
aus Kapstadt

Würzburg, Januar 2002

Referent: Professor Dr. C.-A. Greim

Korreferent: Professor Dr. N. Roewer

Dekan: Professor Dr. V. ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 19. April 2002

Der Promovend ist Arzt

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>DIE PHYSIOLOGIE DER ATEMFUNKTION</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>7</b>
<b>3.1</b>	<b>Studiendesign</b> .....	<b>7</b>
<b>3.2</b>	<b>Definitionen</b> .....	<b>7</b>
<b>3.3</b>	<b>Medikamente</b> .....	<b>8</b>
3.3.1	Remifentanyl (Ultiva®).....	8
3.3.2	Sufentanyl.....	9
3.3.3	Propofol (Disoprivan®).....	9
3.3.4	Sevofluran.....	10
3.3.5	Cisatracurium (Nimbex®).....	10
3.3.6	Piritramid (Dipidolor®).....	11
3.3.7	Carbogengas der Firma Tyzcka .....	11
<b>3.4</b>	<b>Eingesetzte Geräte</b> .....	<b>11</b>
3.4.1	Becton+Dicinson TCI-Pumpe.....	11
3.4.2	Graseby 3500 Anaesthesia Pump.....	11
3.4.3	PCA-Pumpe Fresenius PACOMP.....	12
3.4.4	BIS™-Monitor 1000 der Firma Aspect.....	12
3.4.5	Tina™ Transkutanes pO <sub>2</sub> /pCO <sub>2</sub> -Überwachungssystem von Radiometer, Copenhagen .....	12
3.4.6	RGM-Monitor der Firma Datex Ohmeda .....	14
3.4.7	Narkosesystem Sulla der Firma Dräger .....	14
3.4.8	Atemmaske .....	14
3.4.9	Vobis Highscreen Laptop, Pentium I 133 Mhz.....	14
<b>3.5</b>	<b>Software</b> .....	<b>14</b>
<b>3.6</b>	<b>Patientenkollektiv</b> .....	<b>15</b>
3.6.1	Einschlusskriterien.....	15
3.6.2	Ausschlusskriterien.....	15
3.6.3	Studieninformation und Patienteneinwilligung .....	15
<b>3.7</b>	<b>Randomisierung</b> .....	<b>16</b>
<b>3.8</b>	<b>Anästhesiologisches Vorgehen und Monitoring</b> .....	<b>16</b>

3.8.1	Präoperatives Vorgehen.....	16
3.8.2	Versuchsdurchführung:.....	16
3.8.3	Atemantwortkurve .....	17
3.8.4	Originaldaten .....	18
3.8.5	Berechnete Werte.....	18
3.8.6	Befindlichkeit .....	20
3.8.7	Narkoseeinleitung .....	22
3.8.8	Intraoperatives Vorgehen.....	23
3.8.9	Ausleitung.....	24
3.8.10	Postoperative Betreuung.....	24
3.8.11	Stationsvisiten.....	25
<b>3.9</b>	<b>Statistik.....</b>	<b>25</b>
3.9.1	Hypothesen .....	25
3.9.2	Stichprobengleichheit .....	26
3.9.3	Prüfung der Hypothesen .....	26
3.9.4	Stichprobenumfang.....	26
3.9.5	Multiple lineare Regression .....	27
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>28</b>
<b>4.1</b>	<b>Deskriptive Statistik .....</b>	<b>28</b>
4.1.1	Definitionen .....	28
4.1.2	Fallzahlen.....	28
4.1.3	Unabhängige Variablen .....	29
4.1.3.1	Alter .....	30
4.1.3.2	Body-Mass-Index (BMI).....	30
4.1.3.3	Rauchen.....	31
4.1.3.4	SST <sub>4/5</sub> präoperativ .....	31
4.1.3.5	Operationsdauer .....	33
<b>4.2</b>	<b>Vergleich von präoperativen und postoperativen Werten.....</b>	<b>34</b>
4.2.1	Ruhe-tpCO <sub>2</sub> .....	34
4.2.1.1	Narkosegruppen .....	34
4.2.1.2	Medikamente.....	35
4.2.2	Ruheatemfrequenz .....	36
4.2.3	normiertes Atemminutenvolumen .....	36
4.2.4	Atemminutenvolumen normiert bei CO <sub>2</sub> = 50.....	37
4.2.5	Apnoische Schwelle.....	38

4.2.6	Steigung der Trendlinie .....	38
4.2.7	Y-Achsenabschnitt.....	39
4.2.8	Vigilanz .....	40
<b>4.3</b>	<b>Vergleich der Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen. ....</b>	<b>41</b>
4.3.1	Atemfrequenz .....	41
4.3.2	Normiertes Atemminutenvolumens.(Abb. 4.2).....	42
4.3.3	Normiertes AMV bei CO <sub>2</sub> = 50 .....	42
4.3.4	Apnoischer Schwellenwert .....	43
4.3.5	Steigung der Atemantwortkurve .....	43
<b>4.4</b>	<b>Angst, Persönlichkeit und Befindlichkeit .....</b>	<b>44</b>
4.4.1	State Trait Anxiety Inventory (STAI).....	44
4.4.2	Freiburger Persönlichkeits-Inventar (FPI) .....	44
4.4.3	Befindlichkeit (BSKE).....	46
<b>4.5</b>	<b>Aufwachzeit (Extubationszeit).....</b>	<b>47</b>
<b>4.6</b>	<b>Postoperative Schmerzen und Analgetikabedarf.....</b>	<b>49</b>
4.6.1	Schmerzintensität.....	49
4.6.2	Analgetikabedarf.....	50
<b>4.7</b>	<b>Vergleiche der Atemantwortkurven .....</b>	<b>53</b>
4.7.1	Narkosegruppenvergleich .....	53
4.7.2	Remifentanil versus Sufentanil .....	54
4.7.3	Propofol versus Sevofluran.....	55
<b>4.8</b>	<b>Multiple lineare Regression .....</b>	<b>56</b>
4.8.1	tpCO <sub>2</sub> postoperativ (ohne Stimulation).....	56
4.8.2	Atemfrequenz postoperativ (ohne Stimulation).....	57
4.8.3	Stimuliertes Atemminutenvolumen postoperativ (bei einem tpCO <sub>2</sub> von 50 mmHg).....	57
4.8.4	Apnoischen Schwelle (AMV = 0) postoperativ .....	58
4.8.5	Steigung der Atemantwortkurve zum Zeitpunkt 1 Stunde postoperativ .....	58
4.8.6	SST <sub>4</sub> und SST <sub>5</sub> postoperativ .....	58
4.8.7	Befindlichkeit postoperativ (BSKE).....	59
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>60</b>
<b>5.1</b>	<b>Methodenkritik.....</b>	<b>60</b>
<b>5.2</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>63</b>

5.2.1	Postoperative Atemdepression.....	63
5.2.2	Vigilanz .....	64
5.2.3	Freiburger Persönlichkeits-Inventar (FPI) .....	66
5.2.4	Befindlichkeit (BSKE).....	66
5.2.5	Aufwachzeit (Extubationszeit).....	67
5.2.6	Schmerzen und Analgetikabedarf.....	70
5.2.7	Vergleich der Atemantwortkurven .....	71
5.2.8	Multiple Regressionsanalyse .....	72
5.2.8.1	Transkutan gemessenes CO <sub>2</sub> (ohne Stimulation) .....	72
5.2.8.2	Atemfrequenz.....	72
5.2.8.3	Atemminutenvolumen (bei einem tpCO <sub>2</sub> von 50 mmHg).....	73
5.2.8.4	Steigung der Atemantwortkurve .....	73
5.2.8.5	Vigilanz (SST <sub>4+5</sub> ) .....	74
5.2.8.6	Befindlichkeit (BSKE).....	75
<b>6</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN .....</b>	<b>76</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>77</b>
<b>8</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>78</b>
<b>9</b>	<b>LITERATUR .....</b>	<b>79</b>
<b>10</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>86</b>

# 1 Einleitung

Anästhesie bedeutet die Empfindungslosigkeit und damit das Ausschalten der Schmerzempfindung (Analgesie) und häufig auch des Bewusstseins (Hypnose). Nur so sind die meisten Operationen überhaupt erst möglich. Für die Hypnose stehen zum einen volatile, d.h. flüchtige („dampfförmige“) Stoffe zur Verfügung, zum anderen Medikamente, die intravenös (zumeist) als Dauerinfusion verabreicht werden. Die Ausschaltung des Bewusstseins gelingt sehr gut mit den Inhalationsanästhetika, allerdings mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen. So reichern sich diese lipophilen Stoffe im Fettgewebe an und führen auch weit nach Ende der Operation zu einer Rückverteilung in das Effektkompartiment und somit zu unerwünschten Neben(Nach)wirkungen (Atemdepression, Postoperative Übelkeit und Erbrechen, Abgeschlagenheit).

Die Analgesie wird am zuverlässigsten mittels verschiedener Opiode erreicht. Auch die bisher verwendeten Opiode können sehr potent das Schmerzempfinden ausschalten, allerdings mit der Gefahr eines Opiatüberhangs und dem daraus sich ergebenden Risiko einer postoperativen Hypoxie ( $\text{paO}_2 < 70\text{-}75 \text{ mmHg}$ ). Daher ist die Narkose vor allem für ältere Patienten immer noch zum Teil mit großer Angst besetzt.

In den letzten Jahren hat eine Reihe von neuen Medikamenten in der Anästhesie Einzug gehalten. Dabei kommt man zunehmend der Vorstellung des idealen Medikamentes näher.

Ein ideales Anästhetikum sollte eine kurze Anschlagzeit haben, gut steuerbar sein und nicht kumulieren. Zudem sollte es sicher in der Handhabung sein, keine (kaum) Nebenwirkungen haben und einfach zu applizieren sein. Das ultrakurzwirksame Opioid Remifentanil kommt dieser Vorstellung sehr nahe und war daher bereits in einigen Studien Gegenstand der Beobachtung. (1) (2)

Ziel dieser Studie sollte es sein, zu untersuchen wie sich die vier verwendeten Narkoseformen, bestehend jeweils aus den Hypnotika Propofol und Sevofluran, sowie den Opioiden (Analgetika) Remifentanil und Sufentanil auf das

Aufwachverhalten nach Bandscheibenoperationen auswirken. Auf Grund des multifaktoriellen Studiendesigns war es somit möglich, sowohl die vier verwendeten Narkoseformen, als auch die einzelnen Medikamente bei der Auswertung zu betrachten. Bei Operationen an der Bandscheibe kann von einer standardisierten Vorgehensweise mit einem vergleichbaren Schmerzniveau ausgegangen werden.

Die postoperative Atemdepression gehört immer noch mit zu den gefürchtetsten Nebenwirkungen einer Narkose. Das Problem besteht vor allem darin, dass sie nicht direkt gemessen werden kann und nicht immer leicht zu erkennen ist. Sicherstes diagnostisches Verfahren ist die arterielle Blutgasanalyse, die allerdings für den Patienten unangenehm sein kann und Komplikationen beinhalten kann. Sie gilt daher nicht als Routineverfahren bei dem größten Teil der Standarteingriffe. Als Hinweise für die Person im Aufwachraum (AWR) für eine mögliche Atemdepression galten bisher eine niedrige (erniedrigte) Atemfrequenz, ein niedriges Atemzugvolumen und ein Abfallen der Sauerstoffsättigung. Die Atemfrequenz kann indirekt über Potentialänderungen der aufgeklebten EKG-Elektroden beim Atmen gemessen werden (unzuverlässig und störanfällig) oder durch die Aufwachraumsschwester/pfleger ausgezählt werden (zeitaufwendig). Das Atemzugvolumen kann beim nicht mehr intubierten Patienten nicht ohne weiteres gemessen werden (Ausnahmen: z.B. cPAP-Maske mit angeschlossenem Kreisteil). Ein Abfallen der Sauerstoffsättigung kann sehr einfach mit einem Pulsoxymeter festgestellt werden. Es existiert somit in der klinischen Routine kein Verfahren zur direkten Beurteilung der postoperativen Atemdepression.

In unserer Untersuchung wurde daher erstmals ein transkutanes Messverfahren mit der bekannten Rückatemmethode nach Read kombiniert, um quantitative Aussagen über die postoperative Atemdepression machen zu können.

Dazu wurden Messungen in den ersten zwei postoperativen Stunden durchgeführt. Weiterhin wurden die Aufwachzeit (Extubationszeit), die Vigilanz, das Schmerzniveau und der Schmerzmittelbedarf, sowie die Patientenzufriedenheit protokolliert und in die Auswertungen mit einbezogen.

Die zugrunde liegende Atemphysiologie wird in einem eigenen Abschnitt näher erläutert.

## 2 Die Physiologie der Atemfunktion

Das Atemzentrum befindet sich im Hirnstamm (Medulla oblongata) und unterliegt zahlreichen rückkoppelnden Einflüssen. Die regelmäßige periodische Atmung wird durch rhythmische Tätigkeit spezieller Neurone im ZNS gesteuert (Rhythmogenese). Die Anpassung der Atmungsregulation erfolgt durch zentrale und periphere Rezeptoren. Zu diesen Rezeptoren gehören zum einen sog. Mechanorezeptoren in der Lunge, in den Atemwegen und in der Brustwand (z.B. Dehnungsrezeptoren), zum anderen sog. Chemorezeptoren in den Arterien und im Hirnstamm, die eine Anpassung des Organismus an wechselnde Stoffwechselbedürfnisse ermöglichen. Die Chemorezeptoren in den Arterien werden als periphere Rezeptoren bezeichnet und befinden sich im Karotissinus (Glomus caroticum) und im Aortenbogen (Glomerula aortica). Zentrale Chemorezeptoren findet man in entsprechend sensiblen Arealen der Medulla oblongata (ventrale Oberfläche). Die Mechanorezeptoren modifizieren den zentral gesteuerten Atemrhythmus durch den Hering-Breuer-Reflex, bei dem die Inspiration durch das Aufblähen der Lungen reflektorisch gehemmt wird und die Expiration eingeleitet wird. Bei größerer Volumenabnahme kommt es hingegen zur verstärkten Inspiration. Der Zustand der Dehnungsrezeptoren löst jeweils eine entsprechende Gegenbewegung aus.

Die chemische Kontrolle der Atmung erfolgt über die 3 Größen:  $\text{CO}_2$ -Partialdruck,  $\text{O}_2$ -Partialdruck und pH-Wert ( $\text{H}^+$ -Konzentration). Sie werden durch die Atmungsfunktion maßgeblich bestimmt und beeinflussen wiederum ihrerseits die Lungenventilation. Die führende Regelgröße beim Gesunden ist dabei der  $\text{CO}_2$ -Partialdruck ( $\text{pCO}_2$ ). So führt eine Erhöhung des arteriellen  $\text{pCO}_2$  zu einer Steigerung des Atemzeitvolumens (nachfolgend Atemminutenvolumen). Die quantitative Beziehung zwischen dem arteriellen  $\text{pCO}_2$  und dem dazugehörigen Atemminutenvolumen bezeichnet man als Atemantwortkurve. Äquivalent dazu gibt es eine pH-Antwort mit Zunahme der Atmung bei Abfall des arteriellen pH unter den Normwert von 7,4 (Azidose). Die beiden „Atemantriebe“ pH-Wert und  $\text{CO}_2$ -Partialdruck stehen in enger

Wechselbeziehung, da eine pH-bedingte Ventilationssteigerung zu einer verstärkten CO<sub>2</sub>-Abgabe über die Lungen und damit zu einem Absinken des arteriellen pCO<sub>2</sub> führt. Eine Abnahme des arteriellen O<sub>2</sub>-Partialdrucks (Hypoxie) führt ebenfalls zu einer Steigerung der Ventilation. Normalerweise hat der pO<sub>2</sub> nur einen geringen Einfluß auf die Atmung, im Falle einer herabgesetzten CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit (Pharmaka, Vergiftungen, chronische Lungenfunktionsstörung mit Hyperkapnie) kann es allerdings eine erhebliche Bedeutung erlangen. Diese 3 Größen stellen im Regelkreis des Atemantriebs die rückgekoppelten Atemantriebe dar.(3-5)

Die humorale Steuerung der Atmung erfolgt, wie bereits gesagt, über Chemorezeptoren. Mittels des N. vagus und des N. glossopharyngeus werden die Informationen zum medullären Rhythmusgenerator geleitet, von wo aus Impulse zu den Atemmuskeln laufen, so dass die Atmung den metabolischen Erfordernissen angepasst wird. Man unterscheidet ein kontrollierendes (steuerndes) System (Chemorezeptoren und medulläres Verarbeitungszentrum) und ein kontrolliertes (gesteuertes) System. In dem kontrollierenden System ist der pCO<sub>2</sub> die unabhängige Variable und die zentrale respiratorische Aktivität (Ventilation, ausgedrückt als Atemminutenvolumen) die abhängige Variable. Zwischen diesen beiden Größen, mit pCO<sub>2</sub> auf der X-Achse und dem AMV auf der Y-Achse (Abszisse) besteht eine lineare Beziehung. Die Neigung (Steigung) dieser Gerade kann als Indikator der Empfindlichkeit des CO<sub>2</sub>-kontrollierenden Systems (respiratorischen Systems) gewertet werden (4). So bewirkt eine Steigerung des pCO<sub>2</sub> um 1 mmHg eine Zunahme des AMV von 3,5 l/min. Anders ausgedrückt beträgt die normale CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit bei jungen Erwachsenen 3,5 l/min pro mmHg. Diese Empfindlichkeit nimmt im Alter ab, so beträgt sie im Alter von 70 Jahren nur noch 1,9 l/min pro mmHg. Eine Verschiebung des Säure-Basen-Status des Körpers hat ebenfalls eine Auswirkung auf die Atemantwortkurve. Bei einer metabolischen Azidose verschiebt sich die CO<sub>2</sub>-Atemantwortkurve nach links, der pCO<sub>2</sub> nimmt ab. Die CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit des respiratorischen Systems beurteilt man anhand der Wirkung des CO<sub>2</sub>-Reizes auf die Atmung. Dies ist ein mögliches Verfahren für die klinische Routine. Die Atemantwortkurve ist allerdings nicht alleine von der

Empfindlichkeit des respiratorischen Systems abhängig (z.B. Säuren-Basen-Status des Blutes, des Liquors und des Hirngewebes). Gemessen wird, indem man den  $p\text{CO}_2$  der Atemluft ändert und die Auswirkung auf die Ventilation (V, oder AMV) misst.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Die Studie ist eine prospektive, randomisierte, einfach-blinde Studie.

#### **3.2 Definitionen**

CO<sub>2</sub>-Response Curve: Atemantwortkurve, die nach Stimulation des Atemzentrums mit Carbogengas (5% CO<sub>2</sub>) präoperativ und eine, sowie zwei Stunden postoperativ erreicht wird.

tpCO<sub>2</sub>: transkutan gemessener CO<sub>2</sub>-Partialdruck

Extubationszeit: Zeitdauer zwischen dem Ende der Propfol-Infusion bzw. dem Schließen des Sevofluran-Vapors (Ausleitungszeitpunkt) und des Aufwachens bzw. der Extubation.

Postoperativer Analgetikaverbrauch: Menge an Piritramid (Dipidor<sup>®</sup>), die vom Patienten mittels Schmerzpumpe (PCA) selbst angefordert wird und vom Untersucher eine, zwei, sechs und vierundzwanzig Stunden postoperativ dokumentiert wird.

Postoperative Schmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Müdigkeit: Die Patienten wurden eine, zwei, sechs und vierundzwanzig Stunden postextubationem zu ihren Befinden gefragt. Dabei wurde explizit nach Schmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel und Müdigkeit gefragt. Die Patienten wurden gebeten, die Intensität der Befindlichkeitsstörung mit einem Wert zwischen 0 (keine) bis 10 (kaum auszuhalten) anzugeben. Außerdem wurden die Anzahl und Zeitpunkte eventuell auftretender emetischer Episoden (Würgen oder Erbrechen) dokumentiert.

Postoperative Vigilanz: Sie wurde mit den Subtests 4 und 5 des Short Syndrom Test (Anordnen von zweistelligen Zahlen der Reihenfolge nach in der kürzest möglichen Zeit) ein und zwei Stunden postextubationem überprüft. Um einen

Vergleichswert zu haben, wurde der Test bei den Patienten ebenfalls am Vortag der Operation durchgeführt.

Psychische und körperliche Befindlichkeit: Zur Objektivierung der Befindlichkeit wurde das mehrdimensionale Skalierungsverfahren BSKE-(EWL) nach Janke und Hüppe (Test und Handanweisung unveröffentlichter Institutsbericht, Lehrstuhl für biologische und klinische Psychologie der Universität Würzburg, 1995) präoperativ, sowie zwei, sechs und vierundzwanzig Stunden postoperativ eingesetzt. Aus den 52 gewonnenen Skalen wurden faktorenanalytisch 6 Dimensionen extrahiert. Weiterhin wurde das State-Trait-Angstinventar (STAI-G) von den Patienten präoperativ ausgefüllt.

TCI: target controlled infusion, eine voreingestellte Plasmazielkonzentration wird mittels einer speziellen Perfusorpumpe nach Angabe von Alter und Gewicht und der daraus berechneten Menge an Propofol angesteuert und aufrechterhalten. Der Plasmaspiegel wird intraoperativ nach klinischen Parametern (Blutdruck, Herzfrequenz) angepasst.

PCA: patient controlled analgesia. Der Patient kann sich mittels einer speziellen Perfusorpumpe selbst einen Bolus des Schmerzmittels (Piritramid) geben. Eine voreingestellte Sperrzeit, sowie festgelegte Bolusmengen und Obergrenzen verhindern eine Überdosierung. Die Anzahl der angeforderten und gegebenen Boli können abgerufen werden.

### **3.3 Medikamente**

#### **3.3.1 Remifentanil (Ultiva®)**

Hierbei handelt es sich um ein ultrakurzwirkendes Opioid, welches durch Blut- und Gewebeesterasen rasch metabolisiert und in pharmakologisch unwirksame Metabolite aufgespalten wird. Die Wirkung setzt bereits nach 1-1,5 min ein und hält nur kurz an ( $t_{1/2\beta}$  5,3-14,4 min) Die Elimination von Remifentanil ist unabhängig von der Infusionsdauer, sämtliche  $\mu$ -Rezeptor-vermittelten Wirkungen einschließlich Atemdepression sind auch nach langer Infusionsdauer rasch beendet. Durch die fehlende analgetische „Restwirkung“

in der frühen postoperativen Phase ist eine Supplementierung mit einem Analgetikum nötig. Die analgetische Potenz entspricht der von Fentanyl, einem häufig eingesetzten Opioid. Remifentanyl wurde zur Einleitung mit einer Infusionsrate von 1.0 µg/kg/min verabreicht, die nach einer Minute auf 0,1 µg/kg/min reduziert wurde. Die Infusionsrate wurde entsprechend des klinischen Bedarfs zwischen 0,05 und 0,2 µg/kg/min angepasst. Die kontinuierliche Infusion wurde mittels einer Anästhesiepumpe der Firma Graseby realisiert.

### 3.3.2 Sufentanil

Sufentanil besitzt im Vergleich zum Morphin eine 1000mal größere analgetische Wirkpotenz und eine große therapeutische Breite. Die analgetische Potenz ist 7-10fach stärker als die von Fentanyl. Damit ist es das derzeit klinisch eingesetzte Opioid mit der stärksten analgetischen Potenz. Nach der Zufuhr von hohen Dosen muss mit einer länger andauernden Atemdepression gerechnet werden. Sufentanil wird hepatisch metabolisiert und nur zu einem sehr geringen Anteil unverändert wieder renal ausgeschieden. Sufentanil ist ein hochselektiver µ-Rezeptoragonist. Zur Einleitung wurde ein Bolus von 0,1-0,5 µg/kg gegeben, die Aufrechterhaltung wurde durch eine kontinuierliche Infusion von 0,5 µg/kg/h (0,0025 - 0,01 µg/kg/min) erreicht. Die Infusion wurde etwa 45 Minuten vor erwartetem Narkoseende beendet.

### 3.3.3 Propofol (Disoprivan®)

Propofol ist ein rasch und kurzwirksames Hypnotikum ohne analgetische Wirkung. Es führt innerhalb von 25-40 Sekunden nach Zuführung in klinischen Dosen (2-2,5 mg/kg) zu einem Bewusstseinsverlust, der 4,5-8 Minuten anhält. Propofol wird zum großen Teil in der Leber konjugiert und über die Niere ausgeschieden. Längere Infusionsdauer führt zu einer gewissen Kumulation der Substanz. Im Rahmen einer Totalen Intravenösen Anästhesie (TIVA) wird es zur Aufrechterhaltung mit einer kontinuierlichen Rate von 4-6 mg/kg/h infundiert oder nach dem Prinzip der „target controlled infusion“ (TCI) mittels einer speziell entwickelten Perfusorpumpe, bei der ein gewünschter

Plasmaspiegel eingestellt werden kann, appliziert. Zur Einleitung wurde ein Plasmaspiegel von 5 µg/ml eingestellt. Wurde Propofol auch zur Aufrechterhaltung verwendet, so erfolgte die weitere Anpassung des Plasmaspiegels mittels hämodynamischer und elektroenzephalogischer (BIS) Parameter.

#### 3.3.4 Sevofluran

Das Inhalationsanästhetikum Sevofluran ist das jüngste der volatilen Anästhetika und lässt sich auf Grund seines schnellen An- und Abfluten gut steuern. Der MAC<sub>50</sub>-Wert (Die minimale alveoläre Konzentration eines Inhalationsanästhetikums, bei der bei 50% aller Patienten auf die Hautinzision nicht mehr mit Abwehrbewegung reagiert wird) beträgt beim Erwachsenen etwa 1,7 Vol% in Sauerstoff, 0,66 Vol% mit Lachgaszusatz.

Wurde die Narkose nach Einleitung mit Propofol gemäß der Stratifizierung mit einem volatilen Anästhetikum aufrechterhalten, so wurde die Propofolinfusion beendet und Sevofluran bis zu einer endexpiratorischen Konzentration von 2.0 Vol% bei einem Frischgasflow von 3 l/min angeflutet. Die endexpiratorische Konzentration wurde mittels hämodynamischer Parameter und des BIS-Wertes zwischen 1.0 – 4.0 Vol% dem klinischen Bedarf angepasst.

#### 3.3.5 Cisatracurium (Nimbex<sup>®</sup>)

Cisatracurium gehört zur Gruppe der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien. Sie hemmen durch eine kompetitive Hemmung von Acetylcholin am nikotinergen Rezeptor der motorischen Endplatte die neuromuskuläre Übertragung. Der Vorteil des Cisatracuriums liegt in der geringeren Histaminfreisetzung und den damit verbundenen kardiovaskulären Reaktionen. Die Intubationsdosis von Cisatracurium beträgt 0,15 mg/kg mit einer Anschlagzeit von 3-5 min und einer Wirkdauer von 55 min. Bei Bedarf wurde mit 0,03 mg/kg nachrelaxiert, wobei 45 min vor erwartetem Operationsende kein Cisatracurium mehr gegeben wurde.

### 3.3.6 Piritramid (Dipidolor®)

Der reine Opioidagonist Piritramid hat eine zu Morphin vergleichbare analgetische Potenz, jedoch eine längere Wirkdauer. Übelkeit und Erbrechen treten im Vergleich zu Morphin kaum auf. Um starken postoperativen Schmerzen vorzubeugen, wurde den Patienten bereits in der Ausleitungsphase prophylaktisch ein Bolus von 0,05 mg/kg Piritramid (Dipidolor®) verabreicht. Die postoperative Schmerztherapie wurde dann mittels einer PCA-Pumpe fortgeführt und protokolliert. Die Einstellungen der Pumpe waren wie folgt: Basalrate = 0 mg/h, Bolusdosis = 2.0 mg, Sperrzeit = 5 min.

### 3.3.7 Carbogengas der Firma Tyzcka

Das Carbogengas besteht aus einem Sauerstoff/Kohlenstoffdioxidgemisch mit einem Volumenanteil von 95% Sauerstoff und 5% CO<sub>2</sub>. Damit konnte das Atemzentrum mit einem konstanten CO<sub>2</sub>-Gehalt stimuliert werden.

## **3.4 Eingesetzte Geräte**

### 3.4.1 Becton+Dicinson TCI-Pumpe

Diese speziell für die Durchführung einer „target controlled infusion“ entwickelte Pumpe besitzt einen Aufsatz zur Detektion einer TCI-Spritze. Diese enthalten einen im Glaskolben eingearbeiteten Chip, durch den sie von der Pumpe erkannt werden. Nach Eingabe des Patientenalters und Patientengewichts kann eine gewünschte Zielplasmakonzentration (z.B. 5 µg/ml) für dieses Medikament eingestellt werden. Eine Veränderung des Plasmaspiegels ist jederzeit möglich. Eine graphische Darstellung des Plasmaspiegels und der nach Beendigung der Infusion noch benötigten Zeit bis zum Aufwachen des Patienten ermöglichen eine grobe Orientierung. Alle Parameter lassen sich auch noch im Nachhinein für die letzten 9 Patienten abrufen.

### 3.4.2 Graseby 3500 Anaesthesia Pump

Bei Verwendung dieser Spritzenpumpe ist die Angabe der Konzentration des Spritzeninhalts (z.B. 20.000 µg/ml), der gewünschten Dosierung (z.B. 0,25), der

Einheit (z.B.  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) und des Gewichts des Patienten nötig. Die erforderliche Menge wird berechnet und appliziert. Die Abfrage der bisher applizierten Gesamtmenge ist jederzeit möglich.

#### 3.4.3 PCA-Pumpe Fresenius PACOMP

Die Fresenius PACOMP-Pumpe entspricht in etwa einer normalen Perfusorpumpe. Sie besitzt eine abschließbare Klappe, so dass die Spritze mit dem betäubungsmittelgesetzpflichtigen Medikament nicht ohne Schlüssel herausgenommen oder verändert werden kann. Um die Pumpe programmieren zu können, ist ein weiterer Bedienschlüssel erforderlich. Die Anzahl der geforderten und gegebenen Boli, sowie die seit der letzten Bolusgabe verstrichenen Zeit in Minuten und die applizierte Gesamtmenge in Milliliter (ml), lassen sich auch ohne Schlüssel abrufen.

#### 3.4.4 BIS™-Monitor 1000 der Firma Aspect

Der Aspect 1000 Monitor kann einen Anhalt über die Narkosetiefe anhand des BIS™ (Bispektralindex)-Wertes geben. Über einen internen Algorithmus wird aus den Rohdaten des Frontallappen-EEG's ein Wert berechnet, der im Wachzustand des Patienten einen Wert um 85-100 einnimmt und bei vollständiger kortikaler Suppression („burst suppression“) gegen 0 geht. Dazu werden dem Patienten, nach gründlicher Reinigung der Haut mit Desinfektionsspray, im Bereich der Stirn (Referenz in der Mitte, rechts und links + Erdung) 4 Elektroden aufgeklebt.

#### 3.4.5 Tina™ Transkutanes $\text{pO}_2/\text{pCO}_2$ -Überwachungssystem von Radiometer, Copenhagen

Dieses Überwachungsgerät, welches vor allem in der pädiatrischen Intensivtherapie (v.a. Neonatologie) und in der Anästhesie eingesetzt wird, ermöglicht die kontinuierliche Blutgasüberwachung in Echtzeit. In unserem Fall war vor allem die transkutane Kohlendioxidüberwachung ( $\text{tpCO}_2$ ), die in enger Wechselbeziehung zum arteriellen  $\text{pCO}_2$  steht, von Interesse. Das Prinzip der transkutanen Messung basiert auf der Tatsache, dass eine Erhöhung der

Hauttemperatur die Hautdurchblutung steigert und die Haut für die Gasdiffusion durchlässig macht. Da in der Haut durch metabolische Prozesse Sauerstoff verbraucht wird und Kohlendioxid produziert wird, unterscheiden sich die Werte etwas von den arteriell gemessenen. Die lokale Hyperthermie (und Hyperämie) der Haut wird durch eine Heizspirale in der Elektrode erreicht. Es erfolgt eine gesteigerte Durchblutung (Kapillarblut wird arterialisiert) und  $tpO_2$  und  $tpCO_2$  nähern sich arteriellem Niveau. Der Abstand der Elektrode von den Kapillarschleifen beträgt ca. 0,3mm. (s. Abb. 1.1)

## Transkutane Elektrode

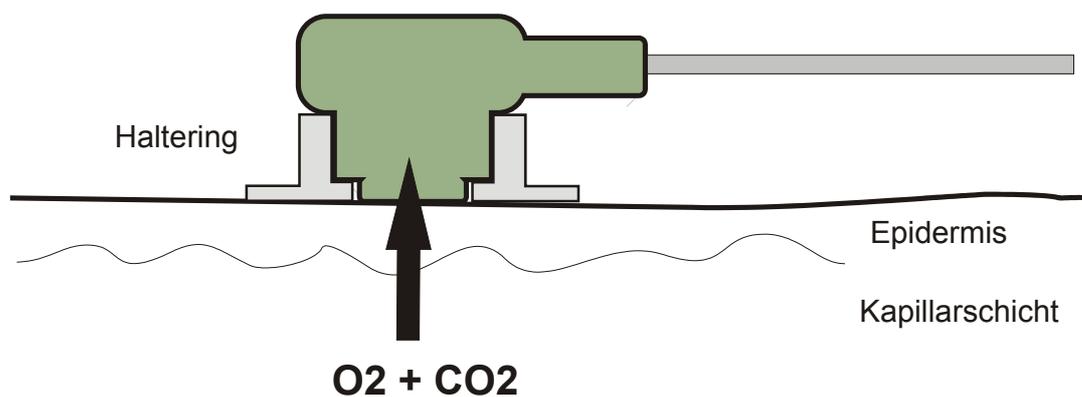


Abb. 1.1 Transkutane Elektrode zur Messung des  $tpCO_2$  der Firma Radiometer Copenhagen

Der Monitor besteht aus einer Messeinheit und einer Kalibrierungseinheit. Vor jedem neuen Patient wurde die Elektrode neu kalibriert. Die Elektrode wurde in einem haarfreien Bereich (ev. nach Rasur mit Einmalrasierer) am Unterarm platziert. Dazu wurde erst ein separater Fixiering aufgeklebt, in den die Elektrode hineingedreht wurde. Zur Verbesserung des Gasaustausches zwischen Elektrode und Haut wurde zuvor ein Tropfen einer Elektrolytlösung aufgebracht. Die Elektrode wurde in regelmäßigen Abständen mit einer neuen Membrane bespannt. Die gewonnenen Daten wurden über eine RS-232 Schnittstelle erfasst.

#### 3.4.6 RGM-Monitor der Firma Datex Ohmeda

Der RGM-Monitor dient der Messung der Atmung. Es kann das Atemzugvolumen, die Atemfrequenz und das Atemminutenvolumen gemessen werden. Dazu wird die Messeinheit (Turbine) in den expiratorischen Schenkel eingebaut und die Umdrehungen des Propellers optisch erfasst und auf dem Monitor angezeigt. Die Turbine wurde in regelmäßigen Abständen erneuert. Die Daten wurden über eine RS-232 Schnittstelle ausgelesen.

#### 3.4.7 Narkosesystem Sulla der Firma Dräger

Das Narkosesystem Sulla wird seit vielen Jahren zur Einleitung und Narkoseführung verwendet. Es wurde von uns leicht modifiziert (Ausbau des Vapors, besonders großer Reservoirbeutel), und so konnte dem Patienten wahlweise Carbogengas oder Sauerstoff/Raumluft zugeführt werden. Das System war über eine Wandsteckdose mit der zentralen Sauerstoffversorgung verbunden. In einer der Gasflaschenhalterungen befand sich der Carbogengaszyylinder. Über ein Flowmeter konnte man die Gaszufuhr regeln. Das System wurde eindeutig gekennzeichnet, um Verwechslungen auszuschließen!

#### 3.4.8 Atemmaske

Atemmaske für Erwachsene „groß“ mit Kopfband der Firma Jaeger-Toennies Medizintechnik, Höchberg.

#### 3.4.9 Vobis Highscreen Laptop, Pentium I 133 Mhz

Beide Messgeräte wurden bei der Messung der Atemantwortkurve mittels einer speziellen PCMCIA-Karte (seriell) mit dem Rechner verbunden. Die Daten wurden durch das Programm LabView graphisch angezeigt und abgespeichert.

### **3.5 Software**

Zur Datenerfassung mittels eines tragbaren Computers wurde das Programm *LabView* (National Instruments, Version 4.0) verwendet. Damit konnten

zeitgleich die Werte des Atemmonitors und der transkutanen CO<sub>2</sub>-Messung aufgezeichnet werden. Die Datenbank wurde mit *Microsoft Access 97* erstellt. Die graphische Darstellung der Atemantwortkurven erfolgte mit *Microsoft Excel 97*. Bei der statistischen Auswertung wurde *SPSS für Windows*, Standardversion, Release 10.0.7 (SPSS Inc., Institutslizenz) eingesetzt. Zur Verwaltung und zum Management der Literatur wurde das Programm *Reference Manager Professional Edition* Version 9.0 (Research Information Systems) verwendet. Die Textverarbeitung erfolgte schlussendlich mit *Microsoft Word* in der Version *Office 2000*.

### **3.6 Patientenkollektiv**

#### 3.6.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 23 und 64 Jahren, die zu einer elektiven Bandscheibenoperationen stationär aufgenommen waren. In Frage kamen Patienten mit einer ASA-Klassifikation zwischen I und III. Keiner der Patienten gehörte der Klasse ASA III an. Die Einwilligungserklärung wurde am Vorabend nach ausführlicher Aufklärung und Information eingeholt und mittels Unterschrift dokumentiert.

#### 3.6.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien galten:

- Notfalloperationen
- ASA Klassifikation IV bis V
- Vorherige Teilnahme an dieser Studie
- Niereninsuffizienz mit einem Kreatininspiegel > 1,4 mg/dl oder schwere Leberinsuffizienz mit einem Gesamtbilirubin >1,2 mg/dl.
- Allgemeine Kontraindikationen für die Anwendung der einzubeziehenden Medikamente.

#### 3.6.3 Studieninformation und Patienteneinwilligung

(Originale siehe Anhang)

### **3.7 Randomisierung**

Die Randomisierung erfolgte nach einer vorgegebenen Liste (siehe Anhang). Dabei waren die Narkosen jeweils nach dem zu verwendenden Opioid (Remifentanil versus Sufentanil) und dem Aufrechterhaltungs-Hypnotikum (Propofol versus Sevofluran) stratifiziert. Die Nummern von 1 bis 40 wurden der chronologischen Reihenfolge nach vergeben.

### **3.8 Anästhesiologisches Vorgehen und Monitoring**

#### 3.8.1 Präoperatives Vorgehen

Der Patient wurde am Vortag der Operation aufgesucht und ausführlich über Zielsetzung und mögliche Risiken aufgeklärt. Nach schriftlicher Einwilligung wurde der Patient entsprechend der Randomisierungsliste dem unverblindeten Narkoseverfahren zugeordnet. Anschließend bat man den Patient in einen Untersuchungsraum, in dem die Versuchsanordnung zur Messung der Atemantwortkurve aufgebaut war.

#### 3.8.2 Versuchsdurchführung:

Dem Patienten wurde eine TINA-Elektrode zur transkutanen CO<sub>2</sub>-Messung am Unterarm angebracht. Nach Anpassung und Überprüfung der Maske auf Dichtigkeit konnte der Patient sich an das Atmen mit der Maske gewöhnen. Sobald sich ein Ruhewert eingestellt hatte, wurde der Atemkalkbehälter herausgenommen und mit dem Zuführen des Carbogengases (siehe Abb. 1.2, Messanordnung) begonnen und die Messung bis zu einer deutlichen Zunahme des AMV (mindestens doppeltes AMV) oder dem Auftreten einer deutlichen Dyspnoe durchgeführt (CO<sub>2</sub> nicht höher als 60 mmHg). Dann stellte man das Kreisteil wieder auf Sauerstoff um, setzte den Atemkalkbehälter wieder ein und zeichnete die Werte bis zum Wiedereinpendeln auf einen Ruhewert auf. Das Programm *LabView* stellte den Verlauf der Atemantwortkurve graphisch dar. Die Daten wurden als txt-file im ASCII-Format abgespeichert. Eine Datensicherung erfolgte zusätzlich sowohl auf Disketten, als auch auf der Festplatte des Institutsrechners. Die Daten im ASCII-Format wurden über einen

Importfilter in das Programm Microsoft Excel 97 überführt und dort graphisch als Punkt (X,Y)-Diagramm dargestellt. Dabei wurde das transkutan gemessene Kohlendioxid ( $tpCO_2$ ) auf der X-Achse aufgetragen und das Atemminutenvolumen (AMV) auf der Y-Achse. Die Werte Slope (Steigung) und Offset (Schnittpunkt der Geraden mit der Y-Achse) gingen mit in die Datenbank ein.

## Meßanordnung

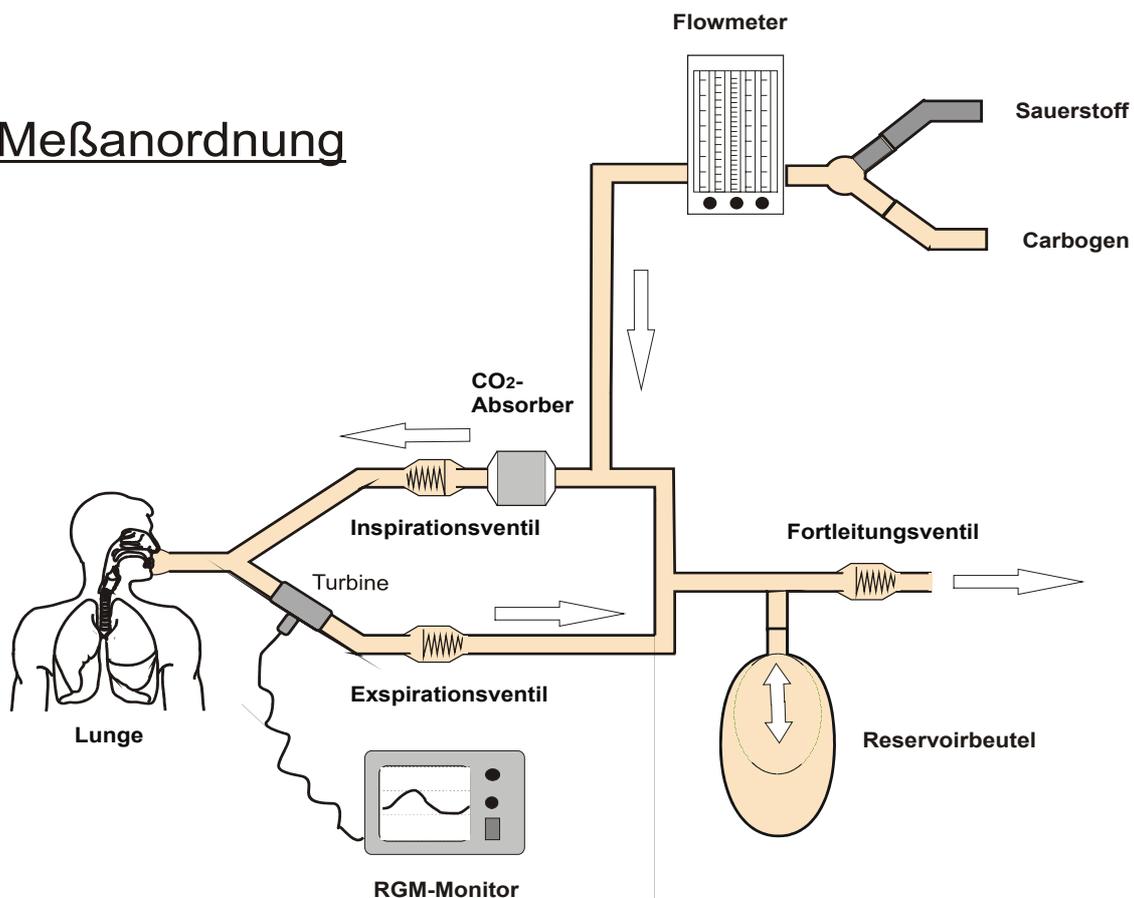


Abb. 1.2 Versuchsaufbau zur Atemantwortmessung

### 3.8.3 Atemantwortkurve

Mit den aus der Flowmessung (Atemminutenvolumen) und der transkutanen  $pCO_2$ -Messung gewonnenen Daten wurden pro Patient jeweils 3 Atemantwortkurven ( $CO_2$ -response curve) erstellt. Die  $tpCO_2$ -Werte vor Beginn der Messung und nach der Messung wurden gemittelt und als Ruhe- $CO_2$  zu

den einzelnen Versuchszeitpunkten (präoperativ, 60 min postoperativ (P60), 120 min postoperativ (P2h)) in die Datenbank aufgenommen. Äquivalent wurde mit dem Atemminutenvolumen und der Atemfrequenz verfahren.

#### 3.8.4 Originaldaten

Die Atemantwortkurven wurden mit Microsoft Excel erstellt. Dabei wurde das  $tpCO_2$  auf der Abszisse und das Atemminutenvolumen auf der Ordinate aufgetragen. Die einzelnen Punkte wurden zu einer Datenreihe verbunden. Eine lineare Trendlinie wurde hinzugefügt, die Geradengleichung ( $y = a * x + b$ ) und das Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) wurden in der Grafik angezeigt.

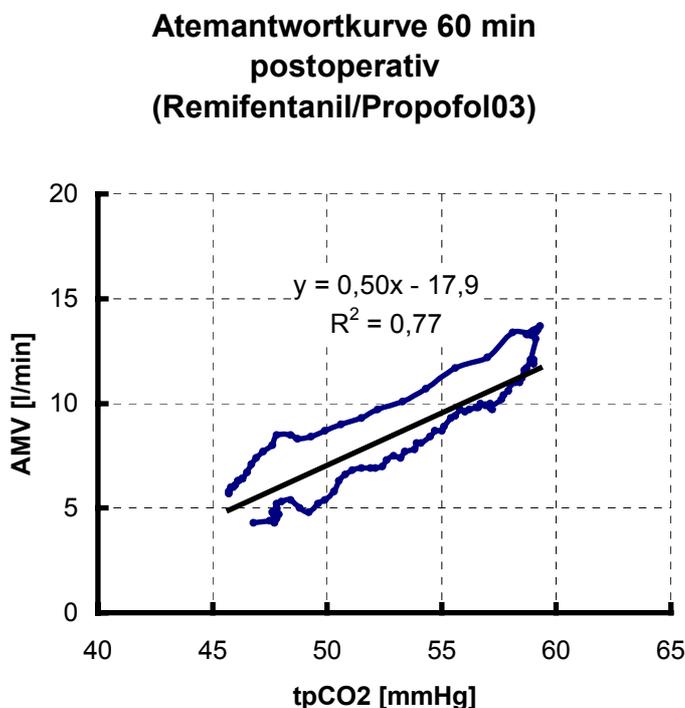


Abb. 1.3: Atemantwortkurve 60 min postoperativ bei dem Patienten Remifentani/Propofol03

#### 3.8.5 Berechnete Werte

Anhand der in der Datenbank gespeicherten Werte wurden folgende weiteren Werte zur Beurteilung der Atemdepression berechnet:

- $MV_{(norm)}$ : normiertes Ruhe-AMV.  $[RuheAMV_{(pat)} / Gewicht_{(pat)} * 70]$

- **MV50<sub>(norm)</sub>**: interpoliertes Minutenvolumen bei einem CO<sub>2</sub> von 50 mmHg, normiert auf eine 70 kg schwere Person.  

$$[70 \cdot (50 \cdot \text{slope}_{(\text{pat})} + \text{offset}_{(\text{pat})}) / \text{Gewicht}_{(\text{pat})}] = 70 \cdot (50 \cdot a + b) / \text{Gewicht}$$
- **CO<sub>2</sub>Apn**: „apnoische Schwelle“ = extrapoliertes CO<sub>2</sub> bei einem Minutenvolumen von 0 bezogen auf ein MV von 100ml/kgKG.  

$$[(0,1 \cdot \text{Gewicht}_{(\text{pat})} - \text{offset}_{(\text{pat})}) / \text{slope}_{(\text{pat})}] = (0,1 \cdot \text{Gewicht} - b) / a$$
- Folgende Differenzen wurden jeweils aus den gemessenen und berechneten Werten gebildet:
- **PrePoAF**: Differenz zwischen der präoperativen und dem aus den 2 postoperativen Messungen gemittelten Ruheatemfrequenz PreAF-  

$$(\text{P60AF} + \text{P2hAF}) / 2$$
- **PrePoMV<sub>(norm)</sub>**: Differenz zwischen dem präoperativen und dem aus den 2 postoperativen Messungen gemittelten normierten Ruhe-AMV.  

$$\text{PreMV}_{(\text{norm})} - (\text{P60MV}_{(\text{norm})} + \text{P2hMV}_{(\text{norm})}) / 2$$
- **PrPoMV50<sub>(norm)</sub>**: Differenz zwischen dem präoperativen und dem aus den 2 postoperativen Messungen gemittelten normierten auf ein CO<sub>2</sub> von 50 mmHg interpoliertem AMV.  

$$\text{PreMV50}_{(\text{norm})} - (\text{P60MV50}_{(\text{norm})} + \text{P2hMV50}_{(\text{norm})}) / 2$$
- **DifCO<sub>2</sub>Apn**: Differenz zwischen dem präoperativen und dem aus den 2 postoperativen Messungen berechneten und gemittelten apnoischen Schwellenwert (AMV=0).  

$$(\text{P60CO}_2\text{Apn} + \text{P2hCO}_2\text{Apn}) / 2 - \text{PreCO}_2\text{Apn}$$
- **PrePoSlope**: Differenz zwischen präoperativer Steigung und den beiden gemittelten postoperativen Werten für die Steigung.  

$$\text{PreSlope} - (\text{P60Slope} + \text{P2hSlope}) / 2$$

Vom Short Syndrom Test (SST) wurde der Subtest 4 und 5 durchgeführt und die gemessene Zeit in Sekunden auf dem präoperativen Erfassungsbogen notiert. Auf diesem wurden ebenfalls Pulsfrequenz und Blutdruck festgehalten.

Abschließend wurde der Patient gebeten, den Fragebogen des Freiburger Persönlichkeitsinventars und des State-Trait-Angstinventars (STAI) auszufüllen.

### 3.8.6 Befindlichkeit

Die „Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftswörtern (BSKE-(EWL))“ nach Janke, Debus, Erdmann und Hüppe (6) diente der mehrdimensionalen Beschreibung des Befindens zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor und nach der Narkose. Ein entsprechender Fragebogen wurde präoperativ sowie nach 6 und 24 Stunden postoperativ ausgeteilt und zu diesen Zeitpunkten von den Patienten bearbeitet. Der Test enthielt eine verständliche Anweisung, die eine Bearbeitung ohne weitere Hilfe ermöglichte. Der Zeitaufwand beim ersten Mal betrug 1-4 Minuten. Eine Kopie des BSKE(EWL)-Fragebogens findet sich im Anhang. Verwendet wurde eine Variation der Normalform mit vier zusätzlich angehängten Items (25 - 28), die vor allem klinisch-internistischen Fragestellungen dient. Das Verfahren hat 24 Skalen und berücksichtigt die Aspekte der Eigenschaftswörterliste (EWL) nach Janke und Debus (7), sowie Aspekte der Aggressivität und des somatischen Befindens. Der Patient beschreibt auf einer sieben-stufigen Skala sein aktuelles Befinden.

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

Jede Skala ist gekennzeichnet durch ein Substantiv und zwei Adjektive (z.B. Gefühl der Müdigkeit bzw. müde, schläfrig). Die 24 Skalen der BSKE-(EWL) wurden nach Ergebnissen faktorenanalytischer Auswertungen zu sechs Subtests zusammengefasst. (vgl. Tabelle 1.1)

Tab. 1.1 Zusammenfassung der Subtests des BSKE

<b>Subtest</b>	<b>Skala</b>	<b>Item</b>
Gehobene Stimmung	Seelisches Wohlbefinden	2
	Kontaktfreudigkeit	4
	Innere Entspannung	10
	Freude	13
	Selbstsicherheit	15
	Gehobene Stimmung	20
Angst	Innere Erregtheit	1
	Ängstlichkeit	5
	Körperliche Erregtheit	6
	Empfindlichkeit	9
	Traurigkeit	14
Hostilität	Aggressivität	7
	Mißstimmung	11
	Feindseligkeit	16
	Ärger	18
Desaktiviertheit	Energielosigkeit	3
	Benommenheit	17
	Müdigkeit	19

	Körperliches Unwohlsein	23
Vigilanz	Aktivität	8
	Wachheit	12
	Konzentriertheit	21
Introvertiertheit	Nach-Innen-Gekehrt-Sein	22
	Verträumtheit	24

### 3.8.7 Narkoseeinleitung

Vor der Narkoseeinleitung wurde alle 5 Minuten die Pulsfrequenz und der Blutdruck bestimmt. Zur Messung des transkutanen pCO<sub>2</sub> brachte man möglichst an der gleichen Stelle des Unterarms (wie am Vortag der Operation) die Elektrode an. Der Patient wurde mit dem Aspect 1000 Monitor zur Bestimmung der Narkosetiefe verbunden. Die Ableitung der Hirnströme erfolgte durch 4 im Bereich der Stirn angebrachter Elektroden.

Der Patient erhielt mindestens eine 18 G Venenverweilkanüle, über die eine Elektrolytlösung infundiert wurde. Über ein spezielles Konnektionssystem oder zwei Dreivegehähne wurden die beiden Perfusoren angeschlossen. Die Einleitung erfolgte bei beiden Narkoseformen immer jeweils mittels Propofol, abhängig vom verwendeten Opioid jedoch unterschiedlich: Da Sufentanil aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften erst nach ca. 7 Minuten sein Wirkmaximum im Effektkompartiment erreicht, wurde die Infusion mit einer Rate von 0.3 µg/kg/min über eine Minute verabreicht (Bolus) und danach auf 0.0025 µg/kg/min reduziert. Vor der Einleitung mit Propofol wurde der Patient mit 100% Sauerstoff über 3 Minuten ausreichend präoxygeniert. Propofol wurde dann mittels der Becton-Dicinson TCI-Pumpe mit einer Zielplasmakonzentration von 5 µg/ml infundiert. War dieser Patient für das

Opioid Remifentanyl vorgesehen, erfolgte nun erst aufgrund der kürzeren Anschlagzeit von 1,5 Minuten die Gabe des Bolus von 1.0 µg/kg/min über eine Minute und anschließender Reduktion auf 0.1 µg/kg/min.

Bei unkomplizierter Maskenbeatmung wurde mit 0.15 mg/kg Cisatracurium (Nimbex) relaxiert und nach 2-3 Minuten intubiert.

Die hämodynamischen Parameter (Blutdruck und Pulsfrequenz) sowie der BIS™-Wert wurden während der Einleitung bis 10 min nach der Intubation minütlich protokolliert. Ebenso wurden die Zeitpunkte des Narkosebeginns, der Intubation und des OP-Beginns festgehalten.

### 3.8.8 Intraoperatives Vorgehen

Nach Lagerung des Patienten (in Bauchlage) erfolgte die Aufrechterhaltung der Narkose gemäß der Stratifizierung entweder mit Propofol oder Sevofluran. Die Beatmung erfolgte in einem Sauerstoff/Luft Gemisch mit einem Sauerstoffanteil von 35%.

Die Dosisanpassung der Hypnose, d.h. weiteres Öffnen oder Schließen des Sevofluran-Vapors, bzw. Erhöhen oder Senken der Plasmazielkonzentration von Propofol, erfolgte nach dem Bispectral-Index (BIS™). Zielgröße waren ein BIS™ um 50 +/- 5.

Die Dosisanpassung der Analgesie erfolgte nach vegetativen Parametern. So wurde die Infusionsrate in einen Bereich eingestellt, in dem keine Schmerzreaktion auf chirurgischen Stimulus auftraten. Als solche Reaktionen galten: Spontanbewegungen des Patienten, Husten, vermehrte Schweißbildung oder Tränenbildung, Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck. Da man im Bereich des Rückenmarkskanals operierte, wurde auf eine ausreichend großzügige Analgesie geachtet, um auch bei starken Schmerzreizen keine plötzliche Schmerzreaktionen zu provozieren.

Die transkutane CO<sub>2</sub>-Messung wurde intraoperativ durch eine arterielle Blutgasanalyse (BGA) und endexpiratorische Atemgasmessungen verifiziert.

### 3.8.9 Ausleitung

Aufgrund der längeren Halbwertszeit des Sufentanil gegenüber dem Remifentanil, wurde die Infusion bereits ca. 45 Minuten vor erwartetem Operationsende (letzte Hautnaht) beendet. Remifentanil und Propofol bzw. Sevofluran wurden bis zum Ende der Operation unverändert appliziert, um bezüglich der Aufwachzeiten vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Etwa 30 Minuten vor OP-Ende erhielt jeder Patient einen Bolus Piritramid (Dipidolor®) von 0,05 mg/kg zur postoperativen analgetischen Prophylaxe.

Das Ende der Propofolinfusion bzw. der Sevofluranzufuhr (entspricht der letzten Hautnaht) sowie der Extubationszeitpunkt wurde auf dem intraoperativen Erfassungsbogen notiert, um die Aufwachzeit feststellen zu können. Blutdruck, Puls und BIS™-Werte wurden zwischen Ende der Anästhetikazufuhr und bis 10 min nach Extubation alle 5 Minuten erfasst.

### 3.8.10 Postoperative Betreuung

Die unmittelbar anschließende postoperative Betreuung fand in einem separaten Untersuchungsraum statt. Hier wurde dem Patienten eine Schmerzpumpe (PCA) zur Verfügung gestellt. Da insbesondere Remifentanil über eine sehr kurzen Halbwertszeit verfügt, wurde eine sofortige Bereitstellung einer suffizienten Analgesie damit sichergestellt.

In den beiden ersten postoperativen Stunden verblieben die Patienten in unserer Obhut. Sauerstoffsättigung, Puls, Blutdruck und Analgetikaverbrauch wurden kontinuierlich überwacht und zu den Zeitpunkten 30 min, 60 min und 120 min protokolliert. Zu diesen Zeitpunkten wurde der Patient auch gebeten mittels der Visuellen Analog Skala (VAS) Angaben zur Intensität von Schmerzen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel und Übelkeit zu machen. Die Anzahl evtl. bis zu diesem Zeitpunkt aufgetretener emetischer Episoden (Würgen, Erbrechen) wurde ebenfalls notiert. Kam es innerhalb dieses Zeitraums zu dem Auftreten von PONV, so wurde das erste Ereignis mit 5mg Tropisetron (Navoban®), bei Persistenz der Symptomatik über 10 min oder

erneutem/weiteren Auftreten mit 62,5 mg Dimenhydrinat (Vomex A<sup>®</sup>) therapiert. Nach der ersten Stunde wurde bei den Patienten der erste postoperative Atemtest durchgeführt, zuvor wurde die Vigilanz mittels des SST 4 und 5 überprüft. Nach einer weiteren Stunde (120 Minuten postoperativ) erfolgte der zweite Atemtest und die erneute Vigilanztestung.

Gab es keine klinischen Bedenken, so wurde der Patient danach mit der PCA-Pumpe auf die Station verlegt.

### 3.8.11 Stationsvisiten

Jeweils 6 und 24 Stunden postoperativ wurde der Patient auf der Station visitiert. Hierbei wurde der Patient wieder nach der Intensität von Schmerzen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel und Übelkeit mittels der VAS befragt. Die Anzahl evtl. bis zu diesem Zeitpunkt aufgetretener emetischer Episoden (Würgen, Erbrechen) wurde ebenfalls notiert. Die BSKE-Bögen wurden dem Patienten vorgelegt und nach dem Ausfüllen, welches ohne Anwesenheit des Untersuchers erfolgen sollte, wieder eingesammelt.

Funker-Nummer, Kliniktelefonnummer und private Nummern waren auf Station hinterlegt, so dass bei Auftreten von Problemen oder bei Unklarheiten jederzeit ein Mitarbeiter erreichbar war.

Dem Patienten war es abschließend noch möglich, Anregungen und Kritik anzubringen. Sofern ein Vergleich zu vorhergehenden Operationen individuell möglich war, wurde der Patient befragt, ob er für diese Form der Narkose bereit gewesen wäre einen Zuschlag (und wenn ja in welcher Höhe?) zu zahlen.

## **3.9 Statistik**

### 3.9.1 Hypothesen

Die Nullhypothese  $H_{01}$  lautet: die Atemfunktion, hier als in der Atemantwortkurve ermitteltes Ruhe-AMV bei  $pCO_2$  von 40 mmHg, ist in den ersten zwei postoperativen Stunden durch die verwendeten Medikamente nicht eingeschränkt. Die Alternativhypothese  $H_{A1}$  lautet: Eines oder mehrere der

verwendeten Medikamente schränkt die Atemfunktion in den ersten zwei postoperativen Stunden ein, i.e. reduziert das Ruhe-AMV um 50% (einseitige Testung).

Die Nullhypothese  $H_{02}$  lautet: Die Vigilanz und die postoperative Befindlichkeit (sekundäre Zielkriterien) werden nicht beeinflusst. Die Alternativhypothese  $H_{A2}$  lautet: Eines oder mehrere der verwendeten Medikamente beeinflussen Vigilanz und die postoperative Befindlichkeit in den ersten 24 Stunden postoperativ (zweiseitige Testung).

### 3.9.2 Stichprobengleichheit

ANOVA und t-Test für unverbundene Stichproben wurden als confirmatorische Statistik zur Analyse der Stichprobengleichheit bei normalverteilten Variablen verwendet. Bei nicht normalverteilten Variablen kam der U-Test von Mann und Whitney zur Anwendung.

### 3.9.3 Prüfung der Hypothesen

Zur analytischen Statistik wurde der Kruskal-Wallis- und der Mann-Whitney-Test verwendet. Die Berechnungen wurden mit SPSS für Windows auf einem Pentium II 166 MHz durchgeführt.

### 3.9.4 Stichprobenumfang

Prinzipiell ist der erforderliche Stichprobenumfang von verschiedenen Parametern abhängig. Erstens von der als signifikant festgelegten Irrtumswahrscheinlichkeit „ $p$ “, dass die Nullhypothese nicht zutreffend ist ( $\alpha$ -Fehler oder Fehler erster Ordnung), zweitens von der Irrtumswahrscheinlichkeit  $\beta$ , dass ein tatsächlich bestehender Unterschied nicht erkannt wird (dem Fehler zweiter Ordnung,  $\beta$ -Fehler), drittens von der Streuung der Werte und viertens von der Höhe der erwarteten Differenz.

Als Fehler erster Ordnung ( $\alpha$ -Fehler) wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  festgelegt. Als Fehler zweiter Ordnung ( $\beta$ -Fehler) wird 0,2 festgelegt,

so dass die Power ( $1-\beta$ ) gleich 0,8 beträgt, d.h. ein tatsächlich existierender Unterschied wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% auch erkannt werden. Als Ruhe-AMV wird das physiologische AMV von 80-100 ml/kg/min angenommen, bei einem 70-80 kg schweren Patienten also um ca. 7 l/min. Bei einer Standardabweichung von 2,5 l/min und einer erwarteten Reduktion auf die Hälfte (um 3,5 l/min) benötigt man damit 9 Patienten pro Gruppe.

### 3.9.5 Multiple lineare Regression

Um einen möglichen Zusammenhang (und die Art des Zusammenhangs) der unabhängigen Variablen mit den Zielgrößen feststellen zu können, wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse vorgenommen. Es wurden die Koeffizienten der Gleichung:

$$y = b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_n * x_n + a$$

berechnet, wobei n die Anzahl der unabhängigen Variablen darstellt ( $x_1$  bis  $x_n$ ), b den jeweilige Regressionskoeffizient und a die Konstante.

R-Quadrat ist das Bestimmtheitsmaß und wird aus dem Quotienten des durch die Regressionsgleichung erklärten Teil der Varianz (erklärte Varianz) und der Gesamtvarianz berechnet. Dabei gilt: Gesamtvarianz = Residualvarianz + erklärte Varianz.  $R^2$  stellt ein Maß für die Güte der Anpassung durch die Regressionsgerade dar. Der Wert liegt immer zwischen 0 und 1 (Residualvarianz = 0).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

#### 4.1.1 Definitionen

Die verwendeten Narkoseverfahren wurden jeweils nach verwendetem Opioid (Remifentanil versus Sufentanil) und verwendetem Hypnotikum zur Aufrechterhaltung der Narkose (Propofol versus Sevofluran) in Gruppen von 0 bis 3 klassifiziert.

Demnach ergeben sich folgende Narkosegruppen:

- 0 = Sufentanil + Sevofluran
- 1 = Remifentanil + Sevofluran
- 2 = Sufentanil + Propofol
- 3 = Remifentanil + Propofol

#### 4.1.2 Fallzahlen

Von den insgesamt 35 ausgewerteten Patienten befanden sich 11, 6, 7 und 11 Patienten jeweils in den Gruppen 0, 1, 2 und 3.

Aus den Randsummen der Kreuztabelle ergibt sich ebenfalls, daß 17 Patienten eine Narkose mit Remifentanil, 18 mit Sufentanil als Opioid erhielten. Bei 18 Patienten wurde Propofol, bei 17 Sevofluran zur Aufrechterhaltung verwendet.

Tab. 2.1: Fallzahlen in den einzelnen Narkosegruppen

	Remifentanil	Sufentanil	
Propofol	11	7	18
Sevofluran	6	11	17
6	17	18	35

### 4.1.3 Unabhängige Variablen

Zwischen den Gruppen ergaben sich bezüglich der unabhängigen Variablen keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 2.2: Kreuztabelle der unabhängigen Variablen und präoperativen Messwerte als Median [25. und 75. Perzentile]

	0	1	2	3	p <sup>m</sup>
Alter	38 [34;45]	38 [31,5;46]	46 [33;52]	44 [41;51]	0,493
BMI <sup>a</sup>	24,7 [23,5;27,1]	28,7 [21,7;31,3]	28,4 [23,6;29,9]	24,4 [23,7;26,8]	0,692
Zig/d <sup>b</sup>	10 [0;20]	0 [0;27,5]	20 [0;20]	0 [0;0]	0,078
SST <sub>4 präop</sub> <sup>c</sup>	21 [19;25]	18 [14,5;22]	25 [20;27]	22 [18;25]	0,221
SST <sub>5 präop</sub> <sup>d</sup>	18 [12;18]	17 [13,5;17,5]	16 [13;18]	15 [13;16]	0,688
OP-Dauer/min	145 [96;166]	157 [112;234]	148 [107;202]	159 [130;200]	0,521
CO <sub>2</sub> präop <sup>e</sup>	37,9 [36,9;46,1]	33,3 [32,5;37,5]	36,3 [35,3;43,4]	39,5 [37,8;41,7]	0,118
AF <sub>präop</sub> <sup>f</sup>	9 [8;11]	14 [10,3;14,3]	12 [10;15]	11 [9,5;13]	0,12
AMVn <sub>präop</sub> <sup>g</sup>	8,1 [5,3;9,2]	7,5 [6,4;8,2]	7,5 [6,5;9,2]	7,9 [6,6;8,7]	0,925
AMVn50 <sub>präop</sub> <sup>h</sup>	14,5 [9,9;24,0]	18,3 [12,9;20,5]	20,4 [12,8;23,2]	13,4 [11,7;18,1]	0,687
CO <sub>2</sub> Apn <sub>präop</sub> <sup>i</sup>	35,3 [28,8;40,8]	31,9 [26,6;38,8]	35,1 [28,7;39,1]	38,2 [35;41,4]	0,312
Steigung <sub>präop</sub> <sup>k</sup>	0,83 [0,46;1,0]	0,65 [0,45;1,0]	0,88 [0,63;1,3]	0,6 [0,54;0,83]	0,64
Y-Achse <sub>präop</sub> <sup>l</sup>	-18,9 [-33,9;-11,8]	-12,3 [-27,6;-6,4]	-24,2 [-35,2;-13,1]	-15,7 [-23,5;-11,3]	0,603

a. BMI: Body mass-index [kg/m<sup>2</sup>], b. Zig/d: Anzahl der Zigaretten pro Tag, c. SST<sub>4 präop</sub>: Vigilanztest mittels des Short Syndrom Tests, Subtest 4 [sec], d. SST<sub>5 präop</sub>: Short Syndrom Test, Subtest 5 [sec], e. CO<sub>2</sub>präop: Ruhe tpCO<sub>2</sub> präoperativ, f. AF<sub>präop</sub>: Ruheatemfrequenz präoperativ [1/min], g. AMVn<sub>präop</sub>: auf 70 kg Patienten normiertes Atemminutenvolumen präoperativ [l/min], h. AMVn50<sub>präop</sub>: interpoliertes AMVn<sub>präop</sub> bei einem CO<sub>2</sub> von 50mmHg [l/min], i. CO<sub>2</sub>Apn<sub>präop</sub>: apnoischer Schwellenwert (AMV=0) [mmHg], k. Steigung<sub>präop</sub>: Steigung der Geradengleichung der Trendlinie der Atemantwortkurve präoperativ, l. Y-Achse<sub>präop</sub>: Y-Achsenabschnitt der Geradengleichung der Atemantwortkurve präoperativ, m: Kruskal-Wallis-Test

#### 4.1.3.1 Alter

Der Altersdurchschnitt (Median mit 25. und 75. Perzentile) lag bei Gruppe 0 bei 38 [34;45] Jahren, bei Gruppe 1 = 38 [31;46] Jahren, bei Gruppe 2 = 46 [33;52] Jahren und bei Gruppe 3 = 44 [41;51] Jahren. (Abb. 2.1). Zwischen den Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test).

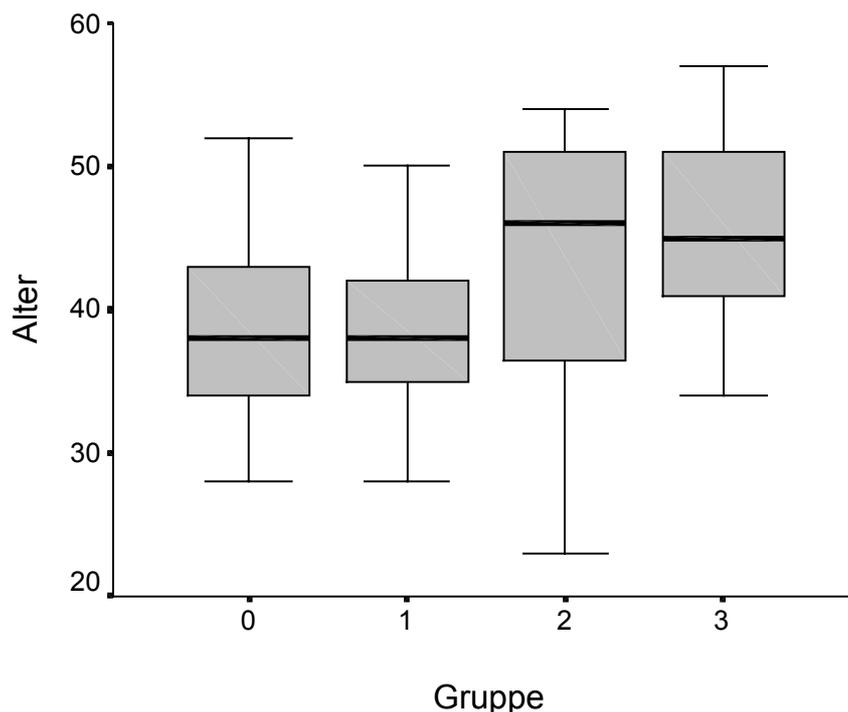


Abb. 2.1: Median und Quartile des Alters für die 4 Gruppen

#### 4.1.3.2 Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index wurde für jeden Patienten aus Körpergröße in m und Körpergewicht in kg errechnet. Bei einem Normalgewicht wird ein BMI von 18,5-24,9 angenommen. Werte zwischen 25,0-29,9 werden als Präadipositas bezeichnet. Keine der Gruppen konnte im Mittel der Gruppe Adipositas Grad I (30,0-34,9) zugeordnet werden. (Abb. 1.5) Lediglich in der Gruppe 0 gab es einen Ausreißer nach oben mit einem BMI von 32,74 und in der Gruppe 3 einen nach unten mit einem BMI von 17,16. Zwischen den Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test).

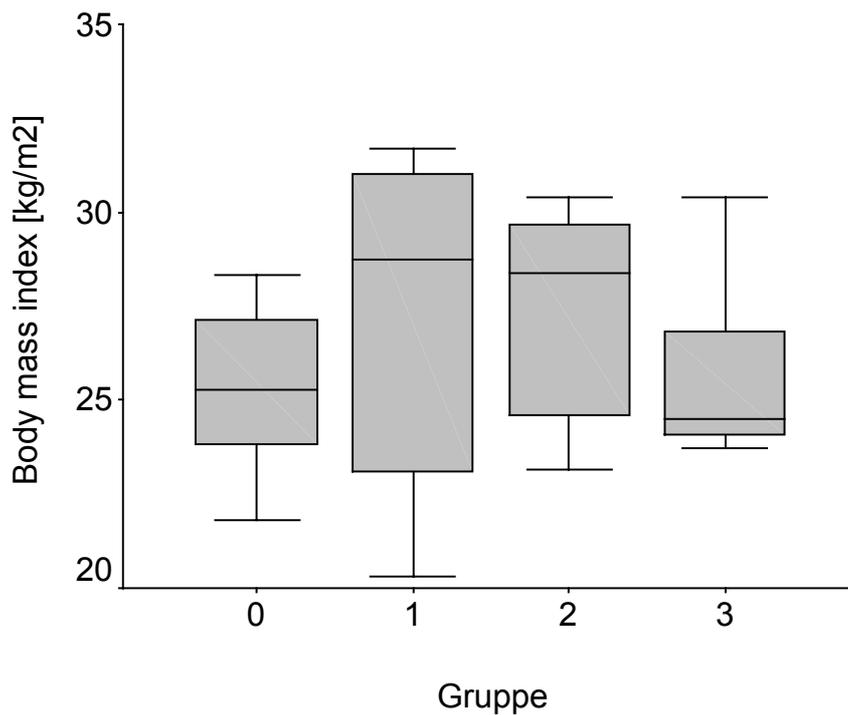


Abb. 2.2: Median und Quartile des Body-mass-index [kg/m<sup>2</sup>] für die 4 Gruppen

#### 4.1.3.3 Rauchen

Während in den ersten 3 Gruppen die Anzahl der Raucher etwa gleich häufig vertreten war (Gruppe 0 = 7 Raucher (63%), Gruppe 1 = 2 Raucher (33,3%), Gruppe 2 = 4 Raucher (57,1%)) fand sich in Gruppe 3 nur ein einziger Raucher (9,1%). Wenn man die Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten zu Grunde legt, erhält man die Ergebnisse der Kreuztabelle. Zwischen den Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test).

#### 4.1.3.4 SST<sub>4/5</sub> präoperativ

Vergleicht man die präoperativ gemessenen Werte für die Vigilanz (Beurteilt mittels des Short Syndrom Tests, Subtest 4 und 5) ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der 4 Gruppen (Kruskal-Wallis-Test). (Abb. 1.3 und 1.4)

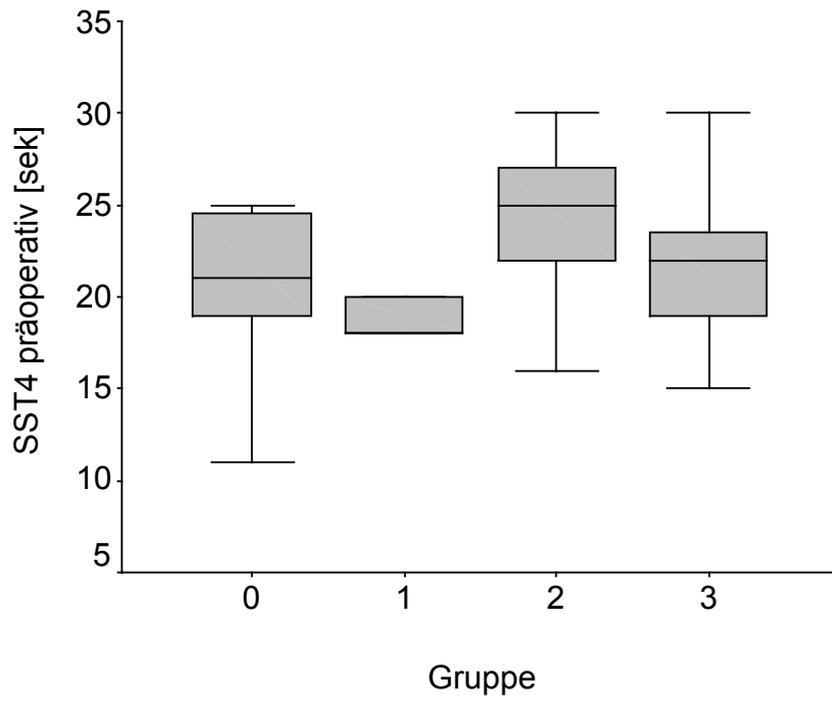


Abb. 2.3: Median und Quartile des **SST<sub>4</sub>** präoperativ für die 4 Gruppen

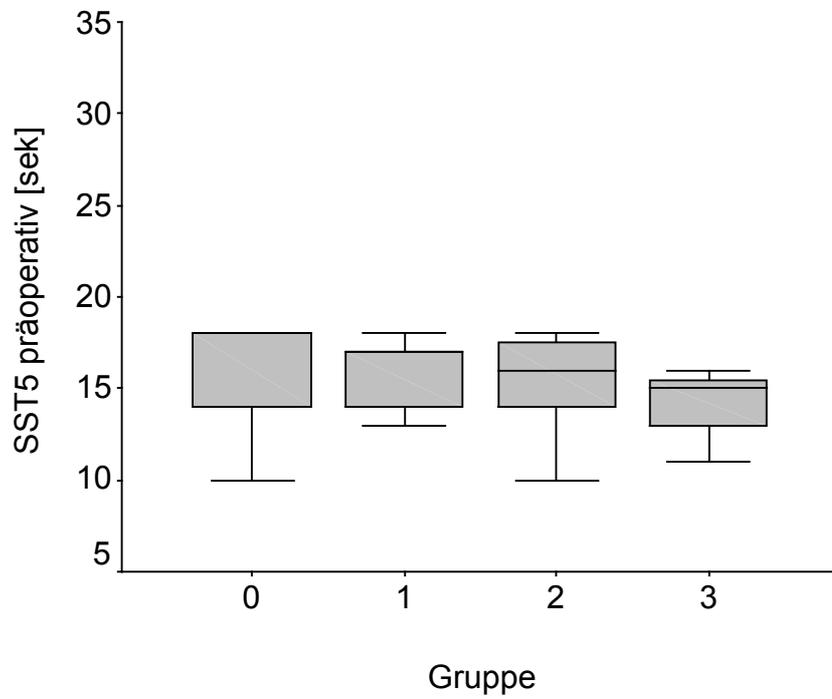


Abb. 2.4: Median und Quartile des **SST<sub>5</sub>** präoperativ für die 4 Gruppen

#### 4.1.3.5 Operationsdauer

Die Operationsdauer (=Narkosedauer) in Minuten unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant voneinander. Gruppe 0: 145 [96;166], Gruppe 1: 157 [112;234], Gruppe 2: 148 [107;202] und Gruppe 3: 159 [130;200]. (Abb. 1.5)

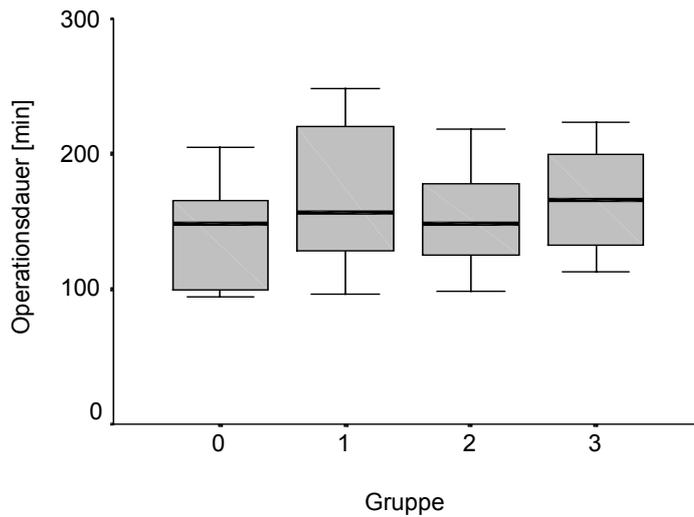


Abb. 2.5: Median und Quartile der OP-Dauer für die 4 Gruppen

## 4.2 Vergleich von präoperativen und postoperativen Werten

Die präoperativen und postoperativen (nach einer Stunde und nach zwei Stunden) Werte wurden für die einzelnen Gruppen miteinander verglichen. Dabei wurden die Medianwerte, 25. und 75. Perzentile in den Boxplots aufgetragen.

### 4.2.1 Ruhe-tpCO<sub>2</sub>

#### 4.2.1.1 Narkosegruppen

Zwischen den Gruppen besteht zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test).

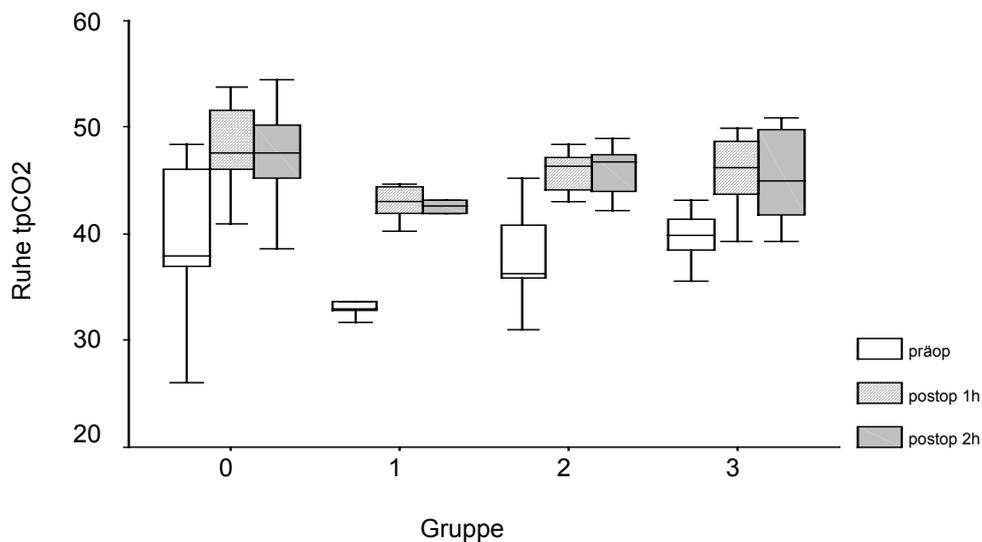


Abb. 3.1: Ruhe-tpCO<sub>2</sub> präop, postop 1h und postop 2h für die 4 Gruppen

#### 4.2.1.2 Medikamente

Vergleich der transkutan gemessenen CO<sub>2</sub> Partialdrücke für die jeweils verwendeten Medikamente. (Abb. 3.2 + 3.3)

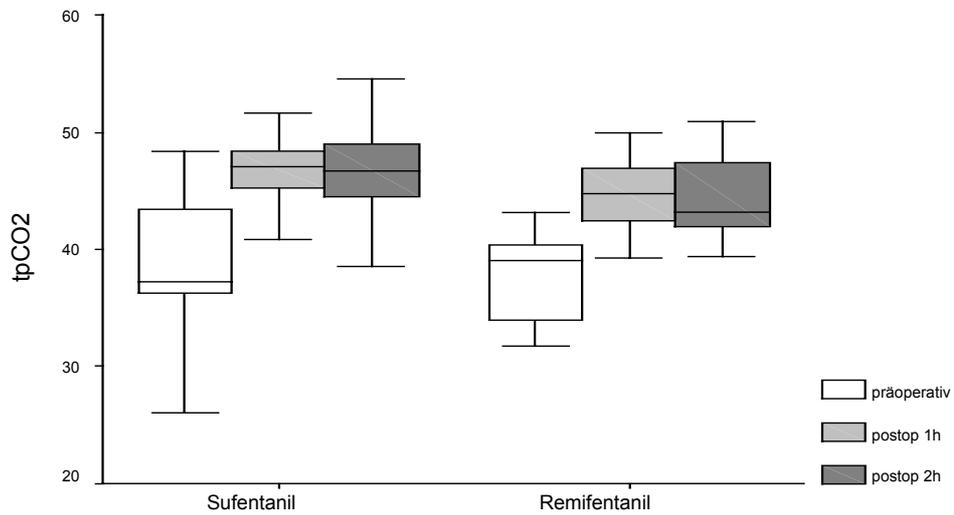


Abb. 3.2: Ruhe tpCO<sub>2</sub> bei Sufentanil vs. Remifentanil

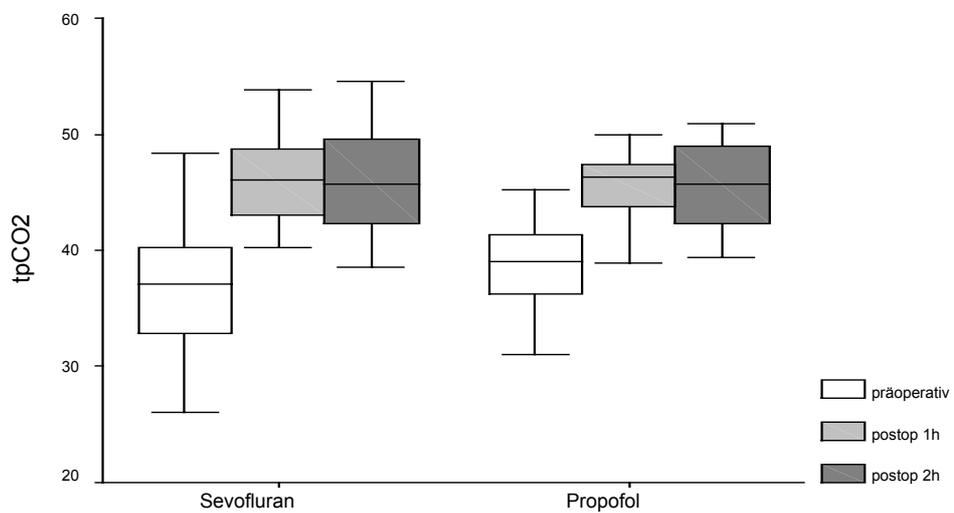


Abb. 3.3: Ruhe tpCO<sub>2</sub> bei Sevofluran vs. Propofol

#### 4.2.2 Ruheatemfrequenz

Anzahl der Atemzüge pro Minute vor Beginn der Stimulation (Abb. 3.4)  
Zwischen den Gruppen besteht zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test).

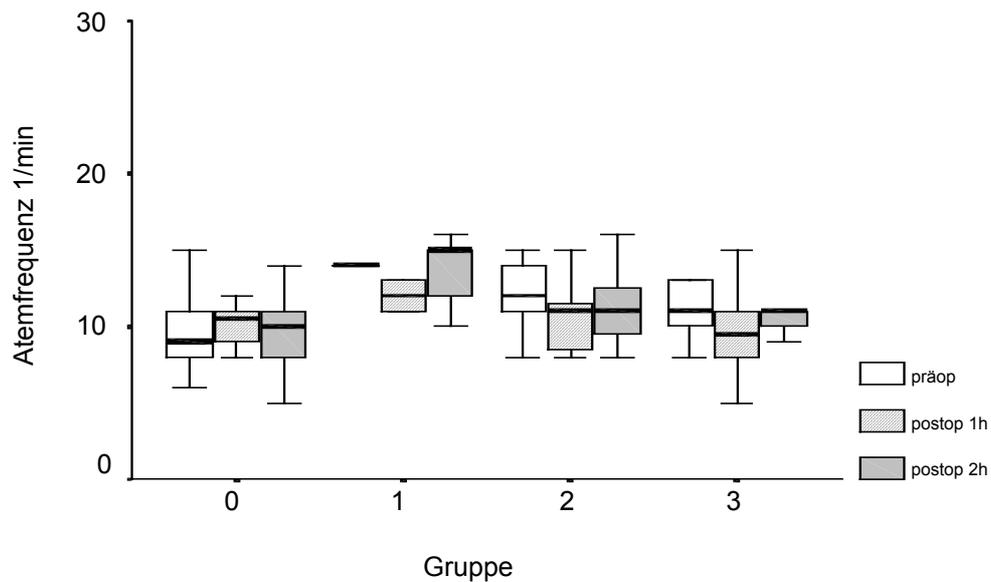


Abb. 3.4: Ruheatemfrequenz [1/min] präop, postop 1h und postop 2h für die 4 Gruppen

#### 4.2.3 normiertes Atemminutenvolumen

Auf einen 70kg schweren Patienten **normiertes Atemminutenvolumen** (Abb. 3.5): Zwischen den Gruppen besteht zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test).

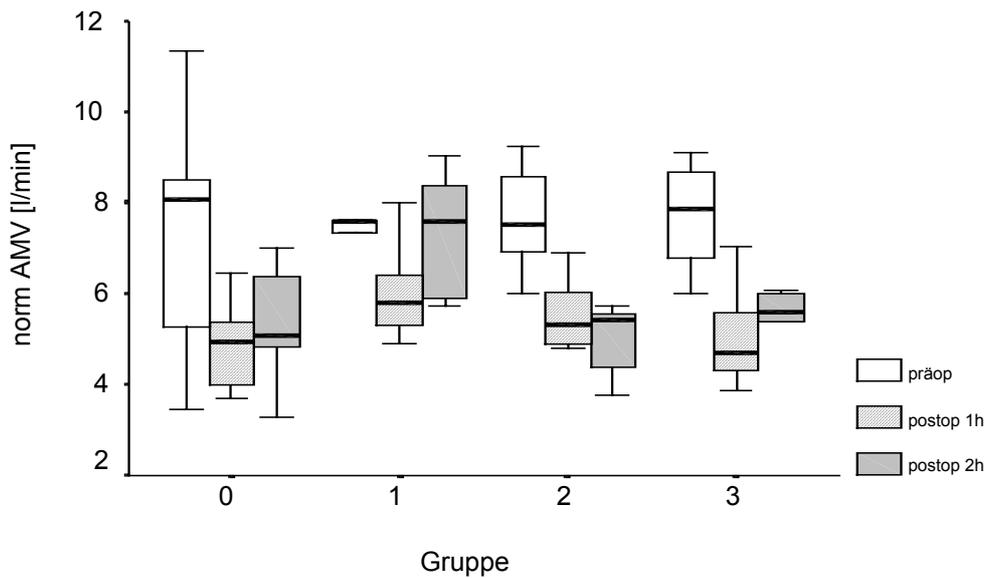


Abb. 3.5: Auf 70kg Pat normiertes AMVn [l/min] präop, postop 1h und postop 2h für die 4 Gruppen

#### 4.2.4 Atemminutenvolumen normiert bei $\text{CO}_2 = 50$

**Atemminutenvolumen normiert** auf eine 70kg schwere Person **interpoliert auf ein  $\text{CO}_2$  von 50mmHg**. (Abb. 3.6): Zwischen den Gruppen besteht nur zum Zeitpunkt postoperativ 1h ein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0,028$ ).

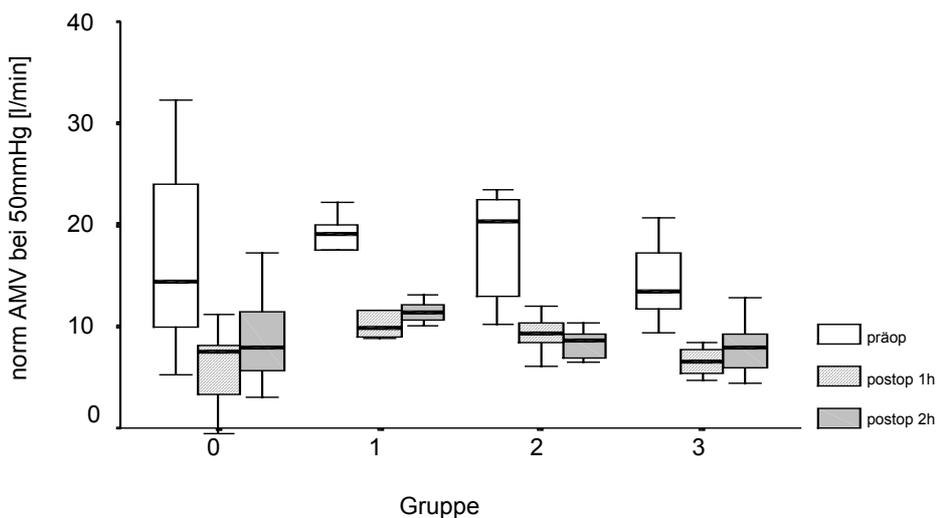


Abb. 3.6: Auf 70kg schweren Patienten normiertes AMV [l/min] bei einem  $\text{tpCO}_2$  von 50mmHg präop, postop 1h und postop 2h für die 4 Gruppen

#### 4.2.5 Apnoische Schwelle

Extrapoliertes CO<sub>2</sub> bei einem Atemminutenvolumen von 0 l/min bezogen auf ein AMV von 100ml/kg. (Abb. 3.7) Zwischen den Gruppen besteht zum Zeitpunkt postoperativ 1h ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,033$ ) und zum Zeitpunkt postoperativ 2h ein grenzwertig signifikanter Unterschied ( $p = 0,059$ ) (Kruskal-Wallis-Test).

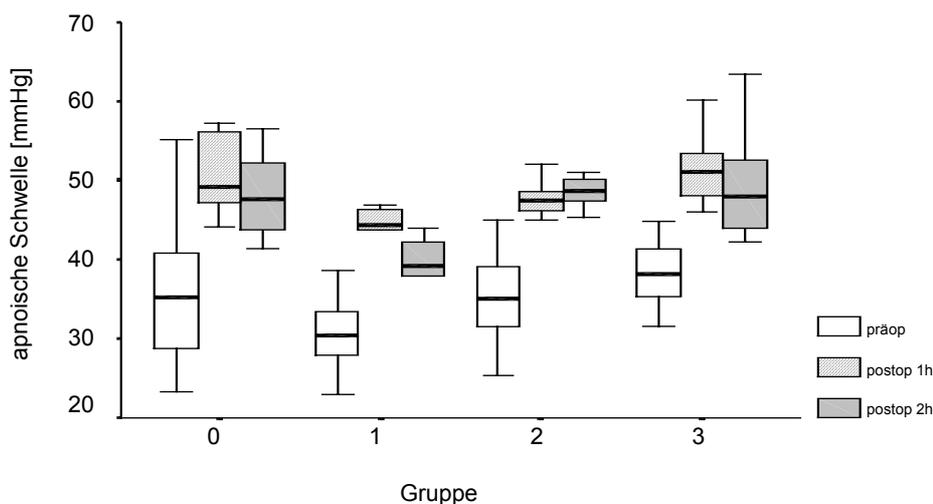


Abb. 3.7: Apnoische Schwelle [mmHg] bezogen auf ein AMV von 100ml/kg präop., postop. 1h und postop. 2h für die 4 Gruppen

#### 4.2.6 Steigung der Trendlinie

**Steigung der Trendlinie** der Atemantwortkurven. (Abb. 3.8) Zwischen den Gruppen besteht zum Zeitpunkt postoperativ 2h ein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0,012$ ).

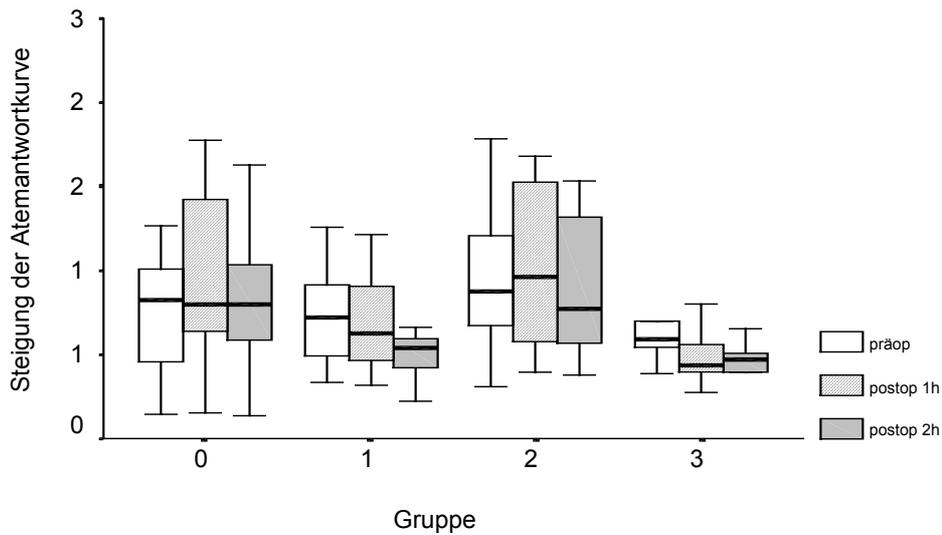


Abb. 3.8: Steigung der Trendlinie der Atemantwortkurven präop, postop 1h und postop 2h für die 4 Gruppen

#### 4.2.7 Y-Achsenabschnitt

**Y-Achsenabschnitt** der Trendlinie (Geradengleichung) der Atemantwortkurve (Abb. .3.9) Zwischen den Gruppen besteht zum Zeitpunkt postoperativ 2h ein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0,005$ ).

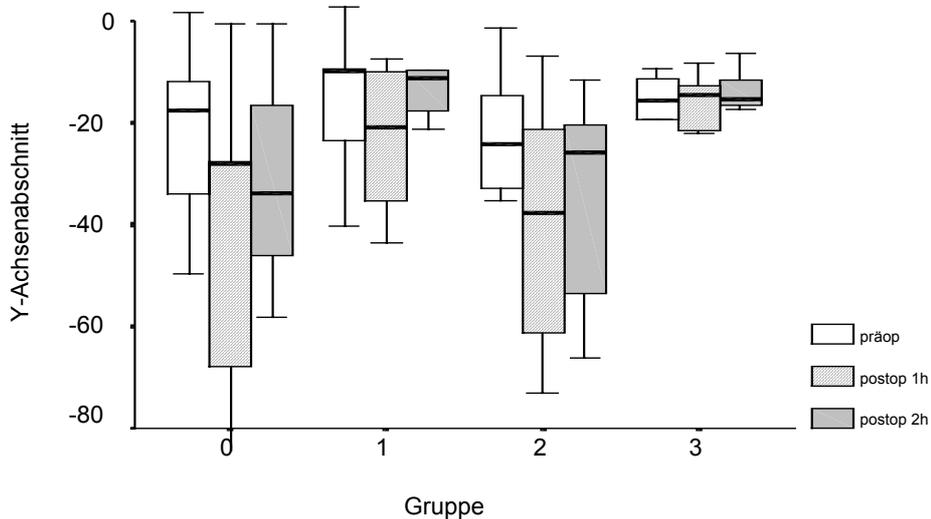


Abb. 3.9: Y-Achsenabschnitt der Geradengleichung der Trendlinie der Atemantwortkurven präop, postop 1h und postop 2h für die 4 Gruppen

#### 4.2.8 Vigilanz

Messung der **Vigilanz** mittels des **Short Syndrom Tests**, Subtest 4 und 5. (benötigte Zeit in Sekunden um Zahlen in einer Reihenfolge zu sortieren) (Abb. 3.10 und Abb. 3.11) Zwischen den Gruppen besteht weder für den Subtest 4, noch für den Subtest 5, zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test).

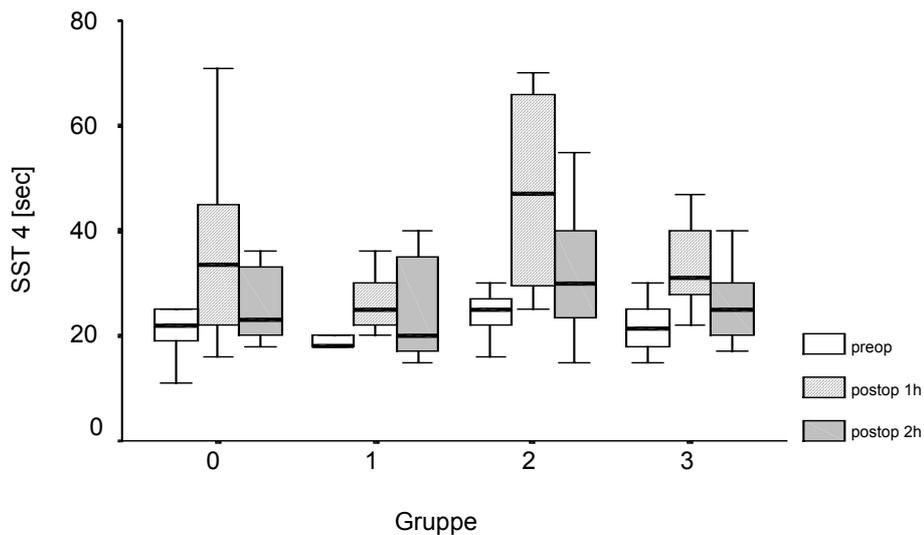


Abb. 3.10: Short Syndrom Test, Subtest 4 [sec] präop, postop 1h und postop 2h für die 4 Gruppen

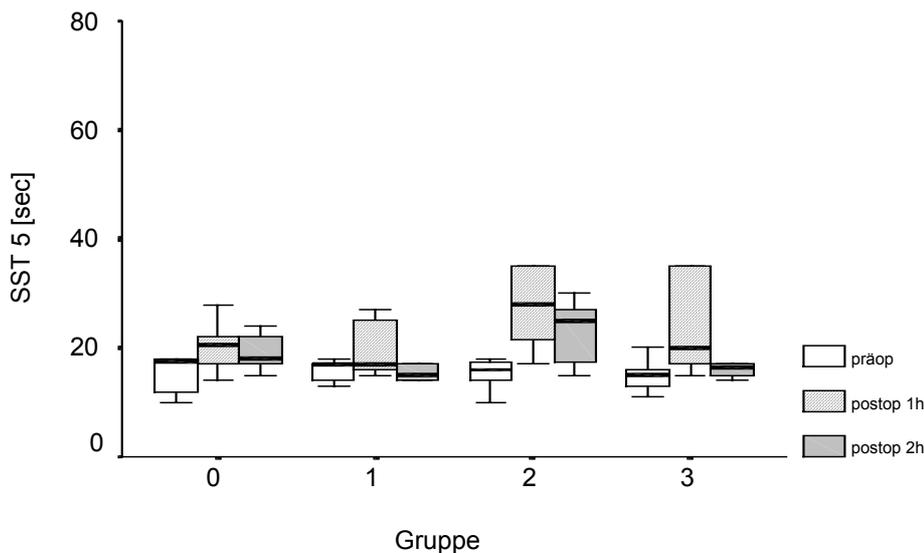


Abb. 3.10: Short Syndrom Test, Subtest 5 präop, postop 1h und postop 2h für die 4 Gruppen

### 4.3 Vergleich der Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen.

Dabei wurden die beiden postoperativen Werte (eine und zwei Stunden) gemittelt und die Differenz zum präoperativen Wert bestimmt. Diese Differenzwerte wurden für die einzelnen Gruppen dargestellt. Zwischen den Gruppen besteht zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test).

#### 4.3.1 Atemfrequenz

Differenzen der Atemfrequenzen für die Gruppen (Abb. 4.1)

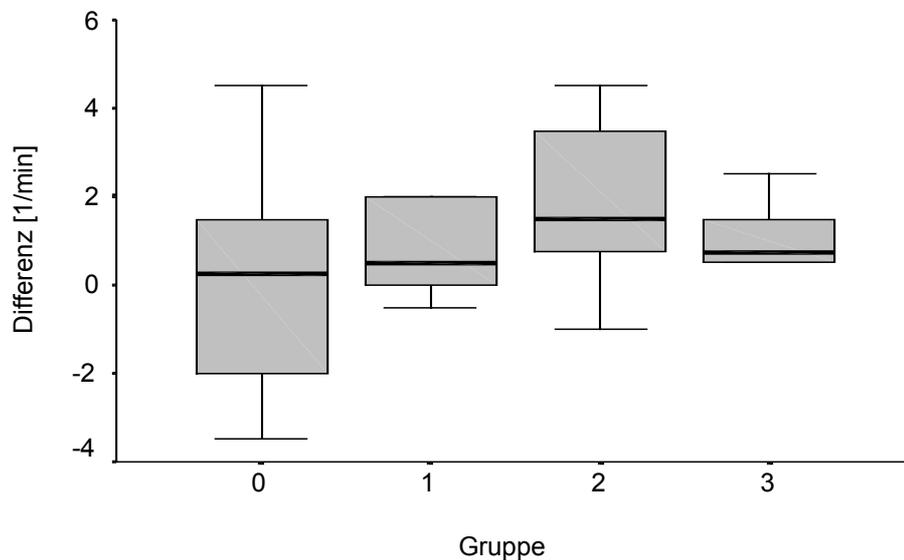


Abb. 4.1: Differenzen zwischen prä- und gemittelten postoperativen Werten der Atemfrequenz

### 4.3.2 Normiertes Atemminutenvolumens.(Abb. 4.2)

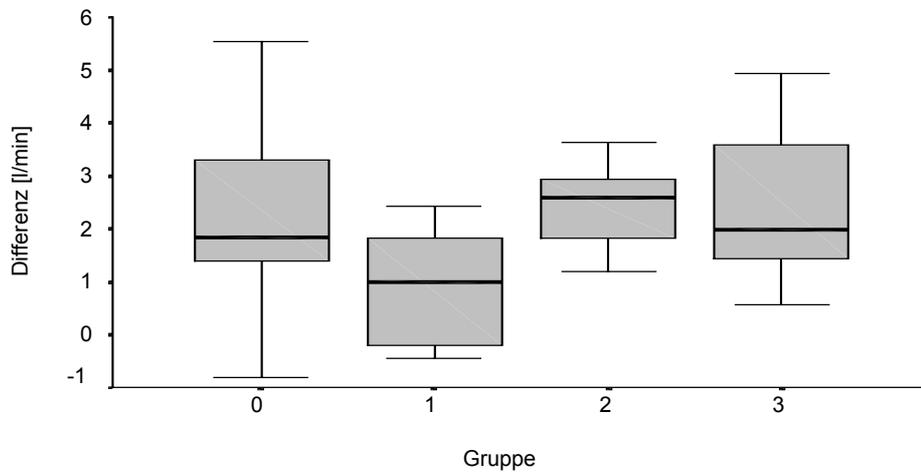


Abb. 4.2: Differenzen zwischen präop und gemittelten postoperativen Werten des normierten AMV

### 4.3.3 Normiertes AMV bei CO<sub>2</sub> = 50

Differenzen des auf ein CO<sub>2</sub> von 50 mmHg interpolierten Atemminutenvolumens. (Abb. 4.3)

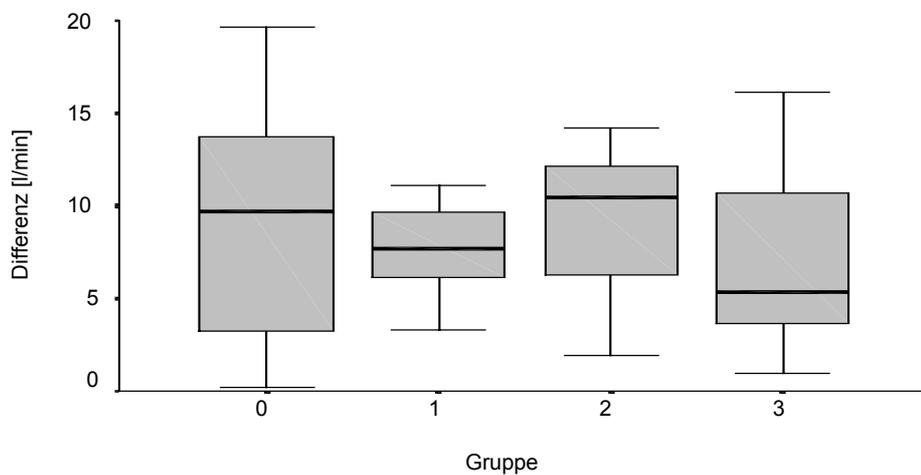


Abb. 4.3: Differenzen zwischen prä- und gemittelten postoperativen Werten des normierten AMV interpoliert auf ein CO<sub>2</sub> von 50 mmHg

#### 4.3.4 Apnoischer Schwellenwert

Differenzen des apnoischen Schwellenwertes für die einzelnen Gruppen. (Abb. 4.4)

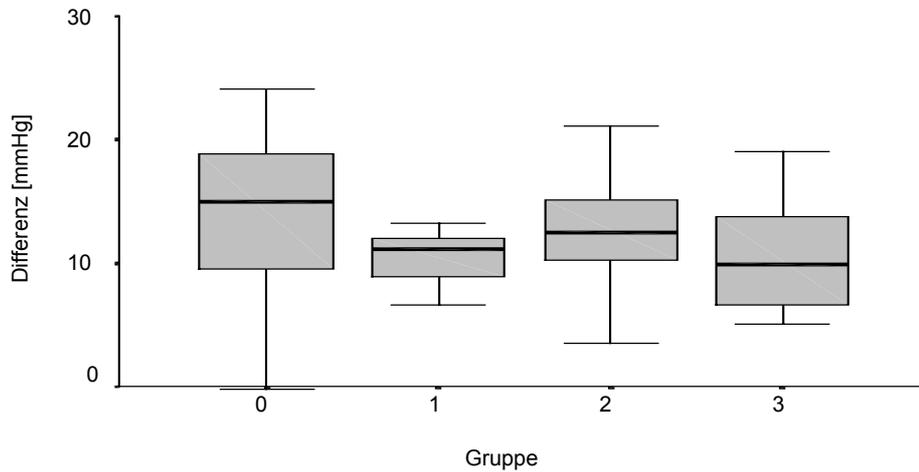


Abb. 4.4: Differenzen zwischen prä- und postoperativen Werten für den apnoischen Schwellenwert.

#### 4.3.5 Steigung der Atemantwortkurve

Differenzen der Steigung der Atemantwortkurve zwischen den einzelnen Gruppen. (Abb. 4.5)

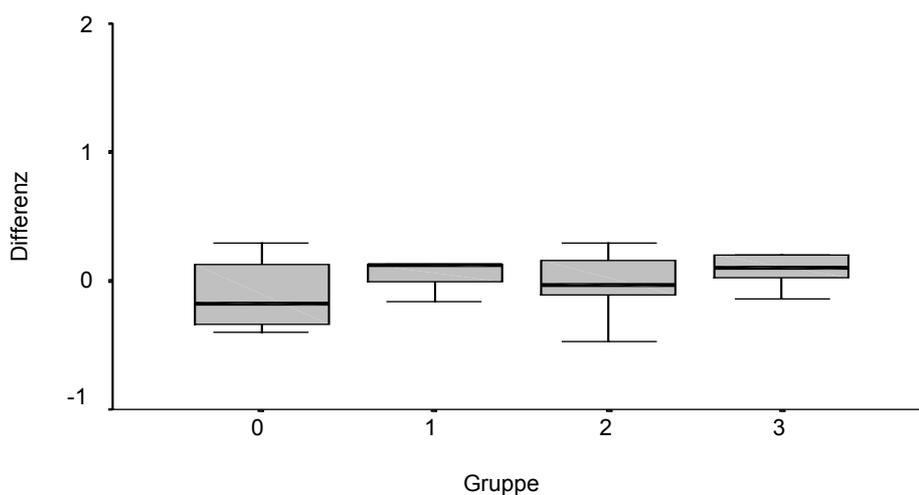


Abb. 4.5: Differenzen zwischen prä- und postoperativen Werten für die Steigung (slope)

## 4.4 Angst, Persönlichkeit und Befindlichkeit

### 4.4.1 State Trait Anxiety Inventory (STAI)

Die Ergebnisse des präoperativ ausgefüllten STAI-Fragebogens über das Angstniveau der einzelnen Gruppen zeigt Abbildung 5.1. Zwischen den Gruppen besteht für beide Tests kein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test)

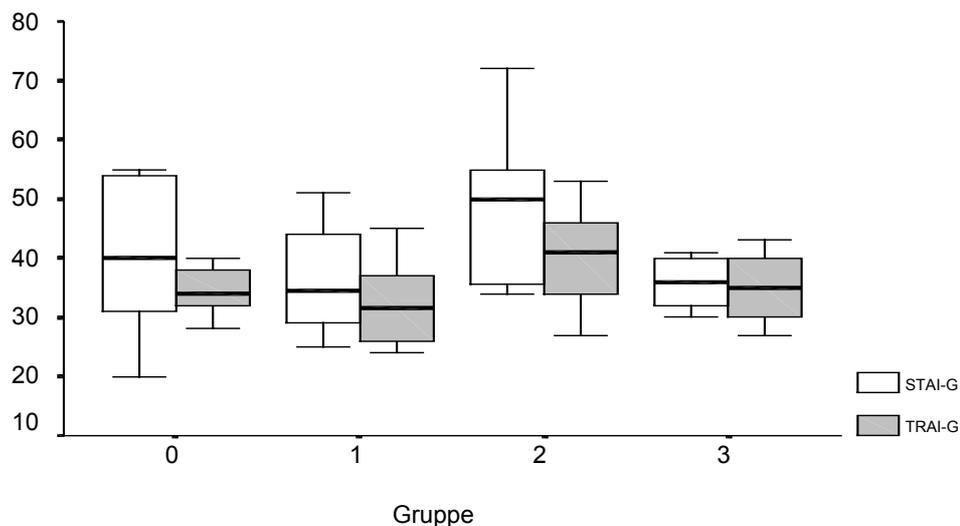


Abb. 5.1: STAI-G und TRAI-G für die einzelnen Gruppen

### 4.4.2 Freiburger Persönlichkeits-Inventar (FPI)

Die 128 Fragen der präoperativ ausgefüllten Bogens wurden zu 12 Charaktermerkmalen (Items) zusammengefasst und zwischen den Gruppen verglichen. Zur besseren Darstellbarkeit wurden jeweils 4 Charaktermerkmale miteinander verglichen. (Abb. 5.2-4) Zwischen den Gruppen besteht für keines der Charaktermerkmale ein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test)

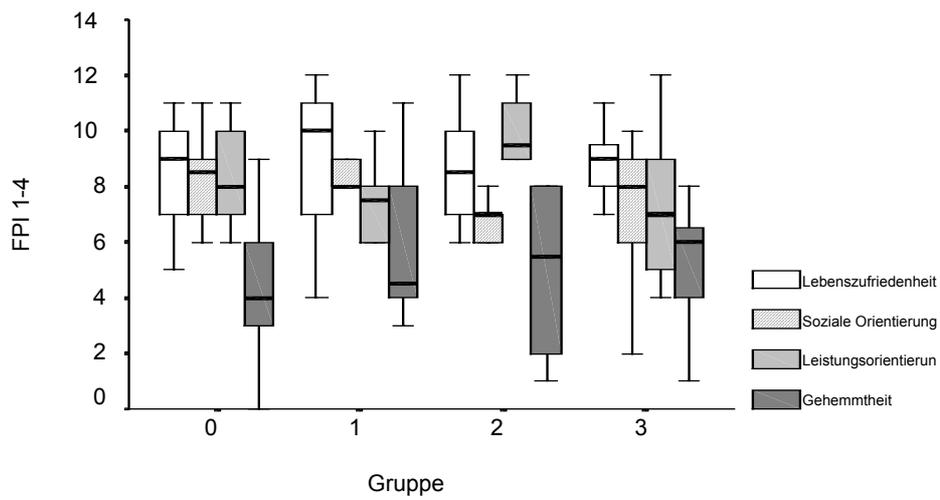


Abb. 5.2: Freiburger Persönlichkeitsinventar, Charaktermerkmale 1-4 (Lebenszufriedenheit, Soziale Orientierung, Leistungsorientierung, Gehemmtheit)

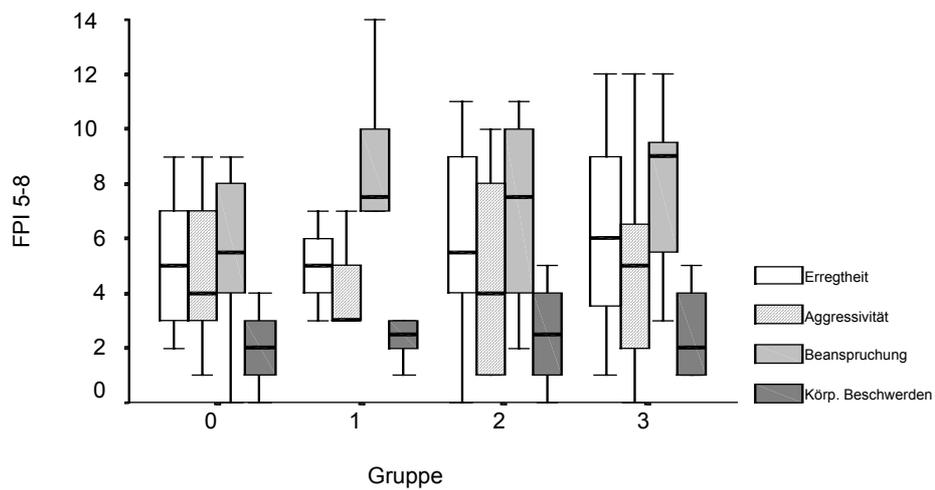


Abb. 5.3: Freiburger Persönlichkeitsinventar, Charaktermerkmale 5-8 (Erregtheit, Aggressivität, Beanspruchung, körperliche Beschwerden)

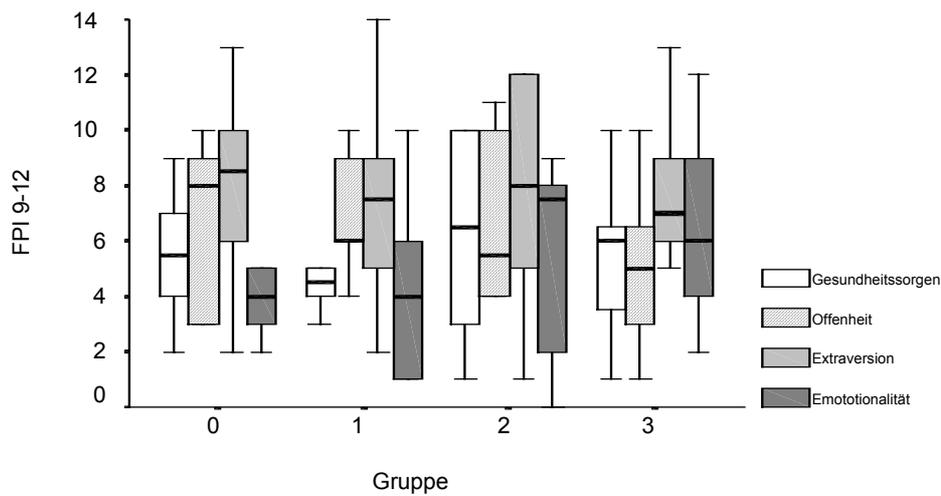


Abb. 5.4: Freiburger Persönlichkeitsinventar, Charaktermerkmale 9-12 (Gesundheits Sorgen, Offenheit, Extraversion, Emotionalität)

#### 4.4.3 Befindlichkeit (BSKE)

Die Subtests (Stimmung, Angst, Hostilität, Desaktiviertheit, Vigilanz und Introversion) wurden zu den Zeitpunkten präoperativ und 6 Stunden, sowie 24 Stunden postoperativ verglichen und für die Gruppen getrennt aufgetragen. Zwischen den Gruppen besteht für jeden Subtest zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test)

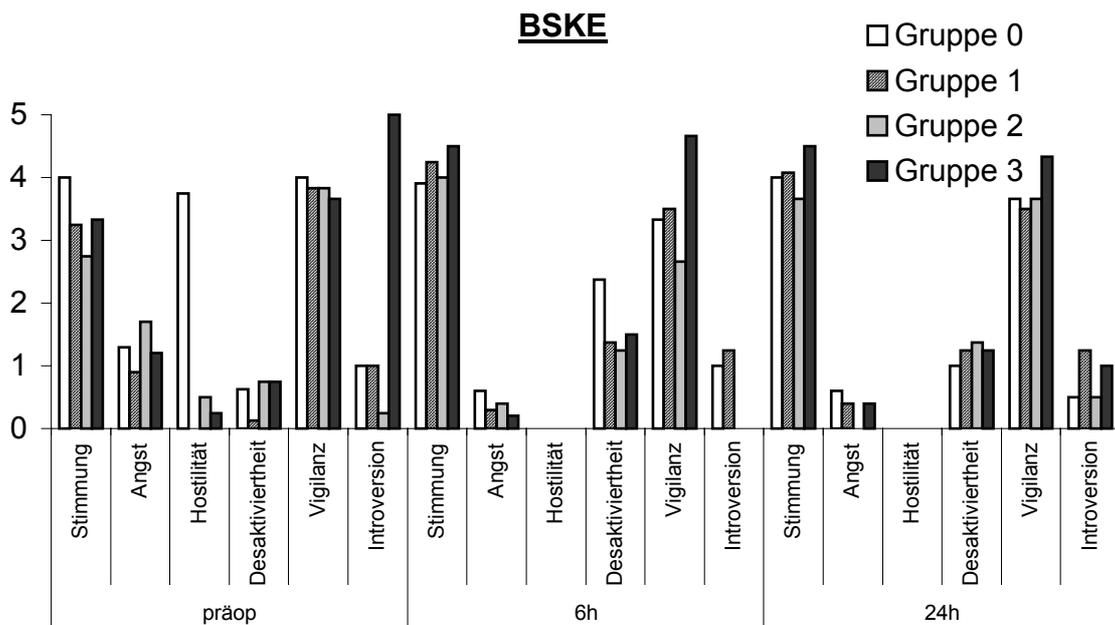


Abb. 5.5: Subtests des BSKE für alle Gruppen zu verschiedenen Zeitpunkten im Überblick

Aus den Items wurden nochmals 2 Subklassen erstellt: Positive und negative Affektivität. (Abb. 5.6) Auch hierbei konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Gruppen gezeigt werden (Kruskal-Wallis-Test).

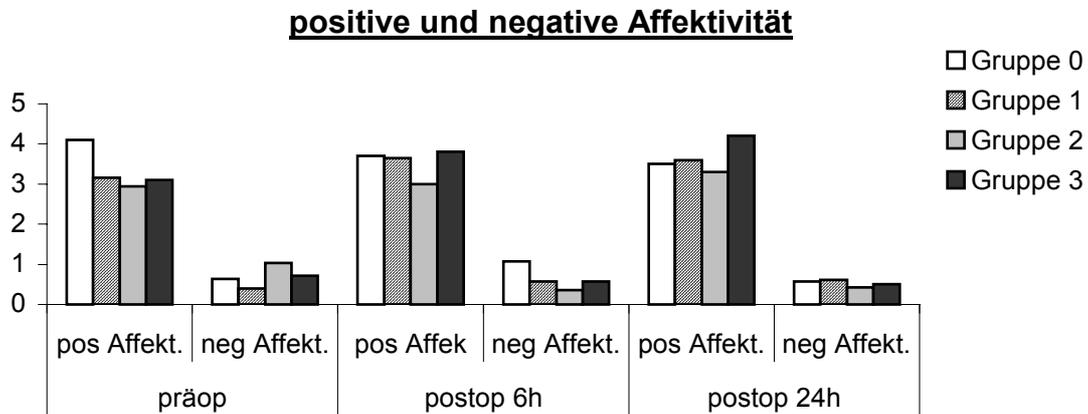


Abb. 5.6: positive und negative Affektivität für alle Gruppen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

#### 4.5 Aufwachzeit (Extubationszeit)

Die Zeit vom Ende der Aufrechterhaltung der Narkose bis zum Zeitpunkt der Extubation wurde für die einzelnen Gruppen verglichen. (Abb. 6.1) Bei der Prüfung auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mittels des Kruskal-Wallis-Test zeigte sich ein nahezu signifikanter Unterschied ( $p = 0,06$ ).

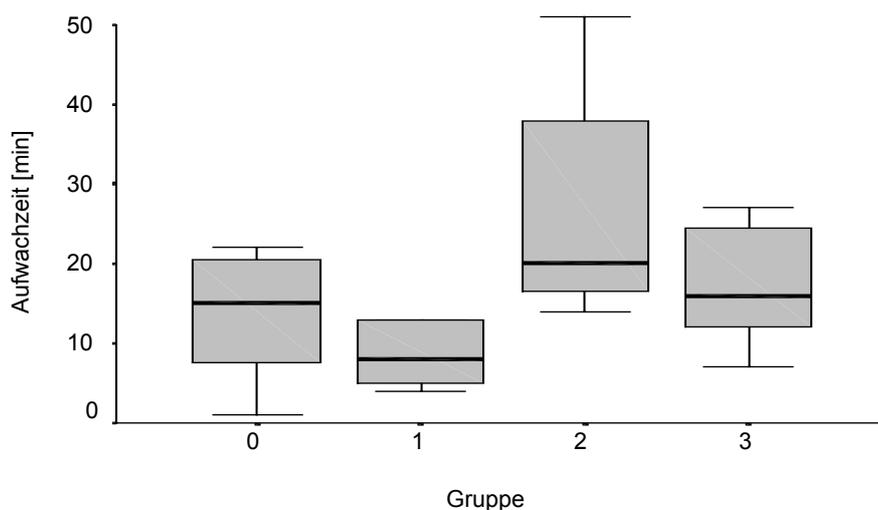


Abb. 6.1: Aufwachzeit [min] für die einzelnen Gruppen

Vergleicht man die Patienten der Remifentanil- versus Sufentanil-Gruppe (Mann-Whitney-U-Test: nicht signifikant,  $p = 0,477$ ) und die Propofol- versus Sevofluran-Gruppe (Whitney-U-Test: signifikant,  $p = 0,019$ ) zeigen sich folgende Boxplots: (Abb. 6.2 und Abb. 6.3)

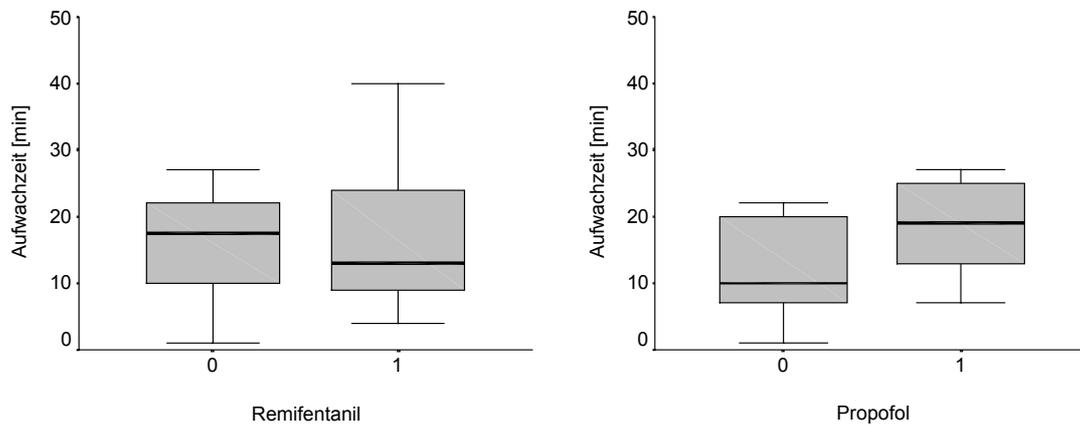


Abb. 6.2 und Abb. 6.3: Remifentanil (1) vs. Sufentanil (0) und Propofol (1) vs. Sevofluran (0) bezüglich der Aufwachzeit.

## 4.6 Postoperative Schmerzen und Analgetikabedarf

### 4.6.1 Schmerzintensität

Die Intensität der postoperativen Schmerzen und der benötigte Analgetikabedarf wurden zu den Zeitpunkten 30min, 1 h, 2h, 6h und 24h postoperativ notiert. Die Medianwerte, Quartile und die Extremwerte wurden als Boxplots in einem Diagramm aufgetragen. Die Gruppen wurden auf einen signifikanten Unterschied hin mittels des Kruskal-Wallis-Test untersucht. Es konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

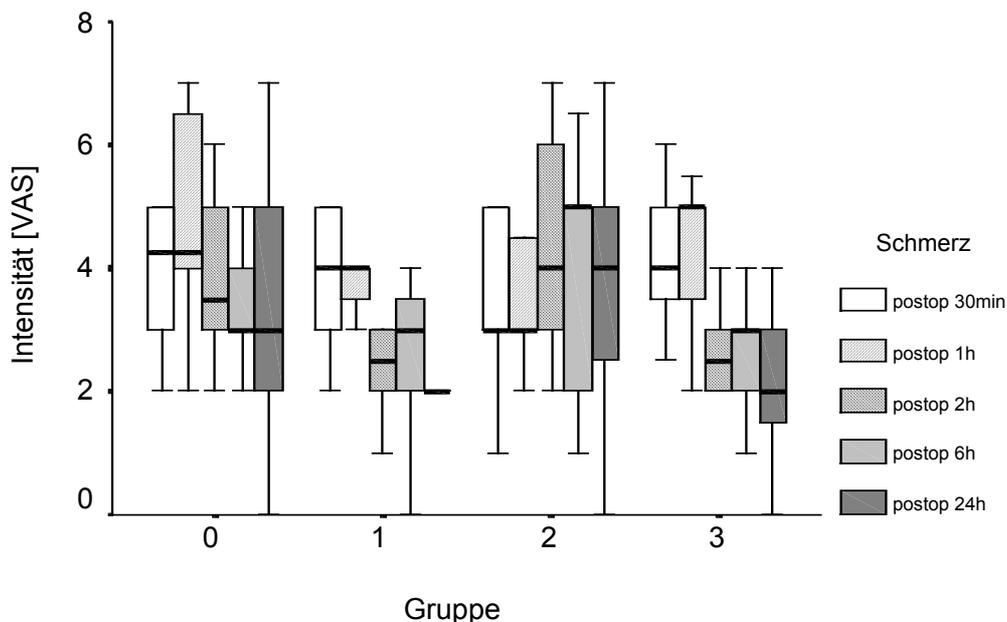


Abb. 7.1: Schmerzintensität, beurteilt mittels der Visuellen Analog Skala (VAS, 0-10) zu den einzelnen postoperativen Zeitpunkten.

Untersucht wurden auch die Remifentanil versus Sufentanil-Gruppe. Beim Mann-Whitney-U-Test ergab sich für die Zeit 2 Stunden nach der Operation ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,015$ ) und für den 24 Stunden Zeitpunkt eine fast signifikanter Unterschied ( $p = 0,057$ ). Beim Vergleich der Propofol und Sevofluran Gruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

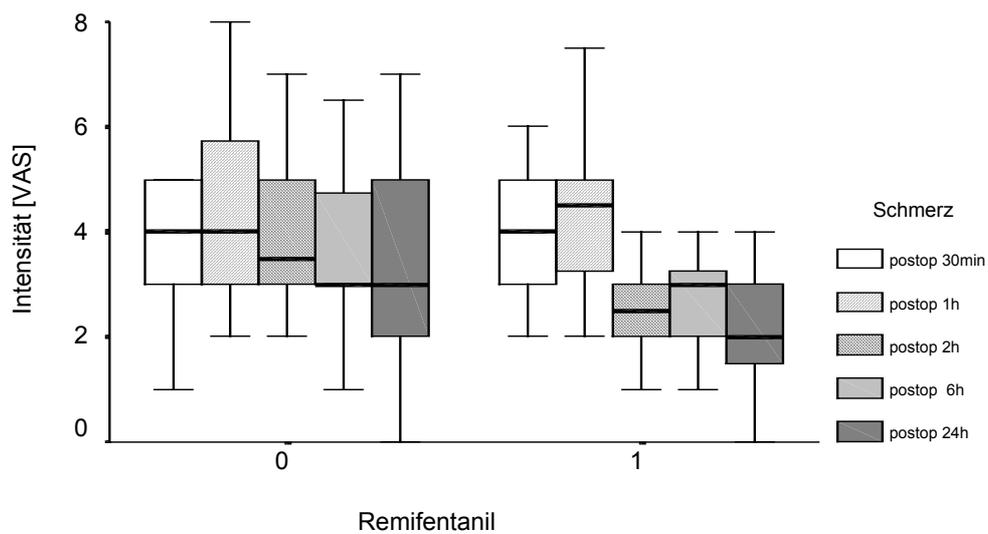


Abb. 7.2: Schmerzintensität [VAS, 0-10], Remifentanyl versus Sufentanyl

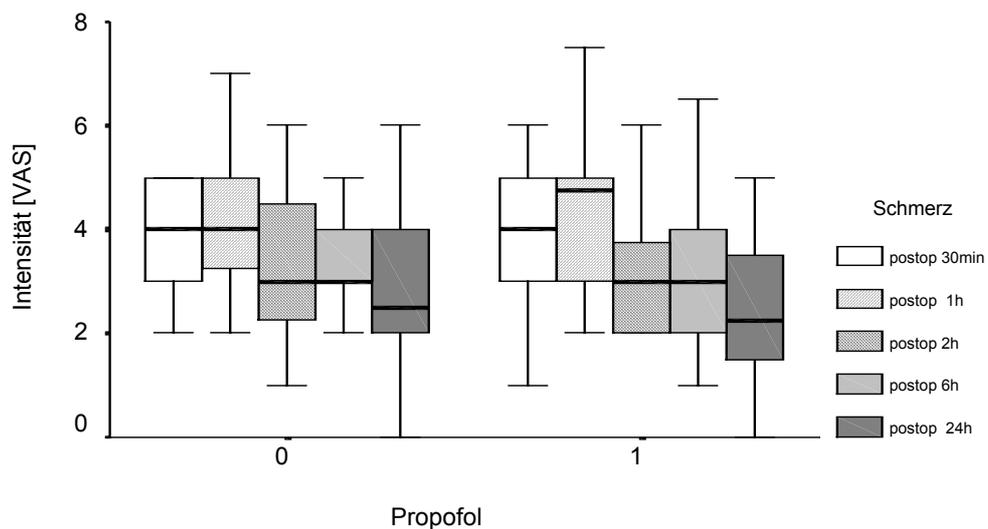


Abb. 7.3: Schmerzintensität [VAS, 0-10], Propofol versus Sevofluran

#### 4.6.2 Analgetikabedarf

Eine Aufstellung der pro Stunde benötigten Menge an Piritramid im postoperativen Verlauf zeigt Abb. 7.4. Dazu wurde die Gesamtmenge zum jeweiligen Zeitpunkt durch die Anzahl an postoperativen Stunden geteilt. Die Stundenmenge an Piritramid (Dipidolor®) wurde in einem Säulendiagramm für die 4 Gruppen, als auch getrennt zwischen den Patienten, die Remifentanyl und Sufentanyl (Abb. 7.5) bekamen, aufgetragen. Genauso wurde mit der Propofol versus Sevofluran-Gruppe (Abb.7.6) verfahren.

Der Vergleich zwischen den Gruppen 0 bis 3 für die einzelnen postoperativen Zeitpunkte bezüglich der pro Stunde benötigten Menge an Dipidolor mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Test zeigten für den Zeitpunkt nach einer Stunde postoperativ einen hochsignifikanten ( $p = 0,002$ ) und nach 2 Stunden einen signifikanten ( $p = 0,044$ ) Unterschied. Zu späteren Zeitpunkten gab es keine Gruppenunterschiede mehr. Wurden die Patienten der Remifentanil- und Sufentanil-Gruppe miteinander verglichen (Mann-Whitney-U-Test), so zeigt sich auch hier ein hochsignifikanter Unterschied zum Zeitpunkt nach einer Stunde ( $p < 0,001$ ) und eine Signifikanz nach 2 Stunden ( $p = 0,045$ ). Auch hier konnte zu späteren Zeitpunkten kein signifikanter Unterschied mehr gezeigt werden. Bei dem Vergleich Propofol vs. Sevofluran gab es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Gruppenunterschied (Mann-Whitney-U-Test).

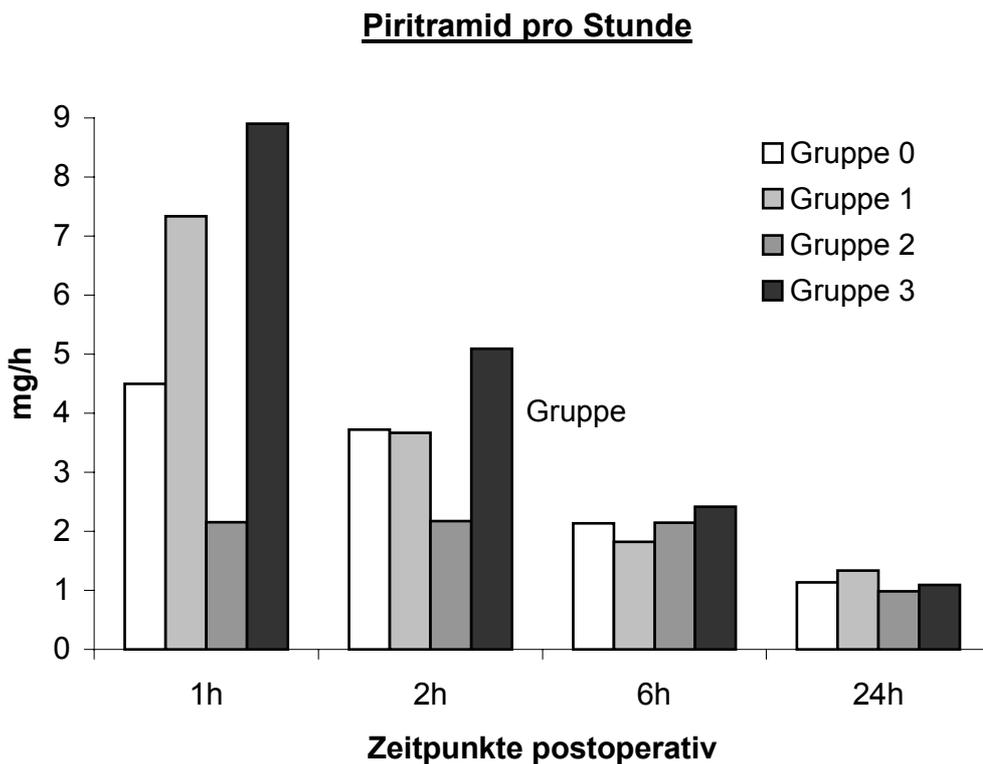


Abb. 7.4: Menge an Piritramid pro Stunde im postoperativen Verlauf

Vergleich von Remifentanyl versus Sufentanyl und Propofol versus Sevofluran bezüglich des postoperativen Schmerzmittelbedarfs. Abb. 7.5 und Abb. 7.6.

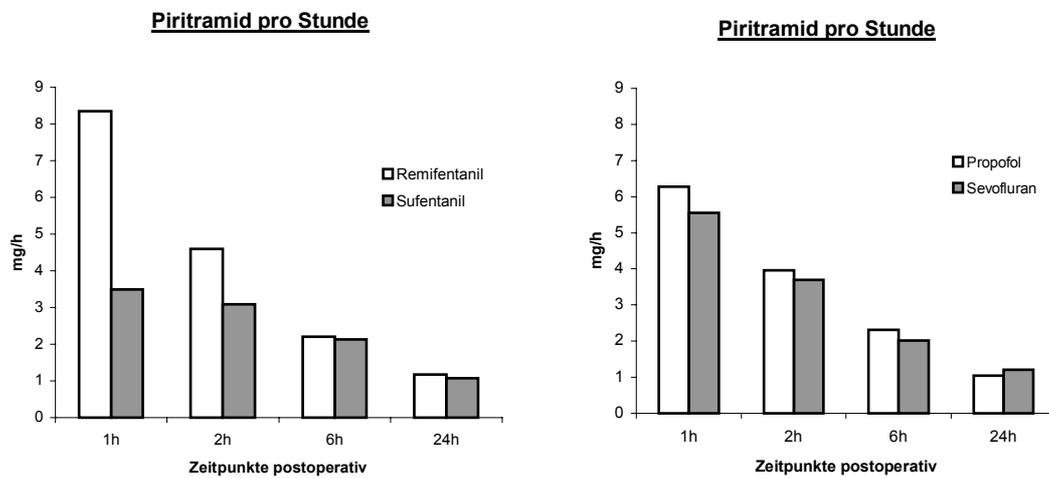


Abb. 7.5 und 7.6: Menge an Piriramid pro Stunde im postoperativen Verlauf für Remifentanyl versus Sufentanyl und Propofol versus Sevofluran.

## 4.7 Vergleiche der Atemantwortkurven

### 4.7.1 Narkosegruppenvergleich

Die Steigung und der Y-Achsenabschnittswert wurde zu den Zeitpunkten präoperativ, 60 Minuten postoperativ und 2 Stunden postoperativ gemittelt (Median) und für jede Gruppe getrennt in einem Diagramm als Funktionsgerade aufgetragen. Zur Berechnung des Atemminutenvolumens wurden die CO<sub>2</sub>-Werte 40 und 50 mmHg verwendet. Die durchgezogene Linie zeigt den Trend der Atemantwortkurve am präoperativen Tag, die gestrichelte jeweils zum Zeitpunkt 1 Stunde und die gepunktete 2 Stunden postoperativ.

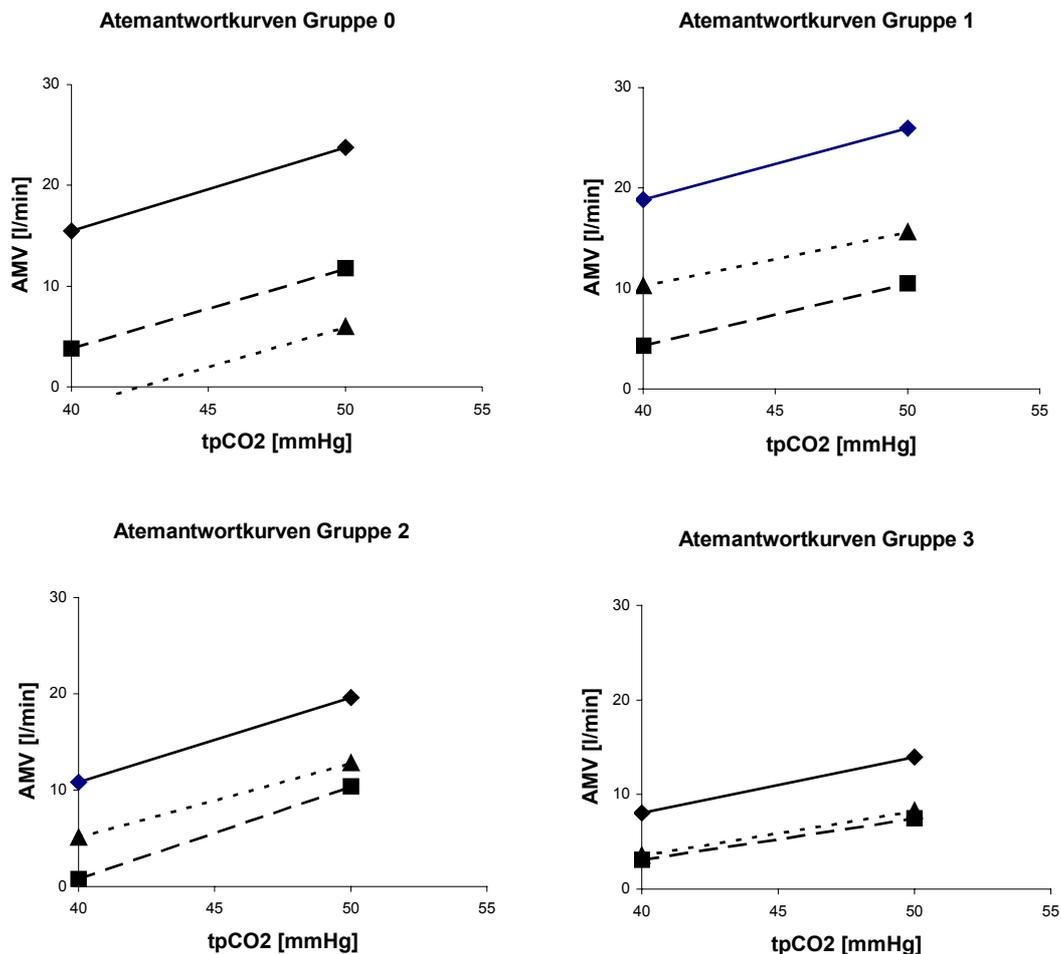


Abb. 8.1-4: gemittelte Atemantwortkurven zum Zeitpunkt präoperativ (durchgezogene Linie), 1 Stunde (gestrichelte Linie) und 2 Stunden postoperativ (gepunktete Linie) für die einzelnen Gruppen.

Die Testung auf Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis-Test) ergab für die Steigung zum Zeitpunkt postoperativ 2 Stunden einen grenzwertig signifikanten Wert ( $p = 0,051$ ) und für den Y-Achsenabschnitt ein  $p$  von  $0,023$ .

#### 4.7.2 Remifentanil versus Sufentanil

Die gemittelten Werte für die Steigung und den Y-Achsenabschnitt der Atemantwortkurven wurden ebenfalls getrennt für Remifentanil und Sufentanil, sowie für Propofol und Sevofluran berechnet und in einem Diagramm aufgetragen (Abb. 8.5-8).

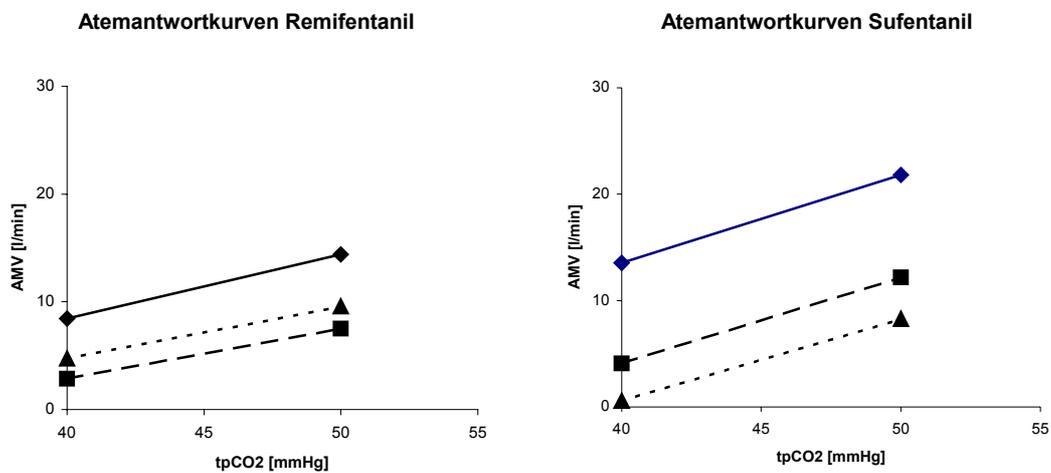


Abb. 8.5 und 8.6: gemittelte Atemantwortkurven zum Zeitpunkt präoperativ (durchgezogene Linie), 1 Stunde (gestrichelte Linie) und 2 Stunden postoperativ (gepunktete Linie) für die Gruppen Remifentanil vs. Sufentanil.

Zwischen Remifentanil und Sufentanil ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied (Mann-Whitney-U-Test) bezüglich der postoperativen Steigung (1h postoperativ  $p = 0,018$  und 2h postoperativ  $p = 0,001$ ) und des Y-Achsenabschnitts (1h postoperativ  $p = 0,014$  und 2h postoperativ  $p < 0,001$ ).

### 4.7.3 Propofol versus Sevofluran

Für die Propofol- versus Sevofluran-Gruppe konnte weder für die Steigung noch für den Y-Achsenabschnitt zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden. (Mann-Whitney-U-Test)

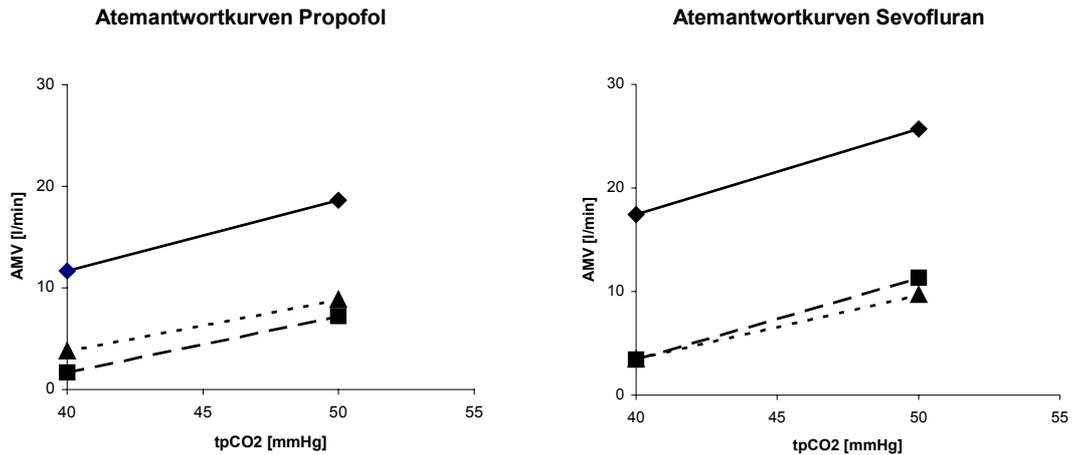


Abb. 8.7 und 8.8: gemittelte Atemantwortkurven zum Zeitpunkt präoperativ (durchgezogene Linie), 1 Stunde (gestrichelte Linie) und 2 Stunden postoperativ (gepunktete Linie) für die Gruppen Propofol vs. Sevofluran.

## 4.8 Multiple lineare Regression

Um einen möglichen Zusammenhang (und die Art des Zusammenhangs) der unabhängigen Variablen mit den Zielgrößen feststellen zu können, wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse vorgenommen. Es wurden die Koeffizienten der Gleichung:  $y = b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_n * x_n + a$  berechnet, wobei  $n$  die Anzahl der unabhängigen Variablen darstellt ( $x_1$  bis  $x_n$ ),  $b$  den jeweilige Regressionskoeffizient und  $a$  die Konstante. R-Quadrat ist das Bestimmtheitsmaß und wird aus dem Quotienten des durch die Regressionsgleichung erklärtem Teil der Varianz (erklärte Varianz) und der Gesamtvarianz berechnet. Dabei gilt: Gesamtvarianz = Residualvarianz + erklärte Varianz.  $R^2$  stellt ein Maß für die Güte der Anpassung durch die Regressionsgerade dar. Der Wert liegt immer zwischen 0 und 1 (Residualvarianz = 0).

### 4.8.1 tpCO<sub>2</sub> postoperativ (ohne Stimulation)

*Nach einer Stunde* postoperativ: Die Verwendung von Remifentanil führt zu einem 4,5 mmHg niedrigerem tpCO<sub>2</sub> als bei der Verwendung von Sufentanil ( $B = -4.53$ ,  $p = 0,002$ , Konstante = 44,8 mmHg) als Opioid. Die Summe an Piritramid zum Zeitpunkt postoperativ 1 Stunde hebt den tpCO<sub>2</sub> um den Faktor 0,5 ( $p = 0,003$ ). Da bei den Patienten mit Remifentanil zum Zeitpunkt 1h postoperativ im Mittel 8,35 mg Piritramid benötigt wurde (Sufentanil 3,5 mg), errechnet sich für den Zeitpunkt 1h postoperativ ein um 4,2 mmHg höheres tpCO<sub>2</sub>. Remifentanil und der bei diesen Patienten nötige höhere Bedarf an Piritramid heben sich in Ihrem Effekt auf das tpCO<sub>2</sub> postoperativ 1h nahezu auf.

*Nach 2 Stunden* treten Remifentanil und Piritramid als Einflussfaktoren in den Hintergrund und der präoperative Wert wird der signifikante Faktor ( $p = 0,001$ ) und beeinflusst den postoperativen 2h Wert mit dem Faktor 0,44 bei einer Konstante von 28.4 mmHg.

#### 4.8.2 Atemfrequenz postoperativ (ohne Stimulation)

Den stärksten Einfluss auf die postoperative Atemfrequenz *zum Zeitpunkt 1 Stunde postoperativ* hat der präoperative Wert für die Atemfrequenz. Bei einer Konstanten von 4,2 1/min wird die postoperative Atemfrequenz durch die präoperativen Atemfrequenz multipliziert mit dem Faktor 0,5 bestimmt ( $p < 0,001$ ). Die postoperative Atemfrequenz beträgt die Hälfte des präoperativen Wertes + 4,2. Die individuelle Variabilität hat somit einen stärkeren Einfluss auf die postoperative Atemfrequenz als das gewählte Narkoseverfahren.

*Nach 2 Stunden* tritt neben dem präoperativen Wert ( $p < 0,001$ ;  $B = 0,7$ ) die postoperative Analgetikamenge ins Gewicht ( $P < 0,001$ ;  $B = 0,28$ ). Die Atemfrequenz nach 2 Stunden berechnet sich somit aus der präoperativen Af mal 0,7 + der Menge an Dipidolor (zu diesem Zeitpunkt) mal 0,28 + 1,2.

#### 4.8.3 Stimuliertes Atemminutenvolumen postoperativ (bei einem $tpCO_2$ von 50 mmHg)

Während beim Atemminutenvolumen unter Ruhebedingungen sich außer für das präoperativ gemessene AMV keine signifikanten Zusammenhänge aufzeigen ließen (auch nicht zum Zeitpunkt 2h postoperativ), tritt ein Effekt beim stimulierten AMV *nach einer Stunde postoperativ* deutlich hervor. Wie schon beim  $tpCO_2$  haben die Faktoren Remifentanil und die Menge an Piritramid gegenläufige Effekte. Bei Verwendung von Remifentanil als Opioid ist das AMV bei einem  $CO_2$  von 50 mmHg um 3 l/min höher (Konstante = 5,9;  $p = 0,003$ ). Dipidolor<sup>®</sup> reduziert das AMV [l/min] um die Hälfte der verwendeten Dosis in mg (Faktor 0,5,  $p < 0,001$ ). Der individuelle Faktor des präoperativen AMV fällt mit dem Faktor 0,2 ( $p = 0,003$ ) ins Gewicht. So berechnet sich das stimulierte AMV aus der Anwesenheit von Remifentanil (+3 l/min) minus der (Menge an Dipidolor)/2 plus dem präoperativen Wert/5 plus 5,9 l/min.

Nach einer weiteren Stunde (*2 Stunden postoperativ*) hat der präoperative Wert den signifikantesten Einfluss mit einem Faktor von 0,2 ( $p = 0,008$ ). Alle

anderen Einflussgrößen treten zu diesem Zeitpunkt in den Hintergrund.  $AMV = \text{präoperativ } AMV/5 + 5 \text{ l/min.}$

#### 4.8.4 Apnoischen Schwelle ( $AMV = 0$ ) postoperativ

Stärkste Einflussgröße auf den apnoischen Schwellenwert postoperativ *nach einer Stunde* ist der präoperative Wert. Bei einer Konstante von 33,7 mmHg erhöht sich der postoperative Wert um den Faktor 0,4 des präoperativen Wertes.  $= 33,7 + (\text{präoperative apnoische Schwelle}) \times 0,4.$

Zum *Zeitpunkt 2 Stunden* postoperativ lässt sich keine signifikante Einflussgröße mehr ausmachen.

#### 4.8.5 Steigung der Atemantwortkurve zum Zeitpunkt 1 Stunde postoperativ

Die Steigung der Atemantwortkurve postoperativ wird am stärksten durch die Verwendung von Remifentanil beeinflusst. Die Verwendung von Remifentanil führt zu einem flacheren Verlauf der Atemantwortkurve (Konstante = 0,9; Faktor für Remifentanil (B-Wert) = -0,4;  $p = 0,014$ ). Tendenziell ist eine Beeinflussung durch den BMI zu erkennen.

*Nach 2 Stunden* postoperativ ist dieser Effekt durch Remifentanil ebenfalls noch zu erkennen: Faktor -0,36 ( $p < 0,001$ ). Der präoperative Wert wirkt entgegengesetzt mit gleicher Signifikanz ( $p < 0,001$ ,  $B = 0,46$ ) bei einer Konstanten von 0,46.

#### 4.8.6 $SST_4$ und $SST_5$ postoperativ

Die benötigte Zeit des  $SST_4$  *nach einer Stunde* postoperativ wird signifikant durch den präoperativen Wert beeinflusst ( $p < 0,001$ ;  $B = 1,285$ ), sowie durch das Patientenalter ( $p = 0,009$ ;  $B = 0,622$ ). Die Konstante beträgt -18,4. So berechnet sich die benötigte Zeit in Sekunden für den  $SST_4$  aus dem präoperativen Wert mal 1,3 + Alter des Patienten mal 0,6 minus 18,4. Der  $SST_5$  nach einer Stunde postoperativ wird wiederum vom präoperativ Wert ( $p < 0,001$ ,  $B = 1,3$ ) am stärksten beeinflusst, aber auch durch die Aufwachzeit ( $p =$

0,001;  $B = 0,53$ ) und durch das Patientenalter ( $p = 0,014$ ,  $B = 0,48$ ). Die Konstante beträgt  $-24,4$ .

*Nach 2 Stunden* postoperativ findet man bei dem  $SST_4$  und  $SST_5$  nur noch einen signifikanten Zusammenhang zu den jeweiligen präoperativen Werten.

#### 4.8.7 Befindlichkeit postoperativ (BSKE)

Die Befindlichkeit wurde in positive und negative Affektivität unterteilt. Die positive Affektivität *nach 6 Stunden* postoperativ hängt signifikant mit dem TRAI-G zusammen ( $p < 0,001$ ;  $B = -8,67E-02$ ; Konstante:  $6,5$ ) Die negative Affektivität korreliert mit dem FPI Charaktermerkmal Gesundheitsorgen ( $p = 0,001$ ,  $B = 0,145$ , Konstante:  $6,85E-02$ ).

*Nach 24 Stunden* postoperativ wird die positive Affektivität vor allem durch die Schmerzintensität zu diesem Zeitpunkt ( $p = 0,002$ ,  $B = -0,26$ ) negativ beeinflusst. Einen Zusammenhang kann man auch zu dem FPI-Charaktermerkmal Gehemmtheit erkennen ( $p = 0,003$ ,  $B = -0,16$ ; Konstante:  $4,9$ ). Die negative Affektivität wird durch folgende Faktoren beeinflusst: den präoperativen Wert für die negative Affektivität ( $p < 0,001$ ,  $B = 0,44$ ), die Schmerzintensität zu diesem Zeitpunkt ( $p = 0,01$ ;  $B = 0,1$ ), die FPI Charaktermerkmale Gehemmtheit ( $p < 0,001$ ,  $B = 0,12$ ), Leistungsorientierung ( $P = 0,001$ ;  $B = -0,11$ ) und Extraversion ( $p = 0,011$ ;  $B = 0,076$ ). Die Konstante betrug  $-0,3$ .

## 5 Diskussion

Ziel dieser Untersuchung war es, einen möglichen unterschiedlichen Effekt auf die Atemfunktion und das Aufwachverhalten bei vier verschiedenen Narkoseformen aufzuzeigen. Dabei zeigte sich, daß alle Narkoseformen die Atemfunktion in der postoperativen Phase einschränken. Die Verwendung von Remifentanyl führte zu einem signifikant weniger erhöhtem  $tpCO_2$  (als ein Ausdruck einer möglichen Atemdepression) als bei Verwendung von Sufentanyl. Durch den konsekutiv erhöhten Piritramidbedarf war dieser Effekt jedoch in dieser Untersuchung klinisch nicht relevant.

Im Rahmen der Untersuchung sollte das Aufwachverhalten und die Erholung in der postoperativen Phase von 4 verschiedenen Anästhesieverfahren bei weitestgehend vergleichbar konstanter chirurgischer Intervention untersucht werden. Dabei wurde versucht die postoperative Atemdepression unter anderem mit Hilfe von sogenannten „ $CO_2$ -Response Curves“ zu beurteilen. Die Vigilanz wurde mit Hilfe des Short Syndrom Tests (Subtest 4 und 5) beurteilt. Weiterhin wurden die Patienten zur Befindlichkeit, Schmerzen, Müdigkeit befragt und benötigte Analgetikamengen notiert. Ziel der Untersuchung sollte es sein, den Einfluß des jeweiligen Narkosemedikaments auf das postoperative Aufwachverhalten, insbesondere in Hinblick auf die postoperative Atemdepression zu zeigen.

Eine Möglichkeit den atemdepressorischen Effekt auf das Atemzentrum zeigen zu können, ist das Modell der Atemantwortkurve.

### 5.1 Methodenkritik

In unserem Fall wurde eine modifizierte Form der Rückatmungsmethode nach Read (8) zur Messung der Atemfunktion eingesetzt. Durch die endogene  $CO_2$ -Produktion des Körpers kommt es zu einem  $pCO_2$ -Anstieg von ca. 6 mmHg/min (endogene  $CO_2$ -Belastung). Dabei nimmt die Ventilation innerhalb eines gewissen Bereichs linear zu. Die Steilheit der Ventilations-/ $CO_2$ -Kurve gilt dabei als Maß für die respiratorische  $CO_2$ -Empfindlichkeit.

Im Gegensatz zu der sonst verwendeten endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Messung kam in unserem Falle ein transkutanes Messverfahren zum Einsatz. Die hier verwendete Sonde ermöglicht neben der transkutanen CO<sub>2</sub>-Messung auch die Messung des transkutanen O<sub>2</sub>. Letzteres wird vor allem in der Neonatologie zur Überwachung der Hyperoxie als nicht-invasives, einfach zu handhabendes und sehr zuverlässiges Verfahren eingesetzt. Obgleich O<sub>2</sub> deutlich weniger gut diffundiert als CO<sub>2</sub>, korreliert das transkutan gemessene pO<sub>2</sub> beim Säugling hinreichend gut mit dem arteriellen O<sub>2</sub>. Beim Erwachsenen zeigt sich jedoch eine deutlich größere Streubreite. Demgegenüber diffundiert das pCO<sub>2</sub> auf Grund seiner physiko-chemischen Eigenschaften wesentlich besser durch die Haut des Erwachsenen und korreliert daher sehr eng mit dem arteriell gemessenen.(9)

Ein anderes Verfahren ist die Steady state-Methode, bei der man das inspiratorische pCO<sub>2</sub> stufenweise erhöht und auf jeder Stufe nach Erreichen des Gleichgewichts (Steady state) die Ventilation mißt. Da jedoch jede Stufe (state) eine bestimmte Equilibrierungszeit erfordert, ist dieses Verfahren relativ zeitintensiv und belastend für den Patienten.

Bei der Analyse von CO<sub>2</sub>-Antwortkurven gilt in vielen Studien die Steigung als Maß für die Empfindlichkeit des Atemzentrums (10). Ein ganz entscheidender Faktor für die Steilheit der Atemantwortkurve soll auch die Geschwindigkeit des initialen pCO<sub>2</sub> Anstiegs sein. Je größer der initiale pCO<sub>2</sub> Anstieg ist, umso größer ist auch die CO<sub>2</sub>-Sensitivität und damit die Atemantwort. Gemäß dieser Vorstellungen sollte somit die Zeitachse ein entscheidender Faktor für die Beurteilung der durch Medikamente induzierten Atemdepression sein. Kommt es somit postoperativ zu einem langsameren pCO<sub>2</sub> Anstieg, so wird auch die Steigung der Atemantwortkurve geringer ausfallen. Diese geringere Steigung der Atemantwortkurve wird eher als initiale Änderung der Bedingungen und weniger als ein Effekt der Medikamente auf die Chemorezeptoren und Regelkreise angesehen.(11)

Die Ergebnisse der nach Read durchgeführten Methode scheinen also schwierig zu interpretieren zu sein. Eine von Bourke and Warely durchgeführte Studie zeigte die unterschiedlichen Effekte der Wirkung von Morphin bei steady-state und der Methode nach Read. Morphin verursachte eine geringere Steigung in der Atemantwortkurve bei der Rückatemmethode, während die steady-state Atemantwortkurve eine Parallelverschiebung in Richtung eines höheren CO<sub>2</sub> Levels ohne Änderung der Steigung ergab. Sie schlossen daraus, daß diese Parallelverschiebung spezifisch für Medikamente, die an Opioidrezeptoren wirken sei. Sie kamen u.a. zu dem Schluss, daß die Rückatemmethode von einer ganzen Reihe von komplexen Faktoren abhängig sei (zerebralen Blutfluß, körpereigene CO<sub>2</sub>-Produktion und nicht nur empfindlich für die zentralen Chemorezeptoren) und die steady-state Methode diesen Einflüssen gegenüber resistenter wäre. (12)

Bei den „klassischen Atemantwortkurven“ kann man von einer gewissen zeitlichen Latenz zwischen der Atemantwort durch ein tatsächlich bestehenden zentral wirksamen pCO<sub>2</sub> und der endexpiratorisch gemessenen CO<sub>2</sub>-Konzentration ausgehen.

Dieses könnte ein Grund für die von Lehmann festgestellte hohe intraindividuelle Variabilität sein, da sich in einem derartigen System die Latenzen zwischen endexpiratorisch gemessenem CO<sub>2</sub> kaum kontrollieren lassen.(13)

Im Gegensatz dazu heben sich die Latenzen bei unserem Meßverfahren – zumindest teilweise – auf, zumal angenommen werden kann, daß der benötigte Zeitbedarf für die Diffusion des CO<sub>2</sub> vom arteriellen Blut ins ZNS, in etwa dem zur Diffusion von der Kapillarschleife zur Messelektrode benötigten entspricht. Daher erscheint es verständlich, daß die hier gemessenen Atemantwortkurven präoperativ steiler und postoperativ nach rechts verschoben verlaufen.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

### 5.2.1 Postoperative Atemdepression

#### Unterschiede zwischen den verwendeten Narkoseformen

Das Ruhe  $tpCO_2$  war postoperativ bei allen Narkoseformen höher als präoperativ. Obwohl sich die Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden, war bei den Patienten, die Sufentanil erhielten das  $tpCO_2$  etwas höher (Median: 48,5 mmHg). Fast auf gleichem Niveau bewegte sich die Gruppe Propofol und Remifentanil, während das  $tpCO_2$  am niedrigsten in der Gruppe Sevofluran und Remifentanil war. Beim Propofol sind sicherlich gewisse kumulative Effekte bedeutsam und bereits beschrieben.

Interessanterweise fand sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Narkosegruppen für die Atemfrequenz, die in der Literatur häufig als aussagefähiger Parameter für eine Atemdepression erwähnt wird. (14). Vielleicht war unser Dosisbereich zu niedrig um eine signifikante Reduktion der Atemfrequenz in unserer Untersuchung feststellen zu können.

Bei dem stimulierten, d.h. auf ein  $tpCO_2$  von 50 mmHg interpolierten Atemminutenvolumen konnte man; zum Zeitpunkt postoperativ eine Stunde ein signifikanten Unterschied und zum Zeitpunkt postoperativ zwei Stunden ein grenzwertig signifikanten Unterschied zwischen den Narkosegruppen feststellen. Dabei war bei den Gruppen Sevofluran/Sufentanil und Propofol/Remifentanil das Atemminutenvolumen am niedrigsten. Das höchste Atemminutenvolumen hatte die Gruppe Sevofluran/Remifentanil. Diese Ergebnisse decken sich mit denen des Ruhe- $tpCO_2$ . Möglicherweise liegt die Ursache der Atemdepression der Propofol/Remifentanil Gruppe tatsächlich an einer Beeinflussung der Propofol-Clearance durch Remifentanil. Diese Fragestellung wird an späterer Stelle nochmals ausführlicher erläutert.

Ähnlich signifikante Unterschiede konnte man auch bei der sogenannten „Apnoischen Schwelle“ (Extrapolation der  $CO_2$ -Antwortkurve auf Nullventilation) sehen. Dabei besteht zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt postoperativ 1h

ein signifikanter Unterschied und zum Zeitpunkt postoperativ 2h ein grenzwertig signifikanter Unterschied. Von einigen Autoren wurde dieser Wert kritisch bewertet, weil die Grundatmung CO<sub>2</sub>-unabhängig ist und somit diese Werte von geringer Aussagekraft sein sollen. (5;15-19) Die von uns herangezogenen Parameter wurden daher im Verhältnis zum jeweiligen (ideal) Körpergewicht betrachtet (100ml Atemminutenvolumen pro kgKG).

Auch unsere Kurven zeigten neben einem „Shift“ nach rechts eine Veränderung der Steigung, die bezüglich der Narkosegruppen zum Zeitpunkt postoperativ 2h sich signifikant unterschieden.

Bei allen Patienten sind zwischen den präoperativen und postoperativen (1h und 2h) Messwerten signifikante Unterschiede festzustellen. Somit schränkt ganz unabhängig von den verwendeten Medikamenten die Narkose die Atemfunktion in der postoperativen Phase ein.

#### 5.2.2 Vigilanz

Die deutlich schnellere Kinetik von Remifentanil versus Sufentanil hätte erwarten lassen, dass Patienten nach der Narkoseform mit dem erstgenannten Opioid eine wesentlich schnellere Wiederherstellung ihrer Vigilanz haben. Dieses konnte in dieser Untersuchung nicht objektiviert werden. Ursächlich könnte einerseits eine schon sehr weit fortgeschrittene Wiederherstellung der Vigilanz bereits nach der ersten Stunde sein, welches auch dadurch zum Ausdruck kommt, dass die postoperativen Werte sich nicht sehr von den präoperativen gemessenen unterschieden. Es ist daher zu überlegen, ob ein früherer Untersuchungszeitpunkt (z.B. 30 Minuten postoperativ) ein anderes Ergebnis erbracht hätte. Andererseits ist die Einschränkung der Vigilanz bei der TIVA in erster Linie durch das Propofol bedingt, welches eine im Gegensatz zu Remifentanil recht lange Eliminationshalbwertszeit besitzt und daher den Verlauf der kognitiven Erholung maßgeblich bestimmt.(20); (21-23)

Eine neue Untersuchung (24) hatte den Eindruck, daß abhängig von den verwendeten Tests die Erholung nach Fentanyl/Sevofluran- schneller erfolgt als

nach Remifentanil/Propofol-Narkosen. Er setzte aber eine ganze Reihe anderer Testverfahren ein (Vier-Felder-Test, Stroop-Test, Buchstaben-Ziffern-Ersetzten-Test, Worte-Lernen-Test) und fand eine in Teilaspekten der kognitiven Funktion länger anhaltende Einschränkung nach TIVA. In dieser Untersuchung wurde betont, daß in beiden Gruppen auch nach 4 Stunden keine vollständige Erholung stattgefunden hatte. Die Ergebnisse sind sicherlich kritisch zu betrachten und können von uns nicht bestätigt werden. Unser Testverfahren (SST<sub>4+5</sub>) erscheint hingegen nur eine grobe Orientierung über die Einschränkung der Vigilanz postoperativ geben zu können und stellte schon nach einer Stunde keinen Unterschied mehr fest.

### 5.2.3 Freiburger Persönlichkeits-Inventar (FPI)

Auch der Frage, ob unterschiedliche Charaktermerkmale einen Einfluß haben könnte, wurde nachgegangen. Auch hier konnte man keinen Unterschied bezüglich der Narkosegruppen feststellen. Anhand persönlicher Erfahrungen hatten wir angenommen, bei besonders ängstlichen und besorgten Patienten einen Einfluß auf die Befindlichkeit postoperativ oder gar den Schmerzmittelverbrauch zu sehen. Auch eine andere Sichtweise wäre zu erklären gewesen: sollte nicht etwa der Patient, der mit großer Angst in die Operation hineingeht, nach überstandem Ereignis umso glücklicher sein? Oder der völlig sorglose Patient doch eher unangenehm überrascht und durch falsche Erwartungen enttäuscht? So konnte eine Untersuchung zeigen, daß vor allem Frauen und Patienten, die zuvor noch keine Narkose hatten, größere Angst vor diesem Ereignis zeigten. (Ist das Unbekannte nicht immer mit Vorsicht zu genießen?) (25) Allerdings wurde in dieser Untersuchung keine Persönlichkeitsmerkmale mit einbezogen. Da diese Frage auch nur ein Teilaspekt unserer Studie war, wurden dazu keine zusätzlichen Daten erhoben. (Vornarkosen, etc.)

Die einzelnen Persönlichkeitsmerkmale wurden später einer weiteren Analyse unterzogen.

### 5.2.4 Befindlichkeit (BSKE)

Von großem Interesse war die Überlegung, von welcher Narkoseform der Patient „subjektiv“ am meisten profitiert oder wie sie sich auf dessen Befindlichkeit auswirkt. Aus diesem Grund wurden dem Patienten zu den Zeitpunkten präoperativ, nach 6 und nach 24 Stunden sog. BSKE-Bögen vorgelegt (6). Klinisch hatten wir den Eindruck, daß Patienten nach einer Propofol-Remifentanil-Narkose (Gruppe 3) zunächst geradezu euphorisch waren, und am 1. postop-Tag eher depressiv.

Leider konnten wir diesen Verdacht zu keinem Zeitpunkt für eine der Narkosegruppen oder Subtests (Zusammenfassung mehrerer Fragen zu einem

Stimmungsmerkmal) statistisch zeigen. Die Subtests wurden noch mal zu 2 Gruppen zusammengefasst und als positive und negative Affektivität bezeichnet. Alle Gruppen zeigten Werte auf vergleichbarem Niveau und ebenfalls keine Gruppenunterschiede. Bei allen Gruppen überwog sowohl präoperativ, als auch zu den beiden postoperativen Zeitpunkten (6 und 24 h postop) die positive Affektivität. Möglicherweise ist dieser Effekt auf die besonders intensive Betreuung unserer Patienten während der Studie zurückzuführen. Eine große Zufriedenheit herrschte auch auf Seiten der Operateure, die hierzu jedoch nicht gesondert befragt wurden.

#### 5.2.5 Aufwachzeit (Extubationszeit)

Hierbei zeigten sich ein nahezu signifikanter Gruppenunterschied. Die Patienten der Gruppen 2 und 3 brauchten länger um nach Ende der Narkosemittelzufuhr extubiert werden zu können. Wurde nach den verwendeten Medikamenten stratifiziert, so ergab sich für die Opiode kein, für die verwendeten Hypnotika ein signifikanter Unterschied. So benötigten die Patienten die Propofol zur Aufrechterhaltung erhielten, im Schnitt knapp 10 Minuten mehr um „wach“ zu werden. Anhand der Messung der Narkosetiefe mittels des Aspect1000 Monitors, war es möglich die Narkosetiefe individuell anpassen zu können. Erwartet wurde, dass die Patienten nach einer Propofolnarkose – so scheint zumindest die gängige Meinung – schneller „wach“ werden. Auf ähnliche, z.T. aber auch widersprüchliche Ergebnisse kommen allerdings auch andere Untersucher.

Propofol wurde immer wieder mit den gängigen volatilen Anästhetika verglichen. Ein wichtiges Charakteristikum der volatilen Anästhetika ist der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient (Verhältnis der Konzentration des Anästhetikums im Blut und in der Gasphase). Er gibt Aufschluss darüber, wie schnell das Medikament „anflutet“, d.h. einen entsprechenden Wirkspiegel im ZNS erreicht und auch wieder „abflutet“ und damit seine Wirkung beendet. Ein Anästhetikum mit einem niedrigen Blut-Gas-Verteilungskoeffizient flutet schnelle an und ab. Stellt man die am weitesten verbreitetsten und untersuchten volatilen Anästhetika auf Grund ihres Blut-Gas-

Verteilungskoeffizient in einer Reihe auf, so ergibt sich folgende Reihenfolge: Halothan (2,54) – Enfluran (1,9) – Isofluran (1,46) – Sevofluran (0,69) – Desfluran (0,42) – Lachgas (0,47).

Anfangs wurde Propofol mit den am längsten sich im Einsatz befindlichen volatilen Anästhetika verglichen. Crawford (26) hat Propofol-Narkosen (mit und ohne Lachgas) mit Halothan-Narkosen verglichen und dabei einen signifikant schnelleres Öffnen der Augen nach Beendigung der Narkosezufuhr für Propofol-Narkosen gefunden. Doyle (27) konnte gar keinen Unterschied zur Vergleichsgruppe mit Halothan feststellen. Eine andere Studie {BIRO1995} verglich Enfluran und Propofol und beschrieb eine schnellere Erholung, weniger postoperative Schmerzen und eine geringere Beeinträchtigung der Atemfunktion nach Propofol-Narkosen. Wurde allerdings Propofol (TCI) mit Desfluran zur Aufrechterhaltung verglichen, fand man eine kürzere Aufwachzeit und eine schnellere psychomotorische Erholung nach Desfluran. (28)

Hierbei ist anzumerken, dass das Enfluran auf Grund seiner Pharmakokinetik (Blut-Gas-Verteilungskoeffizient von 1,9) wesentlich schlechter steuerbar ist, als das schnell an- und abflutende Desfluran (Blut-Gas-Verteilungskoeffizient von 0,4) und daher in diesem Fall das Propofol eindeutige Vorteile aufwies.

Abhängig von dem untersuchten volatilen Anästhetika wurden also recht unterschiedliche Ergebnisse gefunden. Zahlreiche Studien haben Propofol mit anderen Kombinationen verglichen.

Propofol scheint also trotz des Einsatzes von TCI und BIS-Monitoring sich im Vergleich mit den volatilen Anästhetika in der Pharmakodynamik zwischen dem Sevofluran und dem Desfluran zu bewegen. (29) (1;21;22;24;30-34) (21;30) (23)

Wichtig bei der Beurteilung der Vigilanz ist immer die Beachtung der verwendeten Untersuchungsmethode. Auf diese Problematik wird an anderer Stelle nochmals eingegangen.

Andere Studien (35) haben sich mit der Prädiktivität und Präzision des von uns verwendeten TCI-Systems beschäftigt. Die Präzision wurde unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen Variabilität als akzeptabel angesehen. Eine Verifizierung erfolgte mittels der tatsächlichen Plasmakonzentrationen für die TCI-Gruppe und die manuell gesteuerte Propofolinfusion. Eine Anpassung der Zielkonzentration erfolgte nicht, wie bei uns, mittels der Narkosetiefe anhand des BIS, sondern nach klinischen Parametern. (36) konnte zeigen, dass ein gewählter BIS und die dazugehörige Ziel-, wie auch tatsächliche Plasmakonzentration nicht miteinander korrelieren. Dabei waren die Plasmaspiegel von Remifentanil in der Regel niedriger, die von Propofol in der Regel höher als die vom TCI-System berechneten Werte. Als einer der möglichen Gründe für eine erhebliche interindividuelle Variabilität bezüglich der Propofol-Plasmakonzentration wurde ein Einfluss von Remifentanil auf die Propofolkinetik postuliert. Remifentanil soll die Propofol-Clearance reduzieren. Eine interessante Frage wäre nun, ob die Patienten die Propofol in Kombination mit Remifentanil erhielten, eine verlängerte Aufwachphase gegenüber den Patienten mit Sufentanil hatten, oder dieser Effekt grundsätzlich für alle Opioide gilt. Unsere Daten zeigten keinen Unterschied.

In dieser Studie wurde auch der Verdacht geäußert, dass obwohl einige Studie eine gute Steuerbarkeit mittels einer BIS-Kontrolle beschrieben haben (37;38), bei einem BIS-Level zwischen 30 und 50 die Werte von BIS und Plasmakonzentration (bei längeren Eingriffen) nicht mehr miteinander korrelieren. Vielleicht ist das auch eine Erklärung für die verlängerte Aufwachzeit nach Propofol-Narkosen.

Das in dieser und anderen Studien beschriebene schnellere Aufwachen von Frauen konnten wir, auch schon auf Grund der geringen Anzahl von Frauen (2), nicht zeigen. (37), (36)

### 5.2.6 Schmerzen und Analgetikabedarf

Die Wahl des Hypnotikums hatte im Gegensatz zur Wahl der Opiode keinen Einfluß auf die Schmerzintensität bzw. auf den Schmerzmittelverbrauch.

Betrachtet man die angegebene Schmerzintensität für Sufentanil vs. Remifentanil im Zeitverlauf, so findet man einen deutlich unterschiedlichen Verlauf. 30 Minuten nach Extubation wird für beide Gruppen ein ähnlich hohes Schmerzniveau angegeben. Nach einer Stunde hat die Remifentanil-Gruppe (nicht signifikant) mehr Schmerzen als die Sufentanil-Gruppe.

Zum Zeitpunkt 2h postop zeigt sich eine signifikant niedrigere Schmerzintensität bei der Gruppe die Remifentanil erhielt. Der 6 Stunden Wert zeigt ein annähernd gleiches Schmerzniveau und erst nach 24 Stunden unterscheiden sich die beiden Gruppen nahezu signifikant zu Gunsten eines niedrigeren Schmerzniveaus bei der Remifentanil-Gruppe.

Führt man sich die angeforderten Mengen an Piritramid vor Augen, so lässt sich diese Beobachtung recht gut erklären. Die Patienten, die Remifentanil erhielten forderten innerhalb der ersten postoperativen Stunde mehr als doppelt soviel mg Piritramid pro Stunde an. Auch in der zweiten Stunde postop erhielten die Remifentanil-Patienten signifikant mehr Schmerzmittel. Daher sieht man ein starken Abfall der Schmerzintensität zwischen dem Zeitpunkt eine und zwei Stunden postoperativ bei dieser Gruppe.

Diese Ergebnisse decken sich nur zum Teil mit denen einer aktuellen Studie zu akuten Opioidtoleranz. (39) Darin wird postuliert, dass hohe intraoperative Dosen eines kurzwirksamen Opioids (Remifentanil) zu einem höheren postoperativen Schmerzniveau und damit höherem Schmerzmittelbedarf (Morphin) führen. Diskutiert wurden 2 möglicherweise sich addierende Effekte: die zum einen durch die akute Zufuhr hoher Opioiddosen tatsächlich ausgelöste Toleranz, und die verzögert auftretende Hyperalgesie. Doch in unserer Untersuchung hatten die Remifentanil-Patienten ein anfangs (bis zur 2. Stunde postop.) niedrigeres Schmerzniveau. Eine mögliche Erklärung könnte sein,

dass unsere Patienten bereits intraoperativ eine größere (ausreichende) Menge an Piritramid bekamen und starke Schmerzen erst gar nicht auftreten konnten. Dass nach 2 Stunden die Schmerzen in der Remifentanil-Gruppe signifikant niedriger waren, hängt eventuell mit der Aufsättigung des Wirkspiegels durch die häufigere Anforderung in den ersten 2 postoperativen Stunden zusammen.

Die Patienten der Sufentanil-Gruppe zeigen einen treppenartigen Verlauf der Schmerzintensität ohne große Schwankungen. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich bezüglich der verwendeten Hypnotika, auch wenn man anhand der Säulendiagramme den Eindruck haben könnte, daß die Propofol-Patienten größere Schwankungen zeigen.

Diese Unterschiede zeigen sich auch in den Narkosegruppen, die Remifentanil als Opioid bekamen. Die Patienten der Gruppe 1 (Remi/Sevo) und 3 (Remi/Prop) benötigten signifikant mehr Analgetika postoperativ. Der Unterschied war zum Zeitpunkt 1h postop hochsignifikant und nach 2 Stunden signifikant. Zu den späteren Zeitpunkten 6 und 24 Stunden gab es keine Unterschiede bezüglich der Narkosegruppen oder der verwendeten Medikamente mehr.

Eine entsprechende, bereits intraoperativ erfolgende analgetische Abdeckung für die postoperative Phase ist bei Remifentanil basierten Narkosen unabdingbar. Eine Vielzahl von Studien konnten dies und auch die Effektivität einer Patienten kontrollierten Analgesie (PCA) zeigen. Diese Erkenntnisse finden in der klinischen Routine seit langem ihre Anwendung. {(22;40-46)}

#### 5.2.7 Vergleich der Atemantwortkurven

Die Steigungen der Atemantwortkurven wurden für die einzelnen Narkosegruppen, sowie für die Medikamente getrennt gemittelt und verglichen. Die 4 Gruppen unterschieden sich nur zum Zeitpunkt 2 Stunden postoperativ grenzwertig signifikant voneinander. Die Atemantwortkurven der Remifentanil und Sufentanil Gruppe unterschieden sich bezüglich Ihrer Steigung zu beiden postoperativen Zeitpunkten signifikant voneinander. Die Trendlinie der

Remifentanil Gruppe zeigte einen flacheren Verlauf. Die mögliche Bedeutung der atemdepressorischen Wirkung des postoperativen Analgetikums wird an anderer Stelle noch diskutiert.

Propofol und Sevofluran unterschieden sich bezüglich der Steigung der Atemantwortkurven nicht.

## 5.2.8 Multiple Regressionsanalyse

### 5.2.8.1 Transkutan gemessenes CO<sub>2</sub> (ohne Stimulation)

Die Verwendung von Remifentanil als Opioid führt per se zu einer geringer ausgeprägten Atemdepression und einem niedrigeren Ruhe-tpCO<sub>2</sub>. Die Menge des postoperativ verwendeten Piritramid hat gegenläufige Effekt auf den Wert des tpCO<sub>2</sub>. Während die Verwendung von Remifentanil zu einem 4,5 mmHg niedrigerem tpCO<sub>2</sub> nach einer Stunde postop führt, so erhöht die in dieser Zeit das benötigte Dipidolor das tpCO<sub>2</sub> um 4,3 mmHg. Diese beiden Effekte heben sich somit klinisch auf, so daß man in dieser Untersuchung anhand des Ruhe-CO<sub>2</sub> nicht von einer geringeren postoperativen Atemdepression (erkennbar durch eine Hypoventilation und des damit höheren CO<sub>2</sub>) ausgehen kann. Auf den erhöhten Schmerzmittelbedarf nach Bandscheibenoperationen muß in diesem Zusammenhang hingewiesen werden. Man kann sich durchaus vorstellen, daß bei weniger schmerzhaften Eingriffen die Verwendung von Remifentanil von Vorteil bezüglich der postoperativen Atemdepression sein kann. (1;2;23;30;42;45;47;48)

Nach 2 Stunden treten Remifentanil und Piritramid als Einflussgrößen in den Hintergrund, stärkster prädiktiver Wert wird der präoperativ gemessene.

### 5.2.8.2 Atemfrequenz

Auf die Atemfrequenz wirkt sich zum Zeitpunkt eine Stunde postoperativ als einzig signifikanter Wert der präoperativ gemessene Wert aus. Keiner der anderen Parameter konnte als einflussnehmende Größe identifiziert werden. Dies widerspricht teilweise gängiger Lehrmeinung zu diesem Thema ist aber

durch die große intraindividuelle Variabilität der Atemfrequenz erklärbar. (14;49)  
(50)

Nach zwei Stunden bekommt zusätzlich zum präoperativen Wert die postoperative Analgetikamenge Bedeutung und nimmt auf die Atemfrequenz signifikant Einfluß.

#### 5.2.8.3 Atemminutenvolumen (bei einem $tpCO_2$ von 50 mmHg)

Wie schon beim Ruhe- $CO_2$  haben bei dem Atemminutenvolumen unter Stimulation (Erhöhung des  $CO_2$  auf 50 mmHg, Interpolation) die Faktoren Remifentanil und Analgetikamenge gegenläufige Effekte. Nach einer Stunde postoperativ ist bei Verwendung von Remifentanil das AMV um 3 l/min höher, Piritramid reduziert das AMV um 4,2 l/min. Ein weiterer signifikanter Faktor ist der präoperative Wert des AMV. Dieser Wert wird auch zu stärksten Einflußgröße nach 2 Stunden. Zu diesem Zeitpunkt treten alle anderen Faktoren in Ihrer Bedeutung zurück.

Interessant ist, daß es einer gewissen Stimulation des Atemzentrums bedarf, um unterschiedliche Effekte zu erkennen, die beim Ruhe-Atemminutenvolumen nicht zusehen waren.

#### 5.2.8.4 Steigung der Atemantwortkurve

Wie schon zuvor beschrieben, führt die Verwendung von Remifentanil zu einem flacheren Verlauf der Atemantwortkurve nach einer Stunde (und auch noch 2 Stunden postoperativ). Obwohl die Menge an Piritramid keinen signifikanten Zusammenhang zeigte, ist anzunehmen, daß der flachere Verlauf der Atemantwortkurve damit in Zusammenhang steht. Eine tendenzielle Beeinflussung durch den Body mass Index ist zu erkennen.

Nach 2 Stunden hat neben der Verwendung von Remifentanil der präoperative Wert den größten Einfluß.

#### 5.2.8.5 Vigilanz (SST<sub>4+5</sub>)

Betrachtet man die beiden Testwerte SST<sub>4</sub> und SST<sub>5</sub> getrennt, so fällt auf, daß bei beiden der präoperative Wert und das Patientenalter einen signifikanten Einfluß nehmen. Dies ist gut erklärlich, da im Allgemeinen gewisse kognitive Funktionen mit dem Alter nachlassen und es starke individuelle Unterschiede gibt. Erstaunlich ist, daß nur bei dem SST<sub>5</sub> die Aufwachzeit hinzukommt, d.h. je länger ein Patient zur Extubation benötigte, desto langsamer war er auch beim SST<sub>5</sub>. Warum sich diese „Restmüdigkeit“ nicht auch beim SST<sub>4</sub>, also beim richtigen Ordnen von zweistelligen Zahlen, bemerkbar macht, ist nicht ganz nachvollziehbar. Vielleicht ist ein gewisser „Ermüdungseffekt“ dafür verantwortlich.

Nach 2 Stunden scheinen außer dem präoperativen Wert, keine anderen Faktoren Einfluß mehr zu nehmen. Obwohl die Menge an Piritramid zu diesem Zeitpunkt noch einen Einfluß auf die postoperative Atemfunktion zu nehmen scheint, bleibt die Vigilanz davon unberührt. Dieser Punkt muß besondere Beachtung finden, denn somit kann ein völlig „wach“ erscheinender Patient noch eine möglicherweise klinisch relevante Atemdepression bekommen. Die Bedeutung des Aufwachraumes kann man in diesem Zusammenhang nur betonen.

In anderen Studien wurde die Vigilanz mit einer ganzen Reihe von weiteren Sprach-, Reaktions- und Zahlentests untersucht. (20;34) (24) Es ist anzunehmen, daß der von uns verwendeten SST mögliche Vigilanzminderungen nicht ausreichend sensitiv erfassen kann.

#### 5.2.8.6 Befindlichkeit (BSKE)

Entgegen unserer Erwartungen konnten keine Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen bestimmter Subtests und einzelnen Narkoseverfahren festgestellt werden. Eine Vereinfachung wurde durch die Zusammenfassung mehrerer Subtests zu den Merkmalen „positive“ versus „negative“ Affektivität erreicht. Gut erklärlich ist, daß sich die Schmerzintensität auf die negative Affektivität auswirkt. Somit ist die Beherrschung der postoperativen Schmerzen ein ganz entscheidender Faktor in Richtung Patientenkomfort und Patientenzufriedenheit. An dieser Stelle ist die Anästhesie, vor allem bei der Verwendung von kurzwirksamen Opioiden während der Narkose, in der postoperativen Phase besonders gefordert. Die schnellere Kinetik dieser Medikamente bedarf einer stärkeren Beachtung der postoperativen Analgesie bereits intraoperativ und macht eventuell einen höheren Aufwand notwendig (PCA-Pumpe, Schmerzdienst).

## 6 Schlussfolgerungen

Aus den uns vorliegenden Ergebnissen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

- o Eine Atemdepression fand sich postoperativ unabhängig von der verwendeten Narkoseform.
- o Die bisher beschriebene Veränderung der Steigung der Atemantwortkurve als Ausmaß einer Atemdepression konnte durch diese Untersuchung nicht bestätigt werden. Nach den hier erhobenen Daten kommt es vielmehr zu einer Rechtsverschiebung der Atemantwortkurven.
- o Das transkutan gemessene Ruhe  $tpCO_2$  erwies sich – im Gegensatz zur Atemfrequenz – als ein adäquater Parameter für die Atemdepression.
- o Remifentanil führte zu einer geringeren Atemdepression als Sufentanil. Der kompensatorisch höhere Bedarf an Piritramid führte jedoch dazu, dass in dieser Untersuchung der Unterschied klinisch nicht mehr relevant war.
- o Eine Einschränkung der Vigilanz ließ sich schon in der ersten Stunde nicht mehr nachweisen. Dies zeigt, daß eine postoperative Atemdepression auch bei uneingeschränkter Vigilanz auftreten kann.
- o Bestimmte Persönlichkeitsmerkmale hatten keinen verifizierbaren Einfluß auf die postoperative Befindlichkeit.
- o Somit ist das Vorhandensein eines Aufwachraumes weiterhin von großer Bedeutung, da trotz adäquater Vigilanz nach „modernen“ Narkoseverfahren die Atemfunktion klinisch relevant eingeschränkt sein kann.

## 7 Zusammenfassung

Die vorliegende klinische Studie befasste sich vor allem mit folgenden Fragestellungen: Wie wirken sich die vier verwendeten Narkoseformen auf das Aufwachverhalten nach Bandscheibenoperationen aus? Führt die Verwendung einer bestimmten Kombination eines Hypnotikums und Opioids zu einer signifikant niedrigeren Atemdepression nach Narkosen? Können die von uns modifizierten Atemantwortkurven das Ausmaß einer möglichen Atemdepression besser quantifizieren oder gibt es eine für die Praxis einfachere Möglichkeit die Atemdepression zu messen? In wie weit ist die Vigilanz des Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten postoperativ eingeschränkt?

Die insgesamt 35 ausgewerteten Patienten wurden 4 verschiedenen Narkosegruppen zugeordnet. Zum Einsatz kamen jeweils die Opiode Remifentanil und Sufentanil, sowie die Hypnotika Propofol und Sevofluran. Die Patienten wurden über 2 Stunden postoperativ gründlich überwacht. Zu den Zeitpunkten 1 und 2 Stunden postoperativ wurden Atemantwortmessungen mit einem modifizierten Verfahren nach Read durchgeführt. Weiterhin wurden die Patienten u.a. zu Schmerzen und Befindlichkeit befragt und die Vigilanz bestimmt. Die Patienten blieben über 24 Stunden beobachtet.

Unabhängig von den verwendeten Medikamenten führten alle Narkosen postoperativ zu einer Atemdepression, die sich sowohl durch eine Rechtsverschiebung in der Atemantwortkurve, als auch durch den erhöhten Ruhe-tpCO<sub>2</sub> quantifizieren ließ. Die Steigung der Atemantwortkurven erwies sich jedoch nicht als aussagefähiger Parameter. Eine geringere Atemdepression der Gruppe, die Remifentanil erhielt, war durch den konsekutiv höheren Bedarf an Piritramid klinisch nicht mehr relevant. Da z.T. auch bei unauffälliger Vigilanz eine ausgeprägte Atemdepression nachweisbar war, ist eine Einschätzung anhand dieses klinischen Parameters nicht möglich. Diese Untersuchung unterstreicht trotz moderner Anästhetika die Notwendigkeit eines Aufwachraumes für die postoperative Phase.

## 8 Summary

This clinical trial quantified the respiratory depression in the postoperative period after propofol versus sevofluane anaesthesia which was supplemented with sufentanil versus remifentanil in a factorial design.

35 patients were analyzed in 4 different groups of an anaesthetic combination. The used opioids were remifentanil and sufentanil, propofol and sevofluran were used for maintenance. Patients were investigated for 2 hours postoperatively and observed for another 22 hours. Modified CO<sub>2</sub>-response curves {Read} were generated after 1 and 2 hours postoperatively. Additionally, every patient recieved a vigilance test and was asked about pain, satisfaction etc. at several times.

All patients presented wit a significant respiratory depression postoperatively. However, the ventilatory depression was unaffected by the group of anaesthetic combination. A higher tpCO<sub>2</sub> at rest can be considered as a parameter for respiratory depression. A lower slope of the response curve did not show up as a significant parameter. Surprisingly, the remifentanil group had no clinically relevant less respiratory depression due to a compensating higher consumption of piritramid. The vigilance seemed to be uneffected even with a higher tpCO<sub>2</sub>.

In conclusion, every patient demonstrated a significant respiratory depression irrespective of the chosen anaesthetic regime which was not detectable by vigilance tests. This underlines the importance of postanaesthetic care units despite the introduction of novel drugs with a favourable recovery profile.

## 9 Literatur

- (1) Wilhelm W, Huppert A, Brun K, Gruness V, Larsen R. [Remifentanil with propofol or isoflurane. A comparison of the recovery times after arthroscopic surgery]. *Anaesthesist* 1997; 46(4):335-338.
- (2) Larsen R. [Remifentanil--what is the perfect anesthesia? (editorial)]. *Anaesthesist* 1997; 46(11):913-914.
- (3) Schmidt RF, Thews G. *Die Physiologie des Menschen*. 25. Auflage ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1993.
- (4) Tammeling, Gooszeffus J. *Physiologie der Atmung II*. Frankfurt/Main: pmi - pharm-und-medical-informationVerlags-GmbH, 1984.
- (5) Piiper J, Koepchen HP. *Atmung*. 2. Auflage ed. Urban & Schwarzenberg, München Berlin Wien, 1975.
- (6) Janke W, Hüppe M. Befindlichkeitsskalierung durch Kategorien und Eigenschaftswörter: BSKE-(EWL) nach Janke, Debus, Erdmann und Hüppe. Test und Handanweisung. Unveröffentlichter Institutsbericht, Lehrstuhl für Biologische und Klinische Psychologie der Universität Würzburg. Unveröffentlichter Institutsbericht 1994.
- (7) Janke WDG. Die Eigenschaftswörterliste EWL 60-S. Institutsbericht 1978.
- (8) Read DJ. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med* 1967; 16(1):20-32.

- (9) Janssens JP, Perrin E, Bennani I, de Muralt B, Titelion V, Picaud C. Is continuous transcutaneous monitoring of PCO<sub>2</sub> (TcPCO<sub>2</sub>) over 8 h reliable in adults? *Respir Med* 2001; 95(5):331-335.
- (10) Jordan C. Assessment of the effects of drugs on respiration. *Br J Anaesth* 1982; 54(7):763-782.
- (11) Dahan A, Berkenbosch A. Ventilatory response to carbon dioxide [letter; comment]. *Br J Anaesth* 1996; 76(5):747-748.
- (12) Bourke DL, Warley A. The steady-state and rebreathing methods compared during morphine administration in humans. *J Physiol* 1989; 419:509-517.
- (13) Lehmann KA, Neubauer ML, Daub D, Kalff G. [CO<sub>2</sub>-response curves as a measure of opiate-induced respiratory depression. Studies with fentanyl]. *Anaesthesist* 1983; 32(6):242-258.
- (14) Lambertsen CJ. Drugs and respiration. *Annu Rev Pharmacol* 1966; 6:327-378.
- (15) Lehmann KA, Freier J, Daub D. [Fentanyl pharmacokinetics and postoperative respiratory depression (author's transl)]. *Anaesthesist* 1982; 31(3):111-118.
- (16) Lehmann KA, Mainka F. Ventilatory CO<sub>2</sub>-response after alfentanil and sedative premedication (etomidate, diazepam and droperidol). A comparative study with human volunteers. *Acta Anaesthesiol Belg* 1986; 37(1):3-13.
- (17) Lehmann KA, Asoklis S, Grond S, Huttarsch H. [Development of a method of continuous monitoring of spontaneous respiration in the postoperative phase. 1. Normal values for cutaneous pO<sub>2</sub>- and pCO<sub>2</sub>-

- partial pressure together with pulse oximetry determined oxygen saturation in healthy young volunteers]. *Anaesthesist* 1992; 41(3):121-129.
- (18) Lehmann KA, Huttarsch H, Schroeder B, Zech D. [Development of continuous monitoring of spontaneous respiration in the postoperative phase. 2. Cutaneous oxygen and carbon dioxide partial pressures following i.v. bolus application of fentanyl, buprenorphine, naloxone and amiphenazole in healthy adult subjects]. *Anaesthesist* 1992; 41(4):192-198.
- (19) Lehmann KA, Asoklis S, Grond S. [Continuous monitoring of spontaneous respiration in the postoperative phase. 4. The effect of postoperative pain therapy on cutaneous oxygen and carbon dioxide partial pressure following gynecologic surgery with neuroleptanalgesia]. *Anaesthesist* 1993; 42(7):441-447.
- (20) Larsen B, Seitz A, Larsen R. Recovery of cognitive function after remifentanil-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 90(1):168-174.
- (21) Grundmann U, Uth M, Eichner A, Wilhelm W, Larsen R. Total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil in paediatric patients: a comparison with a desflurane-nitrous oxide inhalation anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42(7):845-850.
- (22) Wilhelm W, Grundmann U, Van Aken H, Haus EM, Larsen R. A multicenter comparison of isoflurane and propofol as adjuncts to remifentanil-based anesthesia. *J Clin Anesth* 2000; 12(2):129-135.
- (23) Hogue CWJ, Bowdle TA, O'Leary C, Duncalf D, Miguel R, Pitts M et al. A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil

- and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg* 1996; 83(2):279-285.
- (24) Biedler A, Juckenhofel S, Feisel C, Wilhelm W, Larsen R. [Cognitive impairment in the early postoperative period after remifentanyl-propofol and sevoflurane-fentanyl anesthesia]. *Anaesthesist* 2000; 49(4):286-290.
- (25) Badner NH, Nielson WR, Munk S, Kwiatkowska C, Gelb AW. Preoperative anxiety: detection and contributing factors. *Can J Anaesth* 1990; 37(4 Pt 1):444-447.
- (26) Crawford MW, Lerman J, Sloan MH, Sikich N, Halpern L, Bissonnette B. Recovery characteristics of propofol anaesthesia, with and without nitrous oxide: a comparison with halothane/nitrous oxide anaesthesia in children. *Paediatr Anaesth* 1998; 8(1):49-54.
- (27) Doyle E, McFadzean W, Morton NS. IV anaesthesia with propofol using a target-controlled infusion system: comparison with inhalation anaesthesia for general surgical procedures in children. *Br J Anaesth* 1993; 70(5):542-545.
- (28) Apfelbaum JL, Lichtor JL, Lane BS, Coalson DW, Korttila KT. Awakening, clinical recovery, and psychomotor effects after desflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 83(4):721-725.
- (29) Fleischmann E, Akca O, Wallner T, Arkilic CF, Kurz A, Hickie RS et al. Onset time, recovery duration, and drug cost with four different methods of inducing general anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 88(4):930-935.
- (30) Grundmann U, Risch A, Kleinschmidt S, Klatt R, Larsen R. [Remifentanyl-propofol anesthesia in vertebral disc operations: a comparison with desflurane-N<sub>2</sub>O inhalation anesthesia. Effect on hemodynamics and recovery]. *Anaesthesist* 1998; 47(2):102-110.

- (31) Kalman SH, Jensen AG, Ekberg K, Eintrei C. Early and late recovery after major abdominal surgery. Comparison between propofol anaesthesia with and without nitrous oxide and isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37(8):730-736.
- (32) Patel SS, Goa KL. Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia [published erratum appears in *Drugs* 1996 Aug;52(2):253]. *Drugs* 1996; 51(4):658-700.
- (33) Phillips AS, Mirakhur RK, Glen JB, Hunter SC. Total intravenous anaesthesia with propofol or inhalational anaesthesia with isoflurane for major abdominal surgery. Recovery characteristics and postoperative oxygenation--an international multicentre study. *Anaesthesia* 1996; 51(11):1055-1059.
- (34) Schwender D, Muller A, Madler M, Faber-Zullig E, Ilmberger J. [Recovery of psychomotor and cognitive functions following anesthesia. Propofol/alfentanil and thiopental/isoflurane/ alfentanil]. *Anaesthesist* 1993; 42(9):583-591.
- (35) Fechner J, Albrecht S, Ihmsen H, Knoll R, Schwilden H, Schuttler J. [Predictability and precision of "target-controlled infusion" (TCI) of propofol with the "Disoprifusor TCI" system]. *Anaesthesist* 1998; 47(8):663-668.
- (36) Hoymork SC, Raeder J, Grimsmo B, Steen PA. Bispectral index, predicted and measured drug levels of target- controlled infusions of remifentanil and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence [In Process Citation]. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44(9):1138-1144.

- (37) Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; 87(4):808-815.
- (38) Song D, van Vlymen J, White PF. Is the bispectral index useful in predicting fast-track eligibility after ambulatory anesthesia with propofol and desflurane? *Anesth Analg* 1998; 87(6):1245-1248.
- (39) Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93(2):409-417.
- (40) Albrecht S, Schuttler J, Yarmush J. Postoperative pain management after intraoperative remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89(4 Suppl):S40-S45.
- (41) Albrecht S, Fechner J, Geisslinger G, Maass AB, Upadhyaya B, Moecke H et al. Postoperative pain control following remifentanil-based anaesthesia for major abdominal surgery. *Anaesthesia* 2000; 55(4):315-322.
- (42) Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, Librojo ES et al. Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg* 1995; 81(3):619-623.
- (43) Kochs E, Cote D, Deruyck L, Rauhala V, Puig M, Polati E et al. Postoperative pain management and recovery after remifentanil-based anaesthesia with isoflurane or propofol for major abdominal surgery. Remifentanil Study Group. *Br J Anaesth* 2000; 84(2):169-173.

- (44) Minkowitz HS. Postoperative pain management in patients undergoing major surgery after remifentanil vs. fentanyl anesthesia. Multicentre Investigator Group. *Can J Anaesth* 2000; 47(6):522-528.
- (45) Sneyd JR, Camu F, Doenicke A, Mann C, Holgersen O, Helmers JH et al. Remifentanil and fentanyl during anaesthesia for major abdominal and gynaecological surgery. An open, comparative study of safety and efficacy. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18(9):605-614.
- (46) Wilhelm W, Biedler A, Larsen R. [Remifentanil. Early clinical experiences with 3100 patients]. *Anaesthesist* 1997; 46(11):992-997.
- (47) Joshi GP, Jamerson BD, Roizen MF, Fleisher L, Twersky RS, Warner DS et al. Is there a learning curve associated with the use of remifentanil? *Anesth Analg* 2000; 91(5):1049-1055.
- (48) Schuttler J, Albrecht S, Breivik H, Osnes S, Prys-Roberts C, Holder K et al. A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery [see comments]. *Anaesthesia* 1997; 52(4):307-317.
- (49) Smith TC. Pharmacology of respiratory depression. *Int Anesthesiol Clin* 1971; 9(3):125-143.
- (50) Graf R, Chrubasik S, Chrubasik J, Schulte-Monting J, Geller E. [Early detection of opiate-induced respiratory depression in the postoperative phase]. *Anesthesiol Reanim* 1995; 20(2):38-41.

## **10 Anhang**

- o Patienteninformation und Patienteneinwilligung
- o Erhebungsbogen (jeweils präoperativ, intraoperativ und postoperativ)
- o Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI)
- o Angstfragebogen (STAI-G)
- o Befindlichkeitsfragebogen (BSKE)
- o Publikation

## **Publikation:**

Anästhesiologie & Intensivmedizin 2001, 42: 409-477

Abstractband Deutscher Anästhesiekongress 2001, Nürnberg

*Vorgestellt als Freier Vortrag auf dem Deutschen Anästhesiekongress 2001 am Donnerstag, den 14.06.2001 von 10.15 – 11.30 Uhr (Saal Dublin) im Rahmen des Wissenschaftlichen Programms.*

### **2-04.4 Atemdepression nach Allgemeinanästhesien: Remifentanil und Sufentanil bei Propofol versus Sevoflurananästhesien**

J.Z. Wermelt, C.C. Apfel, C.-A. Greim, N. Roewer. Klinik für Anaesthesiologie, Universität Würzburg

**Fragestellung:** Aufgrund der potentiell vitalen Gefährdung, die eine postoperative Atemdepression darstellen kann,<sup>1</sup> sollte dieser Einfluß von Remifentanil versus Sufentanil bei Propofol versus Sevofluran-Narkosen nach Bandscheibenoperationen untersucht werden? **Material und Methoden:** Mit Zustimmung der Ethikkommission wurden nach schriftlicher Einverständniserklärung 35 Patienten untersucht. Präoperativ, eine und zwei Stunden postoperativ erfolgte eine nach Read modifizierte Stimulation mit 5% CO<sub>2</sub> und 95% O<sub>2</sub>.<sup>2</sup> Dabei wurde kontinuierlich der Anstieg des transkutan gemessenen pCO<sub>2</sub> und des Atemminutenvolumens (AMV) aufgezeichnet. Daraus wurde eine Atemantwortkurve erstellt und durch lineare Regression charakterisiert. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Remifentanil oder Sufentanil mit jeweils Propofol oder Sevofluran (2-faktorieller Ansatz). Der Einfluß wurde unter Berücksichtigung der verbrauchten Menge an Piritramid anhand multipler Regression für verschiedene abhängige Variablen quantifiziert (z.B. CO<sub>2</sub> = 50mmHg interpolierte AMV = AMV50). **Ergebnisse:** Bei allen Patienten war das AMV50 in der ersten postoperativen Stunde niedriger als präoperativ (p<0,001). Bei Verwendung von Remifentanil als Opioid ist das AMV50 im Vergleich zu Sufentanil nach einer Stunde postoperativ um 3,0 l/min weniger erniedrigt (p=0,003). Patienten die Remifentanil erhielten benötigten 4,8 mg mehr Piritramid in der ersten postoperativen Stunde (p=0,001). Piritramid erniedrigte das AMV50 um 0,5 l/min/mg (p<0,001). Neben den Medikamenteneffekten bestand außerdem eine starke interindividuelle Abhängigkeit zum präoperativen Messwert. **Schlussfolgerung:** Nach allen Narkosen war eine Atemdepression in der ersten postoperativen Stunde nachweisbar. Die geringer ausgeprägte atemdepressive Wirkung von Remifentanil war aufgrund eines kompensatorisch höheren Piritramidbedarfes in der ersten Stunde nach Bandscheibenoperationen klinisch nicht relevant.

**Literatur:** (1) Lehmann K.A., et al. Anaesthesist 1983; 32: 242-258 . (2) Read D.J., Australas. Ann. Med 1967; 16: 20-32

## **Danksagung**

Für die über Jahre konstante Unterstützung in allen Belangen möchte ich mich bei meinen Eltern und bei meiner Schwester Dr. Johanna Wermelt besonders bedanken. Ohne meine Familie wäre all dies nicht möglich gewesen.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. C.-A. Greim für die Überlassung des Promotionsthemas sowie auch Herrn Professor Dr. N. Roewer, dem Direktor der Klinik für Anaesthesiologie, dessen wohlwollende Zustimmung diese Arbeit erst ermöglicht hat.

Herrn Dr. Christian C. Apfel möchte ich für seine Geduld, seine Ausdauer und seinen missionarischen Eifer danken. Seiner Hartnäckigkeit ist es zu verdanken, dass auch schwierige Sachverhalte transparent wurden und unsere Zusammenarbeit stetig wachsen konnte.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern der Kliniken für Anaesthesiologie und Neurochirurgie, die mich während des praktischen Teils unterstützt haben.

# Curriculum Vitae

## PERSÖNLICHE DATEN

Name: Wermelt  
Vorname: Julius  
Geburtsdatum: 30. August 1971  
Geburtsort: Kapstadt, Südafrika  
Anschrift: Pleicherkirchgasse 16  
97070 Würzburg  
Familienstand: ledig

## SCHULBILDUNG

1976 - 1977 Prep-School in Leicester, England  
1978 - 1982 Robert-Kragler-Volksschule Creußen, Bayern  
1982 - 1987 Progymnasium Tailfingen, Baden-Württemberg  
1987 - 1991 Freiherr-vom-Stein-Schule Fulda, Hessen  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

## ZIVILDIENTST

09/1991 – 12/1992 Malteser Sozialstation Fulda

## HOCHSCHULBILDUNG

05/1993 – 05/2000 Studium der Humanmedizin, Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
03/1995 Ärztliche Vorprüfung  
08/1996 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
09/1998 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
05/2000 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

## PRAKTISCHES JAHR

02/1999 – 06/1999	Chirurgie in Durban, Südafrika
06/1999 – 09/1999	Pädiatrie in der Uni-Kinderklinik, Würzburg
10/1999 – 01/2000	Innere in der Missionsärztlichen Klinik, Würzburg

## PROMOTIONSARBEIT

09/1996 – 04/2002	Aufwachverhalten nach Bandscheiben- operationen: Ein Vergleich von Remifentanyl und Sufentanyl bei Sevofluran und Propofol- anaesthesien. Leitung: Prof. Dr. N. Roewer, Klinik für Anaesthesiologie der Universität Würzburg
-------------------	---

## BERUFLICHER WERDEGANG

06/2000 – 12/2001	Arzt im Praktikum an der Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin der Universität Würzburg, Leitung: Prof. Dr. N. Roewer
seit 12/2001	Assistenzarzt an der Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin der Universität Würzburg, Leitung: Prof. Dr. N. Roewer

Würzburg, 28. Januar 2002