

**Philipps**



**Universität  
Marburg**

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie

Direktor: Prof. Dr. med. H. Wulf

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,

Standort Marburg

**Vergleich von Sufentanil mit S(+)-Ketamin zur  
Supplementierung einer total-intravenösen Anästhesie mit  
Propofol**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Sven Peter Bepler

aus Ehringshausen

Marburg, Januar 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

27.05.2008

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Rothmund

Referent: Prof. Dr. Eberhart

Korreferent: PD Dr. Dietrich

## Inhaltsverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| 1. Einleitung und Zielsetzung                   | 04           |
| 1.1. Einleitung                                 | 04           |
| 1.2. Pharmaka                                   | 08           |
| 2. Verwendete Substanzen                        | 10           |
| 2.1. Ketamin                                    | 10           |
| 2.2. Sufentanil                                 | 12           |
| 2.3. Propofol                                   | 13           |
| 2.4. Mivacurium                                 | 15           |
| 3. Versuchsdurchführung                         | 17           |
| 4. Statistik                                    | 22           |
| 5. Ergebnisse                                   | 23           |
| 6. Diskussion                                   | 33           |
| 6.1. Psychomimetische Nebenwirkungen und Träume | 33           |
| 6.2. Awareness                                  | 36           |
| 6.3. PONV und Shivering                         | 38           |
| 6.4. Postoperativer Schmerzmittelbedarf         | 39           |
| 6.5. Steuerbarkeit und Aufwachzeiten            | 41           |
| 7. Zusammenfassung                              | 44           |
| 8. English Summary                              | 46           |
| 9. Literaturverzeichnis                         | 47           |
| 10. Anhang                                      | 56           |
| 11. Abkürzungsverzeichnis                       | 74           |
| 12. Verzeichnis der akademischen Lehrer         | 75           |
| 13. Danksagung                                  | 76           |

# 1. Einleitung und Zielsetzung

## 1.1. Einleitung

Eine bevorstehende Narkose ist für viele Patienten immer noch mit großer Angst verbunden. Objektiv betrachtet sind Narkosen sehr sicher. In den letzten 60 Jahren ist es gelungen die Sterblichkeit für ASA I und II [siehe Anhang, Tabelle I] Patienten um den Faktor 100 zu reduzieren (aktuell 1:100000). Damit rücken andere Probleme der postoperativen Phase in den Vordergrund.

Für viele Patienten stellen vor allem diese auch treffend „big little problems“ [43] genannten unangenehmen Begleiterscheinungen von Narkosen und Operationen große Probleme dar:

- Präoperative Angstzustände
- Postoperative Schmerzzustände
- Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)
- Postoperative Verstimmung und Dysphorie
- Postoperatives Zittern (Shivering)

Diese Begleiterscheinungen sind nicht lebensbedrohlich und zeigen in aller Regel auch keine Tendenz zur Chronifizierung. Deshalb wurden sie häufig als nebensächlich betrachtet. Für den Patienten stehen aber gerade die oben genannten Probleme in der perioperativen Phase oftmals im Vordergrund. Dieser Eindruck konnte auch in vielen Befragungen und Erhebungen zur Patientenzufriedenheit bestätigt werden [23]. Ziel dieser Untersuchung ist es bei der Verwendung bestimmter Pharmaka zur Narkose die Unterschiede in der Ausprägung einiger dieser Begleiterscheinungen herauszuarbeiten. Unter Umständen besteht die Möglichkeit, einige Faktoren positiv zu beeinflussen, oder sogar einzelne Nebenwirkungen zu verhindern

Die gleichzeitige Applikation des intravenösen Hypnotikums Propofol in Kombination mit einem hochpotenten, kurzwirksamen Opioid stellt die üblicherweise praktizierte Form der total intravenösen Anästhesie (TIVA) dar. Diese Narkoseform ist in erster Linie gut verträglich und hat sich aus diesem Grund weitest gehend durchgesetzt. Da besonders Propofol deutlich weniger emetische Effekte aufweist als die gängigen volatilen Anästhetika, ist bei dieser Narkoseform mit einer geringeren Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase (PONV) zu rechnen [74]. Trotz ihrer Triggerfunktion für PONV sind hochpotente Opiode (in der Anästhesie vor allem Fentanyl, Sufentanil und Remifentanyl) weiterhin übliche Bestandteile einer TIVA.

Eine Alternative zur Verabreichung von Opioiden stellt die Substanz Ketamin dar. Zwar kam es auch nach der Verabreichung von Ketamin zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, jedoch war in einer zu dieser Fragestellung vorliegenden Untersuchung die Inzidenz von PONV in der Ketamingruppe niedriger (Erbrechen nach Sufentanil: 6 von 20 Patienten, Erbrechen nach Ketamin: 4 von 20 Patienten) [03]. Allerdings konnte dieses Ergebnis auf Grund der geringen Patientenzahl in der Studie statistisch nicht gesichert werden.

Ketamin ist ein bereits seit den 70er Jahren im klinischen Alltag verwendetes Analgetikum, das zugleich hypnotische Wirkung entfaltet. Es handelt sich um ein sehr potentes Analgetikum, das insbesondere bei somatischen Schmerzen (weniger gut bei viszeralen Schmerzen) eine ausgezeichnete Schmerzausschaltung bewirkt [04]. In der anästhesiologischen Routine konnte sich die Substanz jedoch nicht durchsetzen, da sie als Monoanästhetikum gegeben häufig zu psychomimetischen Erlebnissen führt, die vor allem in der Aufwachphase als lebhafte Träume, bis hin zu Albträumen und optokinetischen Bewegungsempfindungen beschrieben werden. Diese psychomimetischen Nebenwirkungen stellen somit ohne Zweifel klinisch das Hauptproblem beim Einsatz von Ketamin dar und sie sind entscheidend dafür, dass sich die Substanz nicht in der klinischen Routine etablieren konnte. So wurde im Februar 1997 im „Online Journal of Anesthesiology“ im GSA-net Diskussionsforum das Resümee der zuvor weltweit im Internet gestellten Frage „Was ist Ketamin?“ publiziert. Als Quintessenz der multidisziplinär geführten

Diskussion ergab sich das zusammenfassende Statement, dass Ketamin – falls unerwünschte psychogene Reaktionen und unvorteilhafte Nebenwirkungen vermeidbar oder unterdrückbar wären – weiterhin als Anästhetikum akzeptiert würde und die Substanz ein gutes Potenzial als Analgetikum besäße [37].

Daraus ergibt sich für die hier vorgelegte Evaluation, dass die Häufigkeit und Ausprägung von psychomimetischen Nebenwirkungen sowie die Patientenakzeptanz essentielle Faktoren zur Beurteilung der Substanz darstellen.

Zwei entscheidende Fortschritte konnten das Problem der psychomimetischen Nebenwirkungen in den letzten Jahren wesentlich reduzieren: Zum einen steht die Substanz jetzt als gereinigtes, rechtsdrehendes Enantiomer zur Verfügung (S(+)-Ketamin). In dieser Form weist Ketamin weniger psychomimetische Nebenwirkungen auf, als in der razemischen Zubereitungsform [78,27].

Darüber hinaus wurde in mehreren Arbeiten beschrieben, dass die gleichzeitige Applikation von Benzodiazepinen oder insbesondere Propofol die unerwünschten psychischen Nebenwirkungen des Ketamin unterdrücken kann [10,11,27,32]. So beschreiben viele Autoren nur noch eine sehr geringe Inzidenz von Träumen mit negativem Inhalt. In zwei Untersuchungen mit 19 bzw. 20 Patienten traten sie überhaupt nicht mehr auf [32,63], in einer weiteren Studie nur noch bei einem von 20 Patienten [03].

Mittlerweile liegen auch ermutigende Berichte über die Kombination aus Ketamin und Propofol bei den verschiedensten Patientengruppen und Operationen vor [29,30,54,66,71]. In der Studie von Tan aus dem Jahr 1998 konnte die Rate des Injektionsschmerzes, der durch Propofol zur Einleitung hervorgerufen wurde, durch eine Vorabgabe von 10 mg Ketamin deutlich reduziert werden. In der Untersuchung von Frey aus dem Jahr 1999 wurde die Sedierungsqualität und die Erholung nach einer Sedierung zur Anlage eines Retrobulbärblockes mit Propofol und einer Kombination aus Propofol und Ketamin verglichen. Dabei zeigte sich in der Kombinationsgruppe eine verbesserte Qualität der Sedierung gegenüber Propofol alleine, ohne dass die Erholungszeiten länger gewesen wären. Die Untersuchung von Frizelle aus

dem Jahr 1997 beschäftigte sich mit einem Sedierungsregime zur Anlage einer Spinalanästhesie. Die Kombination aus Propofol und Ketamin erzeugte eine verbesserte Kreislaufstabilität bei gleich ausgeprägtem Sedierungsgrad im Vergleich zur Propofolgruppe. Ähnliche Ergebnisse im Bezug auf die Kreislaufstabilität erbrachte auch die Untersuchung von Mayer aus dem Jahr 1990, bei der allerdings mit einer Kombination aus Propofol und Fentanyl verglichen wurde.

Neben der deutlich herabgesetzten Inzidenz von negativen Trauminhalten besteht ein weiterer Vorteil einer Kombination zur TIVA aus Propofol mit Ketamin im Vergleich mit einer TIVA aus Propofol und einem Opioid in der überlegenen Kreislaufstabilität. Dieser Effekt konnte in allen dazu vorgelegten Untersuchungen gefunden werden [03,02,29,54,78]. Pharmakologisch lässt sich dieser Effekt relativ einfach durch einen milden sympathomimetischen Effekt des Ketamin erklären.

Ketamin entfaltet seine Hauptwirkung über einen Antagonismus am NMDA-Rezeptor. Dieser Rezeptor wird physiologisch durch die exzitatorisch wirkende Aminosäure Glutamat erregt und spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung chronischer Schmerzen. Wegen dieser Effekte wird Ketamin auch seit einiger Zeit zur Prophylaxe chronischer Schmerzen eingesetzt [80].

Zudem liegen zahlreiche Befunde vor, die einen präemptiven, also vorbeugenden Effekt der Substanz beim postoperativen Akutschmerz nahelegen [47,62]. Klinische Daten lassen vermuten, dass selbst kleinste Mengen intraoperativ verabreichten Ketamins bereits eine Reduktion des postoperativen Opioidbedarfs bewirkten.

Somit besteht die begründete Hoffnung zwei der vordringlichsten Probleme der postoperativen Phase, nämlich Schmerzen und PONV, wesentlich zu minimieren bzw. verhindern zu können. Dabei muss allerdings kritisch hinterfragt werden, inwieweit diese potentiell günstigen, somatischen Effekte mit unangenehmen psychomimetischen Nebenwirkungen in der postoperativen Phase erkaufte werden.

## 1.2. Pharmaka

Die bereits erwähnten unangenehmen Begleiterscheinungen einer Narkose stehen im Fokus der Betrachtung dieser Arbeit. In der vorgelegten Untersuchung wurde versucht durch die Wahl der verwendeten Pharmaka einen eventuellen Einfluss auf die oben genannten unangenehmen Begleiterscheinungen zu nehmen. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf den perioperativen Schmerzmittelbedarf und auf die postoperative Befindlichkeit, insbesondere die Inzidenz von PONV, sowie die schnelle Wiederherstellung der kognitiven Fähigkeiten, gelegt. Beide verwendeten Substanzen beeinflussen bekanntermaßen sowohl die kognitiven Fähigkeiten, als auch den postoperativen Bedarf an Schmerzmitteln. Die Triggerung von PONV durch alle gängigen Opiate, also auch Sufentanil, gilt als nachgewiesen [67]. Durch den eventuell zu erwartenden präventiven Effekt des Ketamin könnte der postoperative Opiatverbrauch reduziert werden, damit verbunden würde auch die Hauptnebenwirkung PONV gemindert werden können.

Bei der Verwendung von Ketamin zur Narkoseführung stellt sich weiterhin die Frage nach der Möglichkeit von Traumerlebnissen während der Narkose, die von Patienten unter Umständen als sehr unangenehm empfunden werden. Berichte über etwaige Nebenwirkungen des Ketamin liegen schon lange vor [40], jedoch scheint eine Unterdrückung dieser Episoden durch Propofol ebenfalls gesichert [10]. Durch postoperative Befragung nach eventuellen Traumgehalten und deren positiven oder negativen Charakter findet eine Evaluation bei dieser Untersuchung statt.

Für die praktische Durchführung der Narkosen mit Ketamin und Propofol als kontinuierliche Infusion mittels Perfusor stellt sich desweiteren die Frage einer möglichen Lernkurve während der Verwendung über mehrere Monate. Da dieses Verfahren in der „normalen“ täglichen Praxis eher selten zur Anwendung kommt, könnte sich nach häufigerer Anwendung durch eine verbesserte Handhabung eventuell eine kontinuierliche Verkürzung der Aufwachzeiten und somit auch der Wiederherstellung der kognitiven Funktionen zeigen. Auch auf



diesen Aspekt wird im Verlauf der Ergebnisdiskussion noch genauer eingegangen.

Als letzter wichtiger Punkt im Zusammenhang mit den verwendeten Pharmaka stellt sich die Frage, ob bei der Verwendung von Sufentanil mit einer verbesserten Schmerzreduktion im postoperativen Verlauf zu rechnen ist. Im Vergleich mit anderen Opioiden sollte eine gute Steuerbarkeit mit gleichzeitig schneller postoperativer Erholung zu erwarten sein. Die bekanntermaßen gute Verträglichkeit sollte auch in der hier vorliegenden Untersuchung sichtbar werden.

Die präemptiven Effekte des Ketamin wurden für niedrigdosierte Gaben während der Narkoseeinleitung nicht nachgewiesen [47], der Gesamtschmerzmittelverbrauch unterschied sich in der Kölner Untersuchung nicht von der Placebogruppe. In anderen Arbeiten konnte eine Reduktion des Schmerzmittelverbrauchs gezeigt werden, sowohl in der Phantomschmerzprophylaxe [19], als auch bezogen auf den postoperativen Schmerz.

Im Zusammenhang mit der Verwendung von Ketamin/Propofol zur Narkoseführung stellt sich die Frage, ob das Verfahren in der täglichen Praxis Verwendung finden kann, oder ob die unter Umständen schlecht vorhersehbare Steuerbarkeit Probleme bereiten könnte. Außerdem muss in diesem Zusammenhang die Frage beantwortet werden, inwieweit durch eine eventuell langsamere Wiederherstellung der kognitiven Funktionen und der Vigilanz eine Verlängerung der Aufenthaltsdauer im Aufwachraum verursacht wird.

## 2. Verwendete Substanzen

### 2.1. S(+)-Ketamin

Herstellerinformation:

Ketanest S, 5mg/ml

Parke-Davis GmbH

76139 Karlsruhe

1962 entwickelte Calvin L. Stevens zum ersten Mal den Phencyclidinabkömmling Ketamin (Ketanest® S). Ketamin ((RS)-2-(2-Chlorphenyl)-2-(methylamino)cyclohexanon) nimmt unter den intravenösen Anästhetika eine Sonderstellung ein, da es außer einer hypnotischen und amnestischen Wirkung auch eine analgetische Eigenschaft besitzt.

Ketamin ist ein chirales Cyclohexanonderivat, verwandt mit Phencyclidin (PCP) und dem Opioid Pethidin. Das chirale Zentrum liegt am Carbon-2-Atom des Cyclohexanon-Rings [38] und bildet die Enantiomere S-(+)-Ketamin und R-(-)-Ketamin. Ketanest ist das Razemat aus beiden Enantiomeren.

Die Substanz bindet an verschiedene Rezeptortypen und entfaltet darüber seine verschiedenen Wirkkomponenten. Die Hauptwirkung wird über einen nicht-kompetitiven Antagonismus am Glutamat-NMDA-Rezeptorkomplex unter Verwendung der Phencyclidin-Bindungsstelle hervorgerufen. Diese Kanäle sind involviert in die Entstehung des sogenannten Wind-up-Phänomens (spinale Vorgänge, die mit zu einer zentralen Hypersensitivität oder Hyperalgesie und zu einer anhaltenden Schmerzverstärkung führen), der zentralen Sensibilisierung mit Hyperalgesie und des Schmerzgedächtnisses [45]. Ketamin greift am geöffneten Rezeptorkanal an der Phencyclidin (PCP)-Bindungsstelle an und inhibiert die Depolarisation der Nervenzelle.

Der Zustand, der durch die Gabe von Ketamin erreicht wird, wurde zuerst 1965 von der Arbeitsgruppe um Domino [20] als sogenannte „dissoziative Anästhesie“ bezeichnet. Hierbei kommt es zu einer Abtrennung der kortikalen Strukturen vom Rest des Gehirns und somit zu einer Unterbindung der bewussten Wahrnehmung.

Zusätzlich wirkt Ketamin agonistisch an Opiatrezeptoren. Die Bindungsaffinität nimmt hierbei in der Reihenfolge  $\mu > \kappa > \delta$  ab. So lässt sich erklären, dass die Ketaminwirkung zumindest partiell durch Naloxon antagonisierbar ist. Im Vergleich zu Opiaten ist die Wirkung jedoch stark reduziert.

An GABA-Rezeptoren bewirkt Ketamin eine signifikante Steigerung des GABA-induzierten Chlorideinstroms, was jedoch nur einen geringen Anteil an der klinischen Wirkung des Ketamin ausmacht.

Ketamin besitzt weiterhin eine sympathomimetische Wirkung, die wohl auf eine Inhibition der neuronalen und extraneuronalen Wiederaufnahme von Katecholaminen zurückzuführen ist. Dieser Effekt trägt zur Blutdruckstabilisierung bei der Verwendung von Ketamin bei. Die damit verbundenen Vor- und Nachteile gerade bei der Verwendung für Narkosen bei älteren Patienten werden in der Diskussion besprochen.

Schließlich hat Ketamin noch Einfluss auf die zentrale und periphere cholinerge Transmission, indem es zum einen die NMDA-vermittelte ACh-Freisetzung hemmt, die mittlere Kanalöffnungszeit der nikotinischen ACh-Rezeptoren um 17% verkürzt und zum anderen eine signifikante Hemmung der muskarinischen ACh-Rezeptoren ab einer Konzentration von  $1\mu\text{M}$  bewirkt [45].

Betrachtet man die beiden Enantiomere einzeln, so fällt auf, dass sie sich zwar nicht in ihrer Pharmakokinetik, jedoch erheblich in ihrer anästhetischen, hypnotischen und analgetischen Potenz unterscheiden. S-(+)-Ketamin hat eine 1,5-3fach stärkere hypnotische Wirkung als R-(-)-Ketamin, ist 2fach analgetischer als das Razemat und zeigt eine deutlich verlängerte Narkosedauer als die anderen beiden Medikamente [35]. Auch hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils zeigen sich deutliche Unterschiede: bei der Anwendung

von S-(+)-Ketamin kommt es zu deutlich weniger störenden psychomimetischen Phänomenen, bezogen auf Amnesie, Kurzzeitgedächtnis, Konzentrationsfähigkeit und Vigilanz. So zeigten Pfenninger und Doenicke et al., dass Unruhe, Erregung, Aggressivität, Desorientierung und Schmerzen nur in der R-(-)-Enantiomer-Testgruppe auftraten [59]. Das verbesserte Aufwachverhalten spiegelt sich in einer durch Thiel et al. [73] nachgewiesenen schnelleren Normalisierung des EEG-Frequenzmusters als Korrelat der zerebralen Aktivität nach S-(+)-Ketamingabe wieder.

## 2.2. Sufentanil

Herstellerinformation:

Sufentanil 0,05mg/10ml Injektionslösung

Janssen-Cilag GmbH

41470 Neuss

Sufentanil, N-[4-(methoxymethyl)-1-(2-thiophen-2-ylethyl)-4-piperidyl]-N-phenyl-propanamid, ist ein synthetisch hergestelltes Opioid, das strukturell mit Fentanyl verwandt ist. Sufentanil vermittelt seine Wirkung über Opioidrezeptoren, die vor allem im zentralen Nervensystem zu finden sind. Als Opioid mit rein agonistischer Wirkung bindet Sufentanil mit hoher Affinität an  $\mu$ -Opioidrezeptoren, jedoch auch an  $\kappa$ -Rezeptoren und führt so zu den typischen Opioidwirkungen wie Analgesie, Atemdepression, Euphorie und Miosis. Sufentanil besitzt eine höhere Affinität zum  $\mu_1$  als zum  $\mu_2$ -Rezeptor-Subtyp. Da der  $\mu_1$ -Subtyp die Analgesie, der  $\mu_2$ -Subtyp jedoch unerwünschte Wirkungen wie die Atemdepression vermittelt, wird dem Sufentanil eine günstigere Relation zwischen analgetischer Potenz und atemdepressiver Wirkung zugeschrieben [77]. Es besitzt die 10fache relative analgetische Potenz von Fentanyl und die 1000fache von Morphin (Referenz-Opioid) [44]. Damit ist es von allen klinisch angewendeten Opioiden das potenteste.

Nach intravenöser Gabe verteilt sich Sufentanil aufgrund seiner Lipophilie rasch in fetthaltigen Geweben. Sufentanil ist wesentlich lipophiler als Fentanyl, weist eine stärkere Bindung an Opioidrezeptoren bei nur geringer unspezifischer Bindung im Hirngewebe auf.

Die Substanz verteilt sich rasch und umfassend in den peripheren Geweben, die Wirkung von niedrigen Dosen wird durch Umverteilung beendet. Nach einem i.v. Bolus fällt die Plasmakonzentration rasch ab, und 98% der Substanz verschwindet innerhalb von 30 min aus dem Plasma [46]. Die Wirkdauer beträgt ca. 30 Minuten. Die Hauptwege des Abbaus sind N-Dealkylierung, oxidative Demethylierung, oxidative Deäthylierung und aromatische Hydroxilierung. Der Abbau findet vorwiegend in der Leber statt, ein kleiner Anteil wird unverändert über die Niere ausgeschieden.

### **2.3. Propofol**

Herstellerinformation:

Propofol 1% MCT Fresenius

Fresenius Kabi GmbH

61352 Bad Homburg v.d.H.

Propofol, 2,6-Diisopropylphenol, ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Narkotika, der aufgrund seiner kurzen Plasmahalbwertszeit und relativ geringen Kumulation als gut steuerbar gilt. In den handelsüblichen Präparaten ist Propofol in einer Lipidemulsion (Sojaöl) gelöst und besitzt daher ein milchig-weißes Aussehen. Die Substanz liegt als 1% bzw. 2% Emulsion vor, das wegen seiner Unlöslichkeit in Wasser in 10% Sojabohnenöl, 2,25% Glycerol und 1,2% Ei-Phosphatiden gelöst wird. Der pH-Wert der Lösung liegt bei 7-8,5, was die

bei Injektion oft beschriebenen Dysästhesien erklärt. Die Substanz wurde 1977 klinisch eingeführt und wird seitdem sowohl in der Anästhesie zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung, als auch in der Intensivmedizin zur Sedierung verwendet.

Propofol wirkt als Hypnotikum, hat jedoch keine analgetische Wirkung. Über die genaue Wirkungsweise liegen noch zu wenige Daten vor, als dass man sichere Aussagen machen könnte [72]. Sicher scheint nur eine Modulation der  $\gamma$ -Hydroxybutyrat-Rezeptoren, die eine neuronal inhibitorische Wirkung induzieren. Diese inhibitorische Wirkung entfaltet sich vor allem in thalamären Strukturen der Formatio reticularis sowie des Kortex. Auf Grund seiner hohen Lipophilie penetriert Propofol die Blut-Hirnschranke schnell, gleichzeitig erklärt sich durch diesen Umstand die schnelle Umverteilung und damit kurze Wirkdauer der Substanz. Damit wird der Hirnmetabolismus deutlich gesenkt, was die konsekutive Verminderung der Hirndurchblutung zur Folge hat.

Hämodynamisch senkt Propofol dosisabhängig den Blutdruck, primär durch Verminderung des peripheren Widerstandes. Gleichzeitig wird jedoch auch der Sympathikotonus durch die Sedierung beeinflusst und die Vorlast mit konsekutivem Abfall des HZV gesenkt. Die Herzfrequenz wird gesenkt, was jedoch oftmals auf Grund der reflektorischen Steigerung der Frequenz im Gefolge des gefallenen Blutdrucks nicht sichtbar ist.

Propofol wird hauptsächlich hepatogen metabolisiert, der Abbau erfolgt über Glucoronidierung und Sulphatidierung. Die entstehenden Metabolite sind in ihrer Gesamtheit inaktiv und werden unverändert über die Niere ausgeschieden. Ca. 1% der Substanz wird unverändert renal ausgeschieden.

## 2.4. Mivacurium

Herstellerinformation:

Mivacron 20 mg

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

80700 München

Neben den beiden für eine Narkose notwendigen Säulen der Hypnose und Analgesie, wurde in dieser Untersuchung die für eine endotracheale Intubation und für den operativen Verlauf wichtige dritte Säule, nämlich die Muskelrelaxation, mit der Substanz Mivacurium realisiert. Mivacurium ((R)-1,2,3,4-Tetrahydro-2-(3-hydroxypropyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)isoquinolinium chloride,(E)-4-octenedioate) gehört als eines der kurzwirksamen, nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien zur Gruppe der Benzylisochinoline. Die Lösung besteht aus drei Isomeren, von denen zwei (trans-trans und cis-trans) 10fach aktiver und stärker wirksam sind als das dritte, cis-cis, Isomer.

Die Anschlagzeit beträgt nach Injektion ca. 2,5-4 min, der Erholungsindex beträgt, relativ unabhängig von Dosis und Zufuhrmodus, 5-10 min. Die neuromuskuläre Blockade wird im Gegensatz zu den anderen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien nicht durch Umverteilungsprozesse, sondern direkt durch die Inaktivierung durch Plasmacholinesterase beendet [46]. Daher verläuft die Spontanerholung deutlich schneller als bei den anderen Muskelrelaxantien.

Wie andere Benzylisochinolin-Verbindungen kann auch Mivacurium Histamin freisetzen. Klinisch kann sich diese Histaminliberation durch einen Blutdruckabfall und oder ein Hauterythem, oft im Bereich der Injektionsvene, zeigen.

Die Substanz ist für die kontinuierliche Infusion gut geeignet, der Erholungsindex nach kontinuierlicher Infusion mit 95%iger Twitch-Unterdrückung beträgt ca. 6-7 min [<sup>46</sup>].



### 3. Versuchsdurchführung

Mittels Ethikantrag (Az. 137/02) wurde die Erlaubnis zur Durchführung der Studie eingeholt. Die eingeschlossenen Patienten wurden sowohl in schriftlicher, wie auch in mündlicher Form ausführlich über Inhalt und Durchführung der Studie aufgeklärt. Die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten wurde eingeholt. 120 Patienten der Stufen 1-3 nach ASA-Klassifikation aus den Fachbereichen Orthopädie und Unfallchirurgie wurden in die Studie eingeschlossen.

Diese Patienten wurden elektiv an der Hüfte oder der Wirbelsäule operiert, es wurden sowohl osteosynthetische, als auch reine Weichteileingriffe eingeschlossen. Die Patienten wurden erst am Morgen der OP randomisiert und einer der beiden Untersuchungsgruppen zugeordnet. Diese Zuordnung am OP-Morgen geschah, um eine Beeinflussung der Patientenauswahl zu verhindern („allocation concealment“). Am Vorabend der Operation hatten alle Patienten eine Prämedikation mit einem alters- und gewichtsadaptiert dosiertem Benzodiazepin erhalten (Tranxilium (Dikaliumclorazepat) 10-40 mg p.o.). Gleichzeitig wurde am Vorabend der Operation mit Hilfe der Lebensqualitäts-Fragebögen [siehe Anhang, QoR 15-Fragebogen, Tabelle II, SF12-Fragebogen, Tabelle III] die präoperative Ausgangslage des Patienten erfasst und Risikofaktoren für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen erfragt, aus denen der weiter unten beschriebene Apfel-Score errechnet wurde. Die Patienten waren am Vorabend der Operation ab 22:00 Uhr nüchtern.

Am Morgen der Operation erhielten die Patienten die übliche Morgendosis Dikaliumclorazepat 20 mg p.o. Nach Einschleusung in den OP-Trakt wurde im Einleitungsraum das klinische Standardmonitoring angelegt, welches einen venösen Zugang, EKG, oszillometrische Blutdruckmessung und kontinuierliche Pulsoxymetrie beinhaltet. Über eine Infusionspumpe wurde nach Präoxygenierung mit reinem Sauerstoff die Narkose eingeleitet. Dabei wird eine Plasmakonzentration des Propofol angestrebt, die erfahrungsgemäß und nach klinischen Gesichtspunkten einem tiefen Narkosestadium entspricht. Die auf

diesem Wege ermittelte Plasmakonzentration wird mittels der TCI-Technik (target controlled infusion system) während der ganzen Operation aufrecht erhalten. Zur Atemwegssicherung wurde je nach Indikation eine Larynxmaske oder ein Endotrachealtubus verwendet.

Über eine zweite Infusionspumpe wurde parallel das jeweilige Analgetikum verabreicht. In beiden Gruppen wurde die Infusion mit einer Laufgeschwindigkeit von 0,1 ml/kg/h begonnen, zusätzlich wurde vor Beginn der Gabe von Propofol zur Einleitung ein gewichtsadaptierter Bolus von 0,4 mg/kg KG S-Ketamin, bzw. 0,4 µg/kg KG Sufentanil, verabreicht. Die entsprechende Perfusorspritze enthielt in der Sufentanilgruppe 100µg Sufentanil pro 50ml, in der Ketamingruppe analog dazu 250mg S-Ketamin pro 50ml. Bei einer initialen Laufgeschwindigkeit von 0,1 ml/kg/h entspricht diese Konzentration 0,2 µg Sufentanil pro kg Körpergewicht bzw. 0,5 mg S-Ketamin pro kg Körpergewicht.

Wenn für eine eventuelle Intubation oder aber auch im weiteren Verlauf für die Operation eine Relaxierung notwendig war, wurde Mivacurium als Muskelrelaxans verwandt. Zur Intubation wurde die übliche und vom Hersteller empfohlene Dosierung von 0,2-0,25mg/kg KG als Bolus verabreicht. Die Relaxierung wurde im weiteren Verlauf der Operation mittels einer kontinuierlichen Applikation von Mivacurium mittels Perfusor aufrechterhalten. Die entsprechende Perfusorspritze enthielt dabei 100 mg Mivacurium pro 50ml.

Die kontinuierliche Infusion des jeweiligen Analgetikums und auch von Mivacurium wurde zwanzig Minuten vor dem geschätzten OP-Ende gestoppt. Zehn Minuten vor Operationsende wurde auch die Propofolinfusion beendet und die jeweiligen Zeiten und verbrauchten Mengen dokumentiert.

Selbstverständlich konnte intraoperativ die applizierte Menge nach Beurteilung der üblichen klinischen Parameter durch den verantwortlichen Anästhesisten individuell angepasst werden. Das Ziel der intraoperativen Steuerung war weniger die Einhaltung eines strengen Schemas, als mehr die möglichst zeitnahe postoperative Extubation des Patienten.

Nach Extubation und Dokumentation der zwischen Beendigung der Operation und Extubation vergangenen Zeit wurden die Patienten in den Aufwachraum verlegt. Dort wurde der Vigilanzstatus des Patienten mittels des modifizierten Aldrete-Scores ermittelt [79]. Damit erfolgt die Beurteilung von Aktivität, Bewusstseinslage, Sauerstoffsättigung, Blutdruck, Atmung, Schmerzintensität und Ausprägung eventueller PONV. Je nach Zustand des Patienten werden 0, 1 oder 2 Punkte für jedes Zielkriterium vergeben, so dass maximal ein Score von 14 Punkten erreicht werden kann, wobei kein Item mit 0 Punkten bewertet werden darf [07][siehe Anhang, Tabelle IV].

Fünfzehn Minuten nach Extubation erfolgte die erste Befragung des Patienten nach eventuell erlebten Träumen während der Narkose. Die Patienten konnten bei dieser Befragung über ihre unter Umständen erlebten Träume berichten, Inhalt und Wahrnehmung dieser Träume durch den Patienten wurden dokumentiert. War diese Befragung auf Grund noch nicht ausreichender Vigilanz des Patienten nicht möglich, so wurde diese Befragung im Abstand von jeweils zehn Minuten erneut versucht, bis beim Patienten ein für die Beantwortung ausreichender Vigilanzstatus erreicht war.

Zusätzlich wurde direkt nach Aufnahme in den AWR ein Trieger-Test [56] durchgeführt, welcher in fünfminütigen Abständen wiederholt wurde. Beim Trieger-Test wird der Patient aufgefordert mit einem Stift die Punkte der Figur des Testes miteinander zu verbinden [siehe Anhang, Abbildung I]. Es wird sowohl die Zeitdauer erhoben, die der Patient zur Durchführung des Testes benötigt, als auch die Anzahl der Punkte ermittelt, die der Patient nicht getroffen hat. Aus der Zeit und der Anzahl der verfehlten Punkte wird ein Quotient gebildet, der Auskunft über den Vigilanzstatus gibt.

Gleichzeitig wurde ermittelt, ob der Patient Übelkeit entwickelt hatte oder sogar erbrechen musste. Die Beurteilung dieser Kriterien erfolgte durch den Patienten selbst mittels einer Einteilung in leicht, mittel und schwer. Bei Vorliegen von Symptomen wurde, wie sonst auch üblich, mit 12,5mg Dolasetron oder bei Unwirksamkeit mit 0,75mg Haloperidol behandelt.

Postoperatives Shivering wurde nach den üblichen Standards mit 150µg Clonidin als Kurzinfusion therapiert und die Schwere anhand einer definierten Skala beurteilt und ebenfalls dokumentiert. Bei dieser Skala wird Shivering abhängig von seiner Ausprägung mit Punktwerten von 0-4 bewertet, außerdem besteht die Möglichkeit, die Ausprägung des Shivering und die damit verbundene Belastung für den Patient genauer zu erfassen [siehe Anhang, Tabelle V]. Diese Skala leitet sich unter anderem ab von der international üblichen Einteilung zur Erfassung des Schweregrades von Shivering [<sup>18</sup>] [siehe Anhang, Tabelle VI].

Die im weiteren Verlauf auch auf Station notwendige Schmerztherapie wurde mit Piritramid durchgeführt. Zur Verabreichung wurde ein patientenkontrolliertes Verfahren mittels PCA-Gerät benutzt. Der Patient wurde im Aufwachraum mit der Benutzung der Pumpe vertraut gemacht, er konnte somit selbst die Häufigkeit und Menge der Analgetikagabe bestimmen. Ein Bolus entsprach dabei einer Menge von 2mg Piritramid verbunden mit einem darauf folgendem Sperrintervall von 10 Minuten. Durch eingebaute und programmierbare Sicherheitsmechanismen war eine Überdosierung durch den Patienten ausgeschlossen. Bei technisch korrekter Durchführung ist dieses Verfahren im Bezug auf Morbidität und Mortalität der sonst üblichen Opioidtherapie auf Station überlegen [<sup>68</sup>]. Mit Hilfe des verwendeten Pumpensystems ließen sich jederzeit die angeforderten und auch tatsächlich verabreichten Piritramidboli auslesen und dokumentieren.

Nach Verlegung auf die Station wurden die Patienten vierundzwanzig Stunden postoperativ mit einem eigens dafür entwickelten Fragebogen zu ihren Traumerlebnissen und Empfindungen rund um die Narkose und Operation befragt [siehe Anhang, Tabelle VII]. Zusätzlich wurde die Qualität des Schlafes in der Nacht nach der Operation erfragt. Die Patienten wurden aufgefordert die analgetische Behandlung auf der 10cm-visuellen Analogskala (VAS 10cm)[siehe Anhang, Tabelle VIII] zu beurteilen. Eventuelle Übelkeit und/oder Erbrechen nach Verlegung aus dem Aufwachraum wurden erfragt. Die Patienten konnten Auskunft über ihre persönliche Akzeptanz des Verfahrens

geben („würden Sie im Falle einer erneuten Operation dieses Verfahren wieder wählen“).

## 4. Statistik

Die Fallzahlaberschätzung orientierte sich an einem dichotomen Merkmal (Aufreten von PONV). Es wurde von einer Inzidenz von 50% in der Gruppe mit der traditionellen TIVA (Propofol + Opioid) ausgegangen und ein klinisch relevanter Unterschied definiert, der eine Halbierung dieser Inzidenz bewirken sollte. Mit 2x58 Patienten (unter Berücksichtigung einer Kontinuitätskorrektur 2x65 Patienten) hat man eine 80%ige Chance diesen Unterschied mit einem Fehler erster Ordnung von 5% nachzuweisen.

Daher wurden in die Studie 2x60 Patienten aufgenommen. Der Alphaswert wurde bei 5% festgesetzt. Es wurden keine Korrekturen dieses Signifikanzniveaus durchgeführt.

Alle nominal skalierten Werte wurden mit dem Chi-Quadrat Anpassungstest untersucht. Bei geringer Zellenbesetzung wurde eine Kontinuitätskorrektur nach Yates durchgeführt bzw. beim Vorliegen einer 4-Felder-Tafel der exakte Test nach Fisher eingesetzt. Werte, die mindestens ordinalskaliert waren, wurden mit dem Mann-Whitney U-Test verglichen.

Die pre-hoc Wahrscheinlichkeit für PONV lässt sich mit dem Apfel-Score bestimmen. Aus den vorbestehenden Risikofaktoren wird ein durchschnittliches Gruppenrisiko errechnet. Daraus ergibt sich ein Mittelwert, welcher Auskunft über das jeweilig zu erwartende Risiko der einzelnen Gruppe gibt.

## 5. Ergebnisse

Die Daten von 120 Patienten konnten in die Auswertungen eingeschlossen werden. Hinsichtlich der biometrischen Daten unterschieden sich die einzelnen Gruppen nicht voneinander [**Tabelle I**].

|                    | Ketamin (n=60) | Sufentanil (n=60) | p    |
|--------------------|----------------|-------------------|------|
| männlich           | 26 (43%)       | 26 (43%)          | 1,0  |
| weiblich           | 34 (57%)       | 34 (57%)          | 1,0  |
| Körpergröße in cm  | 168,5 (9,7)    | 168,7 (8,6)       | 0,82 |
| Gewicht in kg      | 78 (14,7)      | 80 (14,9)         | 0,6  |
| BMI                | 27 (3,9)       | 28 (4,3)          | 0,5  |
| Alter in Jahren    | 66,1 (10,0)    | 63,0 (11,4)       | 0,06 |
| ASA-Klassifikation | 2,0 (0,5)      | 2,1 (0,5)         | 0,45 |
| ASA I              | 6 (10%)        | 5 (8%)            |      |
| ASA II             | 47 (78%)       | 45 (75%)          |      |
| ASA III            | 7 (12%)        | 10 (17%)          |      |

**Tabelle I**, Biometrische Daten

Die OP-Dauer unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant (100 min in der Ketamin-, 98 min in der Sufentanilgruppe). Auch die mittlere dafür aufgebrauchte Narkosedauer von Einleitung bis Extubation unterschied sich kaum (149 min in der Ketamin-, 145 min in der Sufentanilgruppe). Die Differenz

zwischen OP- und Narkosedauer lag in der Ketamingruppe bei 49 min, in der Sufentanilgruppe bei 47 min,  $p=0,9$ , unterschied sich somit überhaupt nicht.

Die Zeit bis zur Extubation nach OP-Ende war in beiden Gruppen kaum unterschiedlich (Ketamin 11,1 min, Sufentanil 10,8 min). Die zeitgerechte Extubation, in dieser Auswertung auf 5 Minuten nach OP-Ende festgelegt, war in der Ketamingruppe in 28 Fällen möglich, das entspricht 46,7%, in der Sufentanilgruppe war die zeitgerechte Extubation in 25 Fällen möglich, das wiederum entspricht einer Rate von 41,7%. Auch hier zeigte sich bei direktem Vergleich der beiden Gruppen kein nachweisbarer Unterschied. Die Zeit bis zur Verlegung aus dem Aufwachraum war zwar in der Ketamingruppe mit 123,8 min länger als in der Sufentanilgruppe mit 115,8 min, jedoch lag der Unterschied über dem festgelegten Signifikanzniveau ( $p=0,12$ )[**Tabelle II**].

|  | Ketamin (n=60) | Sufentanil (n=60) | p    |
|--|----------------|-------------------|------|
| OP-Dauer in min  | 100,3 (42,6)   | 98,0 (51,1)       | 0,27 |
| Narkosedauer in min                                    | 149,2 (50,7)   | 145,3 (58)        | 0,23 |
| Differenz OP/Narkosedauer in min                       | 48,8 (19,2)    | 47,3 (16,0)       | 0,90 |
| Zeit bis Extubation in min                             | 11,1 (11,5)    | 10,8 (9,2)        | 0,76 |
| Zeitgerechte Extubation (innerhalb 5 Min), Gesamtfälle | 28 (46,7%)     | 25 (41,7%)        | 0,58 |



|                              |              |              |      |
|------------------------------|--------------|--------------|------|
| Zeit bis AWR-<br>Ende in min | 123,8 (32,0) | 115,8 (34,4) | 0,12 |
|------------------------------|--------------|--------------|------|

**Tabelle II**, operative und postoperative Zeiten

Die intraoperative Steuerbarkeit vor allem in Bezug auf die Kreislaufstabilität war ein weiterer Punkt im Focus des Interesses. Hierbei zeigte sich innerhalb der Ketamingruppe eine tendenziell größere Kreislaufstabilität, die Gabe einer inotropen Substanz (Akrinor®) war nur in 11 Fällen (18%) notwendig, in der Sufentanilgruppe dagegen in 15 Fällen (25%). Ähnliches gilt für die Gabe von kolloidalen Volumenersatzmitteln als Ausdruck einer hypotensiven Kreislaufsituation. Diese Substitution war in der Ketamingruppe nur in 2 Fällen notwendig (3%), in der Sufentanilgruppe jedoch in 6 Fällen (10%). Auch dieser Unterschied lag damit jedoch unterhalb des Signifikanzniveaus ( $p=0,13$ ). In den beiden Vergleichsgruppen war der intraoperative Blutverlust insgesamt sehr niedrig. Daher war die Gabe von kolloidalen Volumenersatzmitteln primär nicht als eine Volumensubstitution zu betrachten, sondern eher als ein Ausgleich für einen durch die Narkose hervorgerufenen Blutdruckabfall. Umgekehrt war die Gabe von Antihypertensiva in beiden Gruppen nicht unterschiedlich häufig notwendig, in der Ketamingruppe in insgesamt 10 Fällen (17%), in der Sufentanilgruppe in 12 Fällen (20 %)[**Tabelle III**].

|   | Ketamin (n=60) | Sufentanil (n=60) | p    |
|---|----------------|-------------------|------|
| Inotrope<br>Substanzen<br>(Akrinor),<br>Gesamtfälle | 11 (18%)       | 15 (25%)          | 0,37 |

|  |          |          |      |
|--|----------|----------|------|
| Gabe kolloidaler Volumenersatzmittel (HAES), Gesamtfälle | 2 (3%)   | 6 (10%)  | 0,13 |
| Antihypertonikum, Gesamtfälle                            | 10 (17%) | 12 (20%) | 0,63 |

**Tabelle III**, Substitution kreislaufmodulierender Substanzen

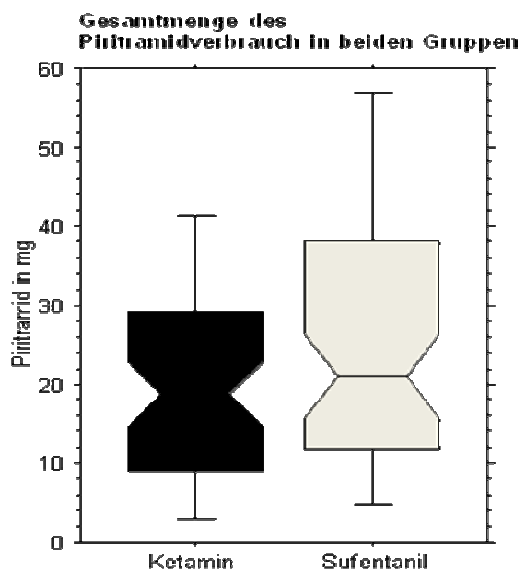
Der Gesamtverbrauch von Ketamin lag bei 1,5 mg/kg KG/h, der Sufentanilverbrauch lag bei 0,7 µg/kg KG/h, der jeweils dazugehörige Verbrauch an Propofol lag in der Ketamingruppe bei 9,4 mg/kg KG/h, in der Sufentanilgruppe bei 8,8 mg/kg KG/h und war somit nicht signifikant unterschiedlich. Der Mivacronverbrauch war in beiden Gruppen mit 0,4 mg/kg KG/h gleich hoch.

Der postoperative Piritramidverbrauch als Indikator eines eventuellen unterschiedlichen Schmerzmittelbedarfs in den beiden Untersuchungsgruppen lag in der Ketamingruppe mit 21,5 mg etwas niedriger als in der Sufentanilgruppe mit 29,6 mg. Dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant ( $p=0,18$ ), jedoch lag eine sehr hohe Standardabweichung vor [**Tabelle IV**]. Eine graphische Darstellung der Verbrauchszahlen von Piritramid im Vergleich beider Gruppen zeigt **Abbildung I**.

|                     | Ketamin (n=60) | Sufentanil (n=60) | p    |
|---------------------|----------------|-------------------|------|
| Propofol mg/kg KG/h | 9,4 (3,7)      | 8,8 (3,7)         | 0,28 |
| Ketamin mg/kg KG/h  | 1,5 (0,8)      |                   |      |

|                                     |             |             |      |
|-------------------------------------|-------------|-------------|------|
| Sufentanil µg/kg<br>KG/h            |             | 0,7 (0,5)   |      |
| Mivacron mg/kg<br>KG/h              | 0,4 (0,2)   | 0,4 (0,2)   | 0,67 |
|                                     |             |             |      |
| Piritramidverbrauch<br>gesamt in mg | 21,5 (15,6) | 29,6 (28,7) | 0,18 |

**Tabelle IV**, Medikamentenverbrauch



**Abbildung I:** Gesamtpiritramidverbrauch in mg im Vergleich beider Untersuchungsgruppen

Vergleicht man den Zeitpunkt der ersten Anforderung eines Piritramidbolus über die PCA-Pumpe in beiden Gruppen, so zeigt sich statistisch kein signifikanter Unterschied [siehe **Tabelle V**]. Darüberhinaus lagen in dieser Untersuchung zu dieser Fragestellung nur Daten von 79 Patienten vor, dadurch wird die Aussagekraft dieser Zahlen relativiert.

|   | Ketamin | Sufentanil | p    |
|---|---------|------------|------|
| Gesamtzahl                              | 40      | 39         |      |
| Zeitpunkt der ersten Anforderung in min | 112     | 138        | 0,56 |

**Tabelle V**, Zeitraum bis zur ersten Anforderung eines Piritramidbolus durch den Patient in Minuten.

Die pre-hoc Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von PONV wurde anhand des Apfel-Scores berechnet. Die zugrunde gelegten Risikofaktoren waren Geschlecht Frau, früheres PONV oder Kinetosenanamnese, postoperative Opioidmedikation und Status Nichtraucher. In **Tabelle VI** ist die Verteilung der Häufigkeiten angegeben, wie viele Patienten 1, 2, 3 oder 4 Risikofaktoren mitbrachten. Diese Häufigkeiten sind jeweils für die Gesamtmenge der untersuchten Patienten und für die beiden Untersuchungsgruppen als Gesamtzahl und in Prozent angegeben.

| Anzahl Risikofaktoren PONV | Gesamtmenge (n=120) | Ketamingruppe (n=60) | Sufentanilgruppe (n=60) |
|----------------------------|---------------------|----------------------|-------------------------|
| 1                          | 7 (6%)              | 3 (5%)               | 4 (6%)                  |
| 2                          | 57 (47%)            | 32 (53%)             | 25 (42%)                |
| 3                          | 50 (42%)            | 22 (36%)             | 28 (47%)                |
| 4                          | 6 (5%)              | 3 (5%)               | 3 (5%)                  |

**Tabelle VI**, Anzahl Risikofaktoren für PONV mit Verteilung auf Gesamtmenge und einzelne Gruppen

Errechnet man aus diesen Angaben das durchschnittliche Gruppenrisiko anhand der aufgeführten Mittelwerte, erhält man die Auskunft, dass beide Untersuchungsgruppen ein identisches Risiko für PONV aufweisen [**Tabelle VII**].

|             | PONV-Risiko,<br>Ketamingruppe | PONV-Risiko,<br>Sufentanilgruppe |
|-------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Mittelwert  | 48,2                          | 50,1                             |
| Std. Dev    | 13,9                          | 14,4                             |
| Std. Fehler | 1,8                           | 1,8                              |
| Gesamt      | 60                            | 60                               |
| Minimum     | 21                            | 21                               |
| Maximum     | 79                            | 79                               |
| Fehlend     | 0                             | 0                                |

**Tabelle VII**, mittleres PONV-Risiko der einzelnen Untersuchungsgruppen

Tatsächlich hatten 9 von 60 Patienten (15%) der Ketamingruppe Übelkeit, aber 21 von 60 Patienten (35%) aus der Sufentanilgruppe. Dieser Unterschied ist mit  $p=0,06$  eben nicht mehr signifikant.

Wenn man aber den Schweregrad zugrundelegt und mit dem Mann-Whitney-U-Test auswertet, erhält man eine Signifikanz auf dem 2% Level ( $p=0,016$ ). Damit ist also gezeigt, dass Ketamin bei gleichem Ausgangsrisiko den Schweregrad und damit auch die Ausprägung von PONV statistisch nachvollziehbar reduziert.

Tabelle VIII zeigt einen Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen im Bezug auf die Ausprägung und Schwere der Übelkeit [siehe **Tabelle VIII**]. Hierfür wurden die Daten aus der VAS 10cm Skala umcodiert in ein Ranking mit einer Skala von 0-100, wobei 0-33=leichter, 34-66=mittlerer und 67-100=schwerer Ausprägung von PONV entspricht. Insgesamt waren in beiden Untersuchungsgruppen 30 Patienten betroffen (n=30). Hierbei zeigt sich statistisch kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen.

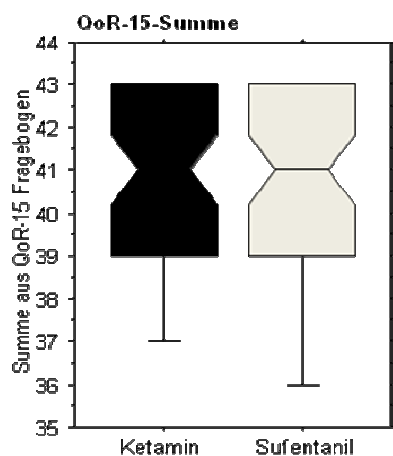
#### Kontingenz Tabelle

Gruppiert nach Schwere der Übelkeit

|                      |            | leicht    | mittel    | schwer    |     |
|----------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----|
| Ketamin              | Gesamtzahl | 2         | 3         | 4         | 9   |
|                      | Gesamt %   | 7         | 10        | 13        | 30  |
|                      | Col %      | 33        | 25        | 33        |     |
|                      | Reihen %   | <u>22</u> | <u>33</u> | <u>44</u> |     |
| Sufentanil           | Gesamtzahl | 4         | 9         | 8         | 21  |
|                      | Gesamt %   | 13        | 3         | 27        | 70  |
|                      | Col %      | 67        | 75        | 67        |     |
|                      | Reihen %   | <u>19</u> | <u>43</u> | <u>38</u> |     |
| Effektive Gesamtzahl |            | 6         | 12        | 12        | 30  |
| Gesamtzahl in %      |            | 20        | 40        | 40        | 100 |

**Tabelle VIII**, Prozentuale Verteilung und Gesamtzahlen der Schweregrade von PONV der betroffenen Patienten (n=30) beider Gruppen; unterstrichen die prozentuale Verteilung der jeweiligen Schweregrade in beiden Gruppen, statistisch kein signifikanter Unterschied.

**Abbildung II** zeigt eine einfache Aufsummierung der Antworten aus dem QoR-15-Fragebogen [siehe Anhang, **Tabelle II**], wobei überhaupt nicht=1, manchmal=2 und die meiste Zeit=3 entspricht. Hierbei kann bei 15 Fragen ein Maximalwert von 45 Punkten erreicht werden. Die im Fragebogen negativ formulierten Fragen (Beispiel: „Ich habe gefroren und musste stark zittern“) wurden umcodiert, so dass letztendlich ein höherer Wert einem besseren Ergebnis entsprach. Addiert man die Zahlenwerte getrennt für beide Untersuchungsgruppen auf, so erhält man eine Gleichverteilung beider Gruppen. Im U-Test liegt die Signifikanz bei  $p=0,55$ . Beide Gruppen unterschieden sich nicht voneinander. Somit ist klar, dass die postoperative Erholung der Patienten beider Gruppen mit vergleichbarer Geschwindigkeit und Qualität verläuft.

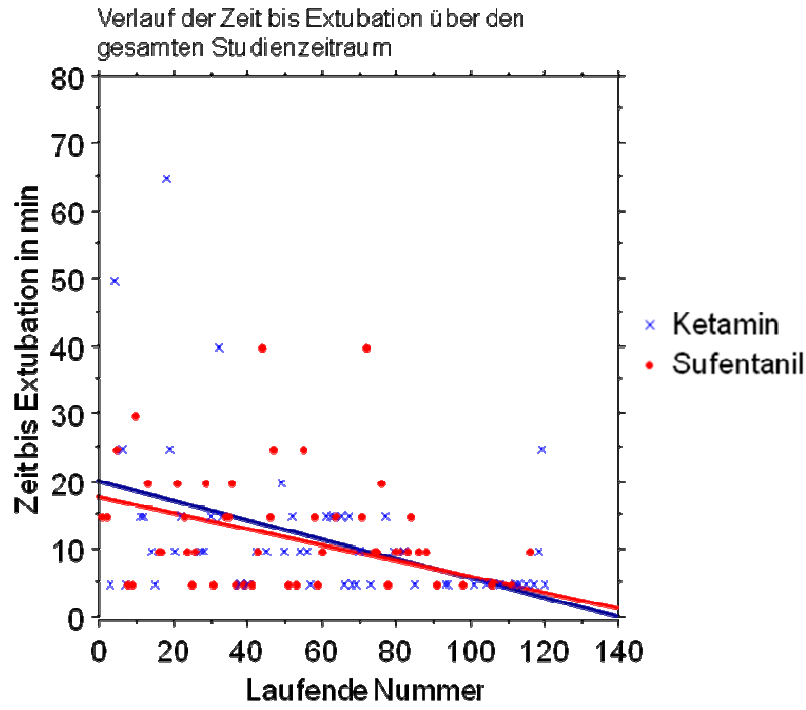


**Abbildung II**, Aufsummierung der Antworten aus dem QoR-15-Fragebogen, schwarz=Ketamingruppe, grau=Sufentanilgruppe.

Das postoperative Shivering war in der Sufentanilgruppe häufiger (6 von 60) als in der Ketamingruppe (2 von 60). Der Unterschied erreichte aber keine Signifikanz und kann somit auch zufallsbedingt sein.

Vor Beginn der Untersuchung bezog sich eine der Hypothesen auf eine eventuell zu erwartende Lernkurve im Umgang mit der TIVA aus Ketamin und Propofol. Diese Lernkurve fand sich tatsächlich in einer Verkürzung der Zeiten

von OP-Ende bis zur Extubation, die „Lernkurve“ war aber in den beiden Vergleichsgruppen annähernd gleich [siehe **Abbildung III**].



**Abbildung III:** Vergleich der Zeiten bis zur Extubation beider Untersuchungsgruppen (dunkel=Ketamin, hell=Sufentanil) über den Untersuchungszeitraum von laufender Nummer 1-120, geordnet also nach OP-Datum; im Mittel Verkürzung der Zeiten bis zur Extubation, in beiden Gruppen annähernd gleich.



## 6. Diskussion

### 6.1. Psychomimetische Nebenwirkungen und Träume

Seit seiner Markteinführung 1965 und die ersten klinischen Erfahrungen durch die Arbeitsgruppe um Corssen [16] ist die Substanz Ketamin Gegenstand der wissenschaftlichen Auseinandersetzung. In der Anfangszeit wurde das damals noch in der razemischen Form vorliegende Ketanest häufig als Monoanästhetikum in Kombination mit Lachgas zur Narkoseführung verwendet. Schnell wurde jedoch klar, dass die Verwendung von Ketanest mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden war, insbesondere mit einer hohen Rate von für den Patienten unangenehmen Träumen während der Narkose und auch in der Aufwachphase [22]. Diese psychomimetischen Nebenwirkungen wurden bereits 1967 von der Arbeitsgruppe um Alai als erinnerungsfähige Erlebnisse dissoziativer Träume beschrieben, die mit der Wirkung des Ketamin auf die Retikulärformationen und andere Stammhirnzonen erklärt wurden [06]. Wurde die Substanz als Monoanästhetikum verwendet, konnte die Inzidenz der traumartigen Erlebnisse bei Patienten im Erwachsenenalter mit nahezu einhundert Prozent angegeben werden [12], die Träume wurden als lebhaft, farbenfrohe, aber auch oft als beängstigende Erlebnisse beschrieben [69].

Deshalb wurde in den folgenden Jahren versucht durch die Kombination mit anderen Substanzen eine Reduktion der Nebenwirkungen zu erreichen. In den dazu durchgeführten Untersuchungen wurde sowohl mit Hilfe oral verabreichter Substanzen zur Prämedikation gearbeitet, als auch mit Medikamenten, die während oder zum Ende der jeweiligen Operationen intravenös oder auch intramuskulär injiziert wurden. Die Arbeitsgruppe um Abajian verabreichte sechzig Patienten, die kleineren chirurgischen Eingriffen unterzogen wurden, Ketamin als Monoanästhetikum kombiniert mit einer oralen Prämedikation mit Droperidol und Nitrazepam [01]. Trotzdem berichteten in der postoperativen Befragung immer noch 45 Prozent der Patienten von Traumerlebnissen, 17 Prozent empfanden diese Träume als unangenehm, für 10 Prozent der Patienten waren sie gar Furcht einflößend. 18 Prozent der befragten Patienten

äußerten in dieser Untersuchung eine Ablehnung für eventuelle weitere Narkosen mit der Substanz Ketamin. Die Autoren schlossen unter anderem daraus, dass die Verwendung von Ketamin in dieser Kombination nur zu empfehlen sei, wenn die offensichtlichen Vorteile die Nachteile deutlich überstiegen.

In der hier vorgelegten Untersuchung konnten sich nach eigenen Angaben insgesamt nur 3 Patienten an Ereignisse während oder kurz nach der Operation erinnern. Diese Ereignisse bezogen sich jedoch in keinem der Fälle auf intraoperative Wachheit oder unangenehme Erlebnisse während der Narkose, sondern nur auf die unmittelbare Aufwachphase nach der Operation. Somit war in dieser Untersuchung kein Fall von Awareness oder negativen Erlebnissen intraoperativ dokumentierbar.

Weiterhin berichteten von den 120 befragten Patienten dieser Untersuchung 19 Patienten über Träume während der Narkose. Zehn dieser betroffenen Patienten empfanden diese Traumerlebnisse als angenehm, 7 aus der Sufentanil- und 3 aus der Ketamingruppe. Sieben Patienten beschrieben den Inhalt der Träume als neutral, lediglich zwei Patienten (jeweils einer aus den beiden Untersuchungsgruppen) berichteten über unangenehme Träume, eine genaue Beschreibung der negativen Empfindungen war jedoch beiden Patienten nicht möglich. Somit lag in der hier vorgelegten Untersuchung die Inzidenz von negativen Traumgehalten in beiden Gruppen bei 1,7%.

In einer Untersuchung an 300 jungen, gesunden Frauen, die sich einer Curettage oder einem Schwangerschaftsabbruch unterziehen mussten, kombinierte die Arbeitsgruppe um Erbguth 1972 sowohl Placebo, als auch Droperidol, Chlorpromazin und Diazepam mit einer Ketaminmononarkose [<sup>28</sup>]. Die Patientinnen wurden sowohl direkt nach dem Eingriff im Aufwachraum, als auch 24 Stunden nach der Operation befragt. Dort zeigte sich eine größere Zufriedenheit der Patientinnen in der Diazepamgruppe gegenüber der Placebo- und auch Droperidolgruppe (78 Prozent der Patientinnen in der Diazepamgruppe empfanden die Narkose als gut bis exzellent). Psychomimetische Reaktionen wurden von 157 Patientinnen geschildert, es

zeigte sich hierbei kein Unterschied in den einzelnen unterschiedlich kombinierten Gruppen. Insgesamt lag die Inzidenz von Träumen bei 30 Prozent, die der unangenehmen Erinnerungen bei 40 Prozent, was sich jedoch teilweise sicherlich auch durch die psychisch kompromittierende Art der Eingriffe erklären ließ. Der bereits in vorherigen Studien gezeigte traumreduzierende Effekt des Droperidol [61] konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden, eine Reduktion der Traumerlebnisse war nur in der Chlorpromazin- und Diazepamgruppe zu finden. In einer Untersuchung von 1999 konnte von Eberhart gezeigt werden, dass höhere Dosierungen von Droperidol zwar günstige Auswirkungen auf die Inzidenz von PONV haben, jedoch gleichzeitig ungünstige Effekte im Bezug auf die Stimmungslage der Patienten auftreten [26]. Damit lässt sich somit auch der in der Untersuchung von Sadove gefundene positivere Effekt der Benzodiazepine gegenüber höheren Dosierungen von Droperidol erklären.

Lilburn et al konnten 1978 zeigen, dass die Kombination aus Ketaminnarkose und intravenös verabreichtem Flunitrazepam oder Lorazepam der Gabe von Droperidol oder Neuroleptika überlegen war [48]. In Ihrer Untersuchung an 240 Patientinnen, die sich kleineren gynäkologischen Eingriffen unterzogen, äußerten sich nach Gabe von intravenösem Flunitrazepam alle Patientinnen zufrieden, unangenehme Träume traten nicht mehr auf.

In einer 1971 publizierten Untersuchung konnten Bovill et al zeigen, dass unerwünschte Nebenwirkungen des Ketamin am wirkungsvollsten durch eine Kombination mit Opiaten (in diesem Fall kombiniert mit Butylscopolamin) zu erreichen war [13]. In dieser Untersuchung zeigte sich ebenfalls eine höhere Zufriedenheit der Patienten bei der Kombination aus Opiat und Ketamin.

In einer Untersuchung von Johnstone et al aus dem Jahr 1972 konnte anhand von 100 Patienten gezeigt werden, dass die Prämedikation mit einer Mischung aus 10 mg Nitrazepam und 20 mg Droperidol effektiv Träume und „mentale Unruhe“ unterdrücken kann [41].

Ebenfalls bereits in den 70er Jahren wurde eine Reihe von Studien mit Ketamin zur Sectio cesarea durchgeführt. In einer Untersuchung an 50 Frauen von

Downing et al aus dem Jahr 1976 wurde der blutdruckstabilisierende Effekt des Ketamin während der Sectio hervorgehoben, gleichzeitig zeigte sich in dieser Untersuchung jedoch eine erhöhte Rate von fetaler Depression in der Ketamingruppe [21]. 30 Prozent der Frauen berichteten postoperativ über Träume während der Narkose, diese wurden aber nur von 10 Prozent der betroffenen Frauen als unangenehm empfunden, Ergebnisse mit Thiopental und Lachgas zur Sectio hatten eine ähnlich hohe Rate zu Tage gefördert [52]. In der Untersuchung von Downing zeigte sich, dass keine Fälle von Awareness während der Narkose berichtet werden konnten. Bei der dieser Untersuchung zugrundeliegenden kleinen Patientenzahl von insgesamt nur 50 war jedoch bei einer zu erwartenden Gesamtawarenessrate von 0,03% von vorne herein nicht mit dem Auftreten von Awarenessfällen zu rechnen.

## **6.2. Awareness**

Das Problem der intraoperativen Awareness spielt in der klinischen Forschung seit vielen Jahren eine zentrale Rolle. Es wurde eine Reihe von Untersuchungen zur Inzidenz von Awareness bei verschiedenen Narkoseverfahren und Eingriffen durchgeführt. 1995 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Schwender eine Arbeit, die sich mit Wachzuständen während Allgemeinanästhesie beschäftigte [64]. In dieser Arbeit wird zu Recht auf die für den betroffenen Patienten unter Umständen gravierenden psychischen Folgen einer intraoperativen Awareness hingewiesen. Hierbei besteht im Extremfall sogar die Möglichkeit der Entwicklung eines „posttraumatischen Stresssyndroms“. Jones teilte die intraoperative Wachheit in verschiedene Stufen ein, die vor allem auch dem Aspekt der Schmerzempfindung Rechnung trugen [33]. Außerdem berücksichtigt diese Einteilung die Unterscheidung zwischen bewusster und unbewusster Wahrnehmung. Laut der Zusammenstellung von Schwender unterscheidet sich die Häufigkeit von Wahrnehmungen der Patienten innerhalb der einzelnen Stufen der Jones-Einteilung erheblich. Die Inzidenz für erinnerbare, bewusste Wachheit mit Schmerz wird mit <0,03% angegeben [42,50,58]. Die Inzidenz für erinnerbare,

bewusste Wachheit ohne Schmerz wird mit 0,2-2% angegeben [05,14,17,34,39,49,50,55,65,75,81]. Bei TIVA-Narkosen wird zu Recht in einer Arbeit von Russell aus dem Jahr 1989 darauf hingewiesen, dass die sonst üblichen Parameter Blutdruck und Herzfrequenz eine nur untergeordnete Rolle spielen [60]. Daher wurde auch die Angst geäußert, dass bei der Durchführung von Narkosen mit Propofol und Opiaten die Rate von Awarenessereignissen höher sein könnte, als bei vergleichbaren Narkosen mit Narkosegasen. In dieser Untersuchung konnten diese befürchteten Fälle von Awareness nicht gefunden werden.

In der hier vorgelegten Untersuchung lag die Rate der erinnerbaren Wachheitszustände sowohl in der Sufentanil-, als auch in der Ketamingruppe bei 0%, d.h. es traten zwar erinnerbare Traumerlebnisse auf, jedoch kam es in keinem Fall zu Wachphänomenen im Sinne der Jones-Einteilung, das heißt, es traten keine Fälle von bewusster Wachheit mit oder ohne Schmerzempfindung intraoperativ auf. Das Auftreten von Awareness konnte in dieser Untersuchung durch die direkte postoperative Befragung ausgeschlossen werden. Die gleichen Ergebnisse lieferte sowohl die Befragung der Patienten vierundzwanzig Stunden nach der Operation, als auch sechs Wochen nach Entlassung.

Diese Erkenntnisse decken sich mit Ergebnissen einer Untersuchung von St.Pierre aus dem Jahr 2002. Auch in dieser Untersuchung traten bei der Kombination aus Propofol und Ketamin Traumerlebnisse nicht häufiger auf als in der Vergleichsgruppe, die Propofol und Alfentanil erhalten hatte [70]. Ähnliche Erkenntnisse wurden auch von Hernández et al bei ihrer Untersuchung an 60 Patienten gefunden, bei der Kombination aus Propofol und Ketamin konnten psychomimetische Nebenwirkungen weitest gehend reduziert werden, 5 Patienten berichteten zwar von „schlechten Träumen“, die Akzeptanz des Narkoseverfahrens bei den Patienten war allerdings durchweg gut [36].

Auch in dieser Untersuchung lag analog zu den hier beschriebenen Erkenntnissen die Akzeptanz der verglichenen Narkoseverfahren gleich hoch. Somit kann im Bezug auf unangenehme Traumerlebnisse oder gar die früher

bei Mononarkosen mit Ketamin beschriebenen Alpträume die Kombination mit Propofol als sicher gelten, diese einst gefürchteten Nebenwirkungen sind nahezu auszuschließen.

### **6.3. PONV und Shivering**

Viele Patienten erleben postoperative Übelkeit und Erbrechen als sehr belastend. Vor operativen Eingriffen ist die Angst der Patienten vor diesen Nachwirkungen oft größer als die Angst vor Schmerzen [25,76,57]. In einer aktuellen Umfrage wurden Patienten aufgefordert die Dinge anzugeben, die für sie nach einer Operation am wichtigsten erschienen unbedingt verhindert zu werden. Dabei landeten Übelkeit und Erbrechen an erster Stelle noch vor der Vermeidung postoperativer Schmerzen [51].

In der vorgelegten Untersuchung wurde das zu erwartende Ausgangsrisiko für PONV mittels des validierten Apfel-Scores berechnet [09]. In der Gesamtstudienpopulation lag das zu erwartende PONV-Risiko bei 49%, in der Sufentanilgruppe (n=60) lag das zu erwartende Risiko bei 48%, in der Ketamingruppe bei 50%. Das zu erwartende Risiko ist also in beiden Gruppen als identisch anzusehen.

Tatsächlich lag in der Ketamingruppe die Rate an Übelkeit bei 15% (9 von 60 Patienten), in der Sufentanilgruppe klagten 21 von 60 Patienten über Übelkeit, die Rate lag somit bei 35%, was verglichen miteinander eben nicht mehr signifikant war ( $p=0,06$ ). Damit lag die Inzidenz von PONV in beiden Untersuchungsgruppen niedriger als erwartet. Da in dem hier angewendeten Studiendesign keine Antiemetika verabreicht wurden, ist diese Reduktion der PONV-Inzidenz auf die Nicht-Anwendung von volatilen Anästhetika zurückzuführen. Der Apfel-Score gilt eigentlich für balancierte Anästhesien. Da eine TIVA-Narkose per se ein ca. um ein Drittel reduziertes Risiko für PONV aufweist, sind die in der Sufentanilgruppe gefunden Werte von 35% durchaus plausibel.

Legt man nun aber den Schweregrad zugrunde, so erhält man eine Signifikanz auf dem 2% Level ( $p=0,016$ ). Damit ist gezeigt, dass Ketamin bei gleichem Ausgangsrisiko das Auftreten von PONV wirksam und statistisch nachvollziehbar reduziert. Verglichen mit Zahlen aus Untersuchungen von Cohen aus dem Jahr 1994 [15], der die Rate für Übelkeit und Erbrechen nach Operationen mit 20-30% angibt, liegt die Rate in der Ketamingruppe darunter, in der Sufentanilgruppe jedoch sogar noch darüber. Dieses Ergebnis deckt sich mit Studien, die sich mit der Risikoeinschätzung beschäftigt haben und bestätigt die Einschätzung, dass Opiate ein Risikofaktor für postoperative Übelkeit darstellen [08,24].

Umgekehrt kann man schlussfolgern, dass Ketamin bei gleichem Ausgangsrisiko PONV wirkungsvoll reduzieren kann und somit bei Risikopatienten einsetzbar ist. Auch in einer Arbeit von Adams aus dem Jahr 1995 wurde über eine doppelt so hohe Rate an Übelkeit und Erbrechen nach der Kombination Alfentanil/Propofol gegenüber Ketamin/Propofol berichtet [03]. Diese Ergebnisse deuten in eine ähnliche Richtung und untermauern die Empfehlung die Kombination aus Propofol und Ketamin bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für PONV zu empfehlen.

Auch die Rate des postoperativen Shivering lag in der Ketamingruppe deutlich niedriger als in der Sufentanilgruppe (2 Fälle gegenüber 6 Fällen in der Sufentanilgruppe). Die Kombination aus Propofol/Ketamin ist also neben effektiven Maßnahmen der Wärmekonservierung auch für Patienten zu empfehlen, die bereits in der Vergangenheit über postoperatives Shivering geklagt haben.

#### **6.4. Postoperativer Schmerzmittelbedarf**

Die Schmerztherapie nach einem operativen Eingriff stellt sowohl für den Patienten, als auch für die behandelnden Ärzte und das Pflegepersonal eine große Herausforderung da. Es gibt eine klare Korrelation zwischen der Menge der eingesetzten Opioidschmerzmittel und der Rate an Nebenwirkungen,

insbesondere natürlich an opioidbedingten Nebenwirkungen wie PONV, Shivering, Obstipation, etc. Es ist somit Ziel der intraoperativen Narkoseführung den postoperativen Bedarf an Analgetika zu minimieren, gleichzeitig aber eine möglichst suffiziente Analgesie beim Patienten zu erzielen. Zu diesem Zweck wurden die Patienten innerhalb dieser Untersuchung postoperativ mit einer Dipidolor-PCA-Pumpe versehen. Die Patienten waren somit in der Lage die Frequenz der Schmerzmittelgabe selbst zu bestimmen, gleichzeitig war eine genaue Erfassung des tatsächlichen Bedarfs möglich.

In einer 2002 veröffentlichten Untersuchung, die ebenfalls einen Vergleich von Propofol/Ketamin mit Propofol/Opiat (in diesem Fall Alfentanil) [70] durchgeführt hatte, zeigte sich in Hinsicht auf die Schmerzintensität und auf den postoperativen Analgetikaverbrauch kein Unterschied in den beiden Gruppen. Diese Untersuchung wurde an 145 Patienten der ASA-Gruppen I-III durchgeführt, die mittels des VAS-Rating erhobenen Schmerzintensitäten und die Zeit bis zur Anforderung des ersten Schmerzmittelbolus unterschieden sich in beiden Gruppen nicht.

Auch innerhalb der hier vorgelegten Daten konnte kein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen gezeigt werden. Der Piritramidverbrauch lag in der Ketamingruppe bei 21,5 mg, in der Sufentanilgruppe bei 29,6 mg ( $p=0,18$ ). In der Untersuchung von St.Pierre lag der Piritramidverbrauch im Mittel in beiden Gruppen deutlich niedriger (K: 10,6 mg, A: 10,3 mg). Da in dieser Studie jedoch nicht Art und Schwere der Operation beschrieben wurde, kann dieser Unterschied eventuell durch die größeren Eingriffe in der hier vorgelegten Untersuchung erklärt werden. In einer Untersuchung von Adams et al aus dem Jahr 1995 war ein signifikant geringerer Verbrauch an Piritramid und ein später einsetzender Bedarf in der Ketamingruppe gefunden worden [03]. Diese Erkenntnisse können anhand der hier vorgelegten Daten nicht bestätigt werden, der Zeitpunkt der ersten Anforderung eines Piritramidbolus war in beiden Untersuchungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.



Festzuhalten bleibt, dass der ermittelte postoperative Schmerzmittelverbrauch in beiden Untersuchungsgruppen dieser Studienpopulation annähernd als gleich zu bezeichnen ist. Grund hierfür kann zum einen die unter Umständen in beiden Gruppen generell niedrige Schmerzhaftigkeit der operativen Eingriffe sein, zum anderen stellt sich die Frage, ob die intraoperativ verabreichte Dosis an Ketamin eventuell zu niedrig dosiert war. In der Untersuchung von St.Pierre aus dem Jahr 2002 lag die Dosis, die pro Kilogramm Körpergewicht zur Erhaltung verabreicht wurde, höher (2mg/kg KG/h Ketamin) [70]. Trotzdem unterschied sich auch dort der postoperative Verbrauch der beiden verglichenen Gruppen nicht signifikant.

### **6.5. Steuerbarkeit und Aufwachzeiten**

Entscheidend für die klinische Verwendbarkeit eines bestimmten Narkoseverfahrens sind vor allem auch die verlässliche intraoperative Steuerbarkeit und die Kalkulierbarkeit der Aufwachzeiten. In dieser Untersuchung unterschieden sich die Aufwachzeiten zwischen der Ketamin- und der Sufentanilgruppe nicht signifikant. Die durchschnittliche OP-Dauer war in den beiden Gruppen annähernd gleich (Ketamin 100,3 min, Sufentanil 98,0 min). Die Narkosedauer einschließlich der Zeiten für Ein- und Ausleitung war im Schnitt ebenfalls als gleich anzusehen (Ketamin 149,2 min, Sufentanil 145,3 min).

Die Zeit vom Ende der operativen Maßnahmen bis zur Extubation, die als guter Parameter für die Steuerbarkeit anzusehen ist, unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant (Ketamin 11,1 min versus Sufentanil 10,8 min,  $p=0,76$ ). Ziel der hier vorgelegten Untersuchung war es nicht einem starren Ablaufplan für die jeweilige Narkose zu folgen, sondern eine möglichst zeitnahe und schnelle Extubation nach der Operation zu erreichen. Aus dieser Sicht sind die oben genannten Zahlen in beiden Gruppen als gleich effektiv anzusehen.

Auch die Zahl der zeitgerechten Extubationen, in dieser Untersuchung definiert als eine Extubation innerhalb der ersten 5 Minuten nach OP-Ende, war in

beiden Gruppen nicht unterschiedlich, in der Ketamingruppe konnten 28 Patienten (entspricht 46,7%), in der Sufentanilgruppe 25 Patienten (entspricht 41,7%) innerhalb der ersten 5 postoperativen Minuten extubiert werden. In der bereits oben genannten Untersuchung von St.Pierre [70] war die Zeit bis zur Extubation in der Ketamingruppe signifikant länger als in der Alfentanilgruppe (15,6 min versus 11,2 min,  $p < 0,05$ ). Allerdings stellt sich bei Zeitdifferenzen von fünf Minuten die Frage, inwieweit diese Unterschiede klinisch eine Rolle spielen.

In der hier vorgelegten Untersuchung war letztendlich die Zeit bis zur Verlegung aus dem Aufwachraum in der Ketamingruppe länger (123,8 min  $\leftrightarrow$  115,8 min), auch hierbei allerdings ohne signifikant zu sein ( $p = 0,12$ ). Für die Abläufe eines OP-Betriebs und auch im Bezug auf ökonomische Fragen dürfte allerdings dieser Unterschied auch nicht ins Gewicht fallen.

Die intraoperative Steuerbarkeit der beiden Verfahren unterschied sich zwar, keiner der Unterschiede lag jedoch im signifikanten Bereich. Die Patienten der Ketamingruppe neigten eher zu einem leicht hypertonerem Niveau, was sich vor allem darin zeigte, dass seltener die Gabe von inotropen Substanzen notwendig wurde (Akrinor®-Gabe bei Ketamin in 11 Fällen, entspricht 18%, bei Sufentanil in 15 Fällen, entspricht 25%). Auch eine Gabe von kolloidalen Volumenersatzmitteln (HAES-Steril) war in der Sufentanilgruppe häufiger notwendig auf Grund einer hypotonen Kreislaufsituation (6=10% versus 2=3% der Fälle). Dies deckt sich mit anderen Untersuchungen zur Kreislaufstabilität unter der Verwendung von Ketamin. Auch in diesen Untersuchungen [36,03] lag der systolische Blutdruck in der Opiatgruppe gegenüber der Ketamingruppe deutlich niedriger, in der spanischen Untersuchung von Hernández war in der Midazolam-Ketamin-Gruppe eine signifikant größere Menge an hypertensiven Entgleisungen zu registrieren.

In der hier vorgelegten Untersuchung unterschied sich die Notwendigkeit zur antihypertensiven Therapie in den beiden Untersuchungsgruppen nicht signifikant (Ketamin 10 Fälle=17%, Sufentanil 12Fälle=20%). In einer Untersuchung an 50 überwiegend älteren Patienten, die sich größeren

Oberbaucheingriffen unterziehen mussten, konnte Galletly 1988 zeigen, dass bei der Kombination aus Propofol und Fentanyl ein durchschnittlicher Abfall des systolischen Blutdrucks nach der Einleitung von 27% auftrat [31]. Auch bei einer Untersuchung von Mankowitz aus dem Jahr 1984 an 65 Patientinnen, die sich einer Sectio caesarea in Vollnarkose unterziehen mussten, wurde in der Gruppe, die kontinuierlich Ketamin zur Narkoseaufrechterhaltung erhielt, eine bessere Kreislaufstabilität im Vergleich zur Enfluranvergleichsgruppe gefunden [53].

Es scheint auf Grund dieser Ergebnisse aus unserer Sicht gerechtfertigt, den Einsatz der Kombination aus Propofol und Ketamin zur TIVA eher für Patienten zu empfehlen, die eine hypotone Ausgangslage des Kreislaufs mitbringen, da der sympathomimetische Effekt des Ketamin bei diesen Patienten zu einer Kreislaufstabilisierung während der Narkose führt, die Nebenwirkungen jedoch nicht signifikant unterschiedlich sind zur Opiatgruppe.

## 7. Zusammenfassung

Das Ziel der vorgelegten Studie war es, die klinische Durchführbarkeit und das Management einer TIVA mit Propofol und Ketamin anhand der eventuell auftretenden Nebenwirkungen mit einer Standard-TIVA aus Propofol und Sufentanil zu vergleichen. Hierzu wurden 120 Patienten (n=120) der ASA-Gruppen I-III, die sich im Bezug auf die demographische Zusammensetzung, Alter, Körpergröße und Gewicht nicht unterschieden, randomisiert einer der beiden Untersuchungsgruppen zugeordnet und erhielten während ihres operativen Eingriffs entweder eine TIVA aus Propofol/Ketamin (Gruppe A) oder eine TIVA aus Propofol/Sufentanil (Gruppe B).

Die Patienten aus Gruppe A berichteten zwar häufiger über Traumerlebnisse als die Patienten aus Gruppe B, jedoch waren diese Träume nicht häufiger negativ besetzt, die Akzeptanz des Narkoseverfahrens war in beiden Gruppen gut und gleich hoch. Die intraoperative Steuerbarkeit beider Narkoseverfahren unterschied sich zwar in der häufigeren Notwendigkeit der antihypotensiven Intervention in Gruppe B, jedoch lag der Unterschied letztlich im nichtsignifikanten Niveau. Hinsichtlich der Wiederherstellung der kognitiven Fähigkeiten und der Verlegbarkeit aus dem Aufwachraum unterschieden sich beide Gruppen nicht.

Bei einem vergleichbaren Ausgangsrisiko für PONV berechnet nach dem Apfel-Score, traten Übelkeit und Erbrechen in Gruppe A seltener auf, legt man den Schweregrad der Ausprägung zugrunde, zeigte sich eine Signifikanz auf dem 2%-Level ( $p=0,016$ ). Ketamin reduziert somit im Vergleich zu Sufentanil wirkungsvoll die Inzidenz von PONV.

Der postoperative Schmerzmittelbedarf lag in der Ketamingruppe niedriger, war jedoch nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,18$ ).

Die Kombination aus Propofol/Ketamin ist im Bezug auf die erzielte Analgesie als gleichwertig anzusehen und bei verbessertem Nebenwirkungsprofil für Patienten zu empfehlen, bei denen Opiate vermieden werden müssen.

Gleichzeitig stabilisiert die Kombination aus Propofol und Ketamin die Kreislaufsituation während der Narkose und kann somit auch für Patienten empfohlen werden, die eine eher hypotone Kreislaufsituation aufweisen.

## 8. Summary

The aim of this study was to compare the clinical feasibility and the management of a TIVA with Propofol and Ketamine with a standard TIVA from Propofol and Sufentanil by means of the incidence of side effects.

120 patients of the ASA-groups I-III, comparable with respect to demographic and biometric data were randomly assigned to one of the two studied groups. During the operation they were given a TIVA using Propofol and Ketamine (group A) or a TIVA with Propofol and Sufentanil (group B).

Although the patients of group A dreamt more than the patients of group B, these dreams were not more negative; the acceptance of the anesthesia was good and equally high in both groups. Although the intraoperative control of both anaesthesias differed in the frequent necessity of antihypotensive intervention in group B, the difference was only marginal. The return of the cognitive ability and the move from the wake-up-room up to the station in an equally fast and good way did not differ between the two groups.

Despite a comparable baseline risk for PONV, nausea and vomiting was more seldom in group A, taking as a basis the impact of PONV there was significance on the 2 percent-level ( $p=0,016$ ). In this way Ketamine reduces efficiently the impact of postoperative nausea and vomiting compared with Sufentanil.

The need for postoperative pain killers was lower in the Ketamine group, but it did not reach statistical significance ( $p=0,18$ ).

Nonetheless these results show that the combination of Propofol and Ketamine in regard to the pain therapy can be regarded as equal. With the same side effects it can be recommended to patients who have to avoid opioids. At the same time the combination of Propofol and Ketamine stabilizes the blood circulation during the anesthesia and can therefore be recommended to patients who have a low blood pressure.

## 9. Literaturverzeichnis

- 01 Abajian J.C., Page P., Morgan M.: Effects of Droperidol and Nitrazepam on Emergence Reactions following Ketamine Anesthesia. *Anesthesia and Analgesia, Current Researches* 1973 Vol. 52, No. 3, 385-389
- 02 Adams HA, Bauer R, Gebhardt B, Menke W, Baltes GB. TIVA mit S-(+)-Ketamin in der orthopädischen Alterschirurgie. Endokrine Streßreaktion, Kreislauf- und Aufwachverhalten. *Anaesthesist* 1994;43:92-100
- 03 Adams HA, Beigl B, Schmitz CS, Baltes-Götz B: Totale intravenöse Anästhesie (TIVA) in der Alterschirurgie. S-(+)-Ketamin versus Alfentanil. *Anaesthesist* 1995, 43: 92-100
- 04 Adams, H. A., Hempelmann, G. : „20 Jahre Ketamin - ein Rückblick“ ; in: *Anaesthesist* 1990 , 39 (2)
- 05 Agarwal G., Sikh SS: Awareness during Anaesthesia – A prospective study. *Br J Anaesth* 1977, 49: 835-838
- 06 Alai P., Andjelkovic J., Kluge I.: Zur Narkose mit Ketamine (CI-581): Bericht über erste Erfahrungen in 500 Fällen. *Anaesthesist* 1967, 16, 308
- 07 Aldrete, J. A., Kroulik, D.: A postanesthetic recovery score; in: *Anesth Analg* 1970, 49 (6): 924-934
- 08 Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ et al: Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2002, 89(2): 239-40
- 09 Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999, 91(3): 693-700
- 10 Atallah M.M., H. A. el Mohayman, and R. E. el Metwally, Ketamine-midazolam total intravenous anaesthesia for prolonged abdominal surgery, *Eur. J. Anaesthesiol.* 2001, 18, 29-35

- 11 Barclay A, Houlton PC, Downing JW. Total intravenous anaesthesia: a technique using flunitrazepam, ketamine, muscle relaxants and controlled ventilation of the lung. *Anaesthesia* 1980; 35:287-90
- 12 Benke A., Unger W.: Psychische und vestibuläre Effekte von Ketamine. In: H. Kreuzer: Ketamine. *Anaesthesiologie und Wiederbelebung*, Bd. 40, S. 167. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969
- 13 Bovill J.G., Clarke R.S.J., Dundee J.W., Pandit S.K., Moore J.: Clinical Studies of Induction Agents. XXXVIII: Effect of Premedicants and Supplements on Ketamine Anesthesia. *Brit. J. Anaesth.* 1971, 43, 600-608
- 14 Brice DD, Hetherington RR, Utting JE: A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1970, 42: 535-542
- 15 Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA: The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1994, 78(1): 7-16
- 16 Corssen G.: Pharmakologische und erste klinische Erfahrungen mit dem Kurznarkotikum CI-581. *Tgg Europ. Anaesthesienges.* 1965, Zürich
- 17 Crawford JS: Awareness during operative obstetrics under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1971, 43: 179-182
- 18 Crossley AW: Peri-operative shivering; *Anaesthesia* 1992; 47: 193-5
- 19 Dertwinkel R, Heinrichs C, Senne I, Tegenthoff M, Weiss T, Malin JP, Zenz M, Maier C: Prevention of severe phantom limb pain by perioperative administration of ketamine - an observational study. *Acute Pain* 2002, 4:9-13
- 20 Domino EF, Chodoff P, Corssen G: Pharmacological effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965, 6:279-291



- 21 Downing J.W., Mahomed M.C., Jeal D.E., Allen P.J.: Anaesthesia for Caesarean section with ketamine. *Anaesthesia* 1976, Volume 31, pages 883-892
- 22 Dundee J.W., Knox J.W.D., Black G.W., Moore J., Pandit S.K., Bovill J.G., Clarke R.S.J., Love S.H.S., Elliot J., Coppel D.L.: Ketamine as an induction agent in anaesthetics. *Lancet* 1970, i, 1370
- 23 Eberhart LHJ, Döring HJ, Holzrichter P, Roscher R, Seeling W. Therapeutic suggestions given during neuroleptanaesthesia decrease post-operative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15:446-52
- 24 Eberhart LHJ, Högel J, Seeling W et al: Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000, 44(4): 480-488
- 25 Eberhart LHJ, Morin AM, Wulf H, Geldner G: Patient preferences for immediate postoperative recovery. *Br J Anaesth* 2002 Nov; 89(5): 760-761
- 26 Eberhart LHJ, Seeling W: Droperidol-supplemented anaesthesia decreases postoperative nausea and vomiting but impairs postoperative mood and well-being. *European Journal of Anesthesiology* 1999, 16, 290-297
- 27 Engelhardt W. Aufwachverhalten und psychomimetische Reaktionen nach S-(+)-Ketamin. *Anaesthesist* 1997; 46 (Suppl 1):S38-S42
- 28 Erbguth P.H., Reiman B., Klein R.L.: The Influence of Chlorpromazine, Diazepam and Droperidol on Emergence from Ketamine. *Anesthesia and Analgesia, Current Researches* 1972, Vol. 51, No. 5, 693-699
- 29 Frey K, Sukhani R, Pawlowski J, Pappas AL, Mikat-Stevens M, Slogoff S: Propofol versus propofol-ketamine sedation for retrobulbar nerve block: comparison of sedation quality, intraocular pressure changes, and recovery profiles, *Anesth. Analg.* 1999, 89, 317-321

- 30 Frizelle HP, Duranteau J, Samii K. A comparison of propofol with propofol-ketamine combination for sedation during spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 84:1318-22
- 31 Galletly DC, Short TG: Total intravenous anaesthesia using Propofol infusion – 50 consecutive cases. *Anaesth Intens Care* 1988, 16, 150-157
- 32 Gray C, Swinhoe CF, Myint Y, Mason D. Target controlled infusion of ketamine as analgesia for TIVA with propofol. *Can J Anesth* 1999, 46:957-61
- 33 Griffiths D., Jones JG: Awareness and memory in anaesthetized patients. *Br J Anaesth* 1990, 65: 603-606
- 34 Harris TJB, Hetherington RR: Dreaming associated with anaesthesia: the influence of morphine premedication and two volatile adjuvants. *Br J Anaesth* 1971, 43: 172-178
- 35 Hempelmann G, Kuhn DF: Klinischer Stellenwert des S (+)-Ketamin *Anaesthesist* 46 (Suppl 1), 1997
- 36 Hernández C, Parramón F, García-Velasco P, Vilaplana J, García Ch, Villalonga A: Estudio comparativo de tres técnicas de anestesia total intravenosa: midazolam-ketamina, Propofol-ketamina y Propofol-fentanilo, *Rev. Esp. Reanim. Anestesiología*. 1999, 46: 154-158
- 37 Himmelseher, S., Pfenninger, E.: The clinical use of S-(+)-ketamine - a determination of its place; *Anesthesiology Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998, 33(12): 764-770
- 38 Himmelseher S, Durieux M-E: Ketamine for perioperative pain management; *Anesthesiology* 2005, 102(1): 211-20
- 39 Hutchinson R: Awareness during surgery. *Br J Anaesth* 1960, 33: 463-469
- 40 Jansen K.: Ketamine: Dreams and Realities; MAPS, Sarasota (USA) 2001

- 41 Johnstone M.: The Prevention of ketamine dreams. *Anaesth. Intens. Care* 1972, 1, 70-74
- 42 Jones JG: Perception and memory during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994, 73: 31-37
- 43 Kapur PA, Editorial: The big „little problem“. *Anesth Analg* 1991 Sep;73(3):243-5
- 44 Karow T, Lang-Roth R (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; 13. Auflage, Karow Verlag, 2005
- 45 Kress HG: Wirkmechanismen von Ketamin. *Anaesthesist*, Volume 46 (Suppl 1), 3/1997
- 46 Larsen R: *Anästhesie*; 6. Auflage, Urban& Schwarzenberg, S. 99, 1998
- 47 Lehmann KA, Klaschik M.: Klinische Untersuchung über die präemptive Analgesie durch niedrig dosiertes Ketamin. Eine prospektive, randomisierte Doppelblindstudie im Vergleich zu Placebo. *Schmerz* 2001, 15:248-53
- 48 Lilburn J.K., Dundee J.W., Nair S.G., Fee J.P.H., Johnston H.M.L.: Ketamine sequelae. Evaluation of the ability of various premedicants to attenuate its psychic actions. *Anaesthesia* 1978, Vol. 33, pages 307-311
- 49 Liu WHD, Thorp TAS, Graham SG, Aitkenhead AR: Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1991, 46: 435-437
- 50 Lyons G., MacDonald R.: Awareness during caesarean section. *Anaesthesia* 1991, 46: 62-64
- 51 Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A: Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg* 1999 Sept, 89(3): 652-658

- 52 Mahomed Y.H., Downing J.W., Coleman A.J., Mahomed M.C.: Ketamine and the obstetric patient. South African Medical Journal 1974, 48, 734
- 53 Mankowitz E, Downing JW, Brock-Utne JG, Maharaj RJ, Morrell DF: Total intravenous anaesthesia using low-dose ketamine infusion for caesarean section. A comparison with a standard inhalation anaesthetic technique. SA Mediese Tydskrif 1984, deel 65, 246-250
- 54 Mayer M, Ochmann O, Doenicke A, Angster R, Suttman H. Einfluss einer Propofol-Ketamin-Narkose auf Kreislaufverhalten und Analgesie im Vergleich mit Propofol-Fentanyl. Anaesthesist 1990; 39:609-16
- 55 McKenna T, Wilton TNP: Awareness during endotracheal intubation. Anaesthesia 1973, 28: 599-602
- 56 Newman MG, Trieger N, Miller JC: Measuring recovery from anaesthesia - a simple test; Anesth Analg 1969; 48:1: 136-40
- 57 Orkin FK: What do patients want? Preferences for immediate postoperative recovery. Anaesth Analg 1992, 74: 225
- 58 Pedersen T., Johansen H.: Serious morbidity attributable to anaesthesia, consideration for prevention. Anaesthesia 1989, 44: 504-508
- 59 Pfenninger E, Himmelseher S (1997) Neuroprotektion. durch Ketamin auf zellulärer Ebene. Anaesthesist 46, (Suppl 1):S. 47-54. Anaesthesist 2003 · 52:1178
- 60 Russell IF: Conscious awareness during general anaesthesia: relevance of autonomic signs and isolated arm movements guides to depth of anaesthesia. In: Jones JG ed. Depth of Anaesthesia, clinical anesthesiology. London: Baillière, Tindall, 1989: 511-532
- 61 Sadove MS, Hatano S, Zahed B, et al: Clinical study of droperidol in the prevention of the side effects of ketamine anesthesia: a preliminary report. Anesth & Analg 1971, 50: 388-393

- 62 Schmidt, Sylke: Der Einfluss der perioperativen systemischen Gabe von Ketamin auf die Entstehung chronischer Phantomschmerzen nach partieller Amputation der unteren Extremität. Halle, Univ., Med. Fak., Diss. 2006, 77 Seiten
- 63 Schüttler J, Schüttler M, Kloos J, Nadstawek J, Schwilden H. Optimierte Dosierungsstrategien für die totale intravenöse Anästhesie mit Propofol und Ketamin. *Anaesthesist* 1991;40:199-204
- 64 Schwender D., Klasing S., Dauderer M., Madler C., Pöppel E., Peter K.: Wachzustände während Allgemeinanästhesie. Definition, Häufigkeit, klinische Relevanz, Ursachen, Vermeidung und medikolegale Aspekte. *Anaesthesist* 1995, 44: 743-754
- 65 Scott DL: Awareness during general anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1972, 19: 173-183
- 66 Senn, P., Jöhr, M., Kaufmann, S., Schipper, I. : „Kurznarkose mit Propofol / Ketamin für das Anlegen der Retrobulbäranästhesie“ ; in: *Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde* 1993 , 202
- 67 Sevelde P., Zimpfer M., Bacher A.: Konsensus Statement – Postoperative Übelkeit und Erbrechen; *CliniCum Sonderausgabe* Oktober 2002
- 68 Steffen P, Seeling W.: Grundlagen, Gefahren und Anwendungsprinzipien der patientenkontrollierten Analgesie (PCA); *Kliniker* 1996;25:11-6
- 69 Stephen CR, Johnson E., Burleson J: Induction of anesthesia with ketamine. New York, American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, October 21, 1970
- 70 St. Pierre M, Kessebohm K, Schmid M, Kundt HJ, Hering W: Aufwachverhalten sowie Übelkeit und Erbrechen nach einer totalen intravenösen Anästhesie mit S-(+)-Ketamin-Propofol. *Anaesthesist* 2002, 51, 973-979

- 71 Tan, C. H., Onsiong M. K., Kua S. W.: The effect of ketamine pretreatment on propofol injection pain in 100 women. *Anaesthesia* 1998, 53(3):302-305
- 72 Theilen HJ, Adam S, Albrecht MD, Ragaller M. Propofol in a medium- and longchain triglyceride emulsion: pharmacological characteristics and potential beneficial effects. *Anesth Analg* 2002;95(4):923-9, table
- 73 Thiel A, Adams HA, Fengler G, Hempelmann G: Untersuchungen mit S-(+)-Ketamin an Probanden. Computerisierte EEG-Analyse und transkranielle Dopplersonographie; *Anaesthesist* 1992, 41: 604-609
- 74 Tramèr MR, Moore RA, McQuay HJ: Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth* 1997; 78
- 75 Utting JE: Awareness: clinical aspects. In: Rosen M, Lunn JN (Eds): *Consciousness awareness and pain in general anaesthesia*. Butterworths, 1987, London, pp 174-176
- 76 van Wijk MG, Smalhout B: a postoperative analysis of the patient's view of anaesthesia in a Netherlands' teaching hospital. *Anaesthesia* 1990 Aug, 45(8): 679-682
- 77 Wagner K. Regionalanästhesie. In: Kochs E. (Hrsg.) *Anästhesiologie*; Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 2001; S. 694 (Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie; Bd.1)
- 78 White PF, Ham J, Way W, Trevor AJ. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1989; 52:231-9
- 79 White PF, Song D. New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. *Anesth Analg* 1999; 88:1069-72
- 80 Wiedemann B.; Ketamin zur Therapie chronischer Schmerzen: Metaanalyse. *Schmerz* 1997, 11: 276-281

- 81 Wilson SL, Vaughan RW, Stephen CR: Awareness, dreams and hallucinations associated with general anaesthesia. *Anesth Analg* 1975, 54: 609-617
- 82 Zhang Y., Wong K.C.: Anesthesia and Postoperative Shivering: Its Etiology, Treatment and Prevention; *Acta Anaesthesiologica Sinica* 1999, Volume 37: S.115-120

## 10. Anhang

ASA I: Normaler, gesunder Patient.

ASA II: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung

ASA III: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung

ASA IV: Patient mit lebensbedrohlicher Allgemeinerkrankung.

ASA V: moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird.

ASA VI: hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

**Tabelle I:** American Society of Anesthesiologists (ASA): *New classification of physical status. Anesthesiology (1963) 24:111*

### QoR-15 Fragebogen

|   | <b>Überhaupt<br/>nicht</b> | <b>Manchmal</b> | <b>Die meiste<br/>Zeit</b> |
|---|----------------------------|-----------------|----------------------------|
| Die Narkoseaufklärung war umfassend und verständlich und ich wusste, was auf mich zukommt                     |                            |                 |                            |
| Ich konnte vor und nach der Operation gut und erholsam schlafen und war vor der Operation nur wenig aufgeregt |                            |                 |                            |
| Das Personal im OP und im Aufwachraum war freundlich und ich fühlte mich dort sicher                          |                            |                 |                            |



|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| Ich habe mich <i>nach der Operation</i> insgesamt gut gefühlt                                      |  |  |  |
| Meine Beschwerden wurden ernst genommen und ich bekam Hilfe  |  |  |  |
| Ich konnte Erklärungen und Anweisungen verstehen und war klar im Kopf                              |  |  |  |
| Ich habe gefroren oder musste stark zittern  |  |  |  |
| Ich konnte problemlos durchatmen   |  |  |  |
| Ich hatte Übelkeit oder musste würgen oder erbrechen   |  |  |  |
| Ich konnte ohne Hilfe auf die Toilette gehen und meine Körperpflege selbst (ohne Hilfe) verrichten |  |  |  |
| Ich konnte gut Wasser lassen und Magen und Darm funktionierten problemlos                          |  |  |  |
| Ich hatte Kopf-, Rücken-, oder Muskelschmerzen   |  |  |  |
| Ich hatte zeitweise starke Schmerzen oder mittelstarken Dauerschmerz                               |  |  |  |
| Magensonde, Katheter oder Drainagen haben mir Beschwerden bereitet                                 |  |  |  |
| Ich hatte starken Durst  |  |  |  |

**Tabelle II:** QoR-15 Fragebogen

## SF-12 HEALTH SURVEY (STANDARD)

Date

Patient ID

**INSTRUCTIONS:** This questionnaire asks for your views about your health. This information will help keep track of how you feel and how well you are able to do your usual activities.

Please answer every question by marking one circle. If you are unsure about how to answer, please give the best answer you can.

1. In general, would you say your health is:

Excellent  Very Good  Good  Fair  Poor

The following items are about activities you might do during a typical day. Does your health now limit you in these activities? If so, how much?

|   | Yes,<br>Limited A<br>Lot | Yes,<br>Limited A<br>Little | No, Not<br>Limited At<br>All |
|---|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 2. <b>Moderate activities</b> , such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>     |
| 3. Climbing <b>several</b> flights of stairs  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>     |

During the past 4 weeks, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of your physical health?

|  | Yes                      | No                       |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 4. <b>Accomplished less</b> than you would like                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Were limited in the <b>kind</b> of work or other activities | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

During the past 4 weeks, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of any emotional problems (such as feeling depressed or anxious)?

6. **Accomplished less** than you would like
7. Were limited in the **kind** of work or other activities

8. During the past 4 weeks, how much did pain interfere with your normal work (including both work outside the home and housework)?

- Not at all    A little bit    Moderately    Quite a bit    Extremely

These questions are about how you feel and how things have been with you during the past 4 weeks. For each question, please give the one answer that comes closest to the way you have been feeling. How much of the time during the past 4 weeks-

|   | All of the Time          | Most of the Time         | A Good Bit of the Time   | Some of the Time         | A Little of the Time     | None of the Time         |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 9. Have you felt calm and peaceful?     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Did you have a lot of energy?       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Have you felt downhearted and blue? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

12. During the past 4 weeks, how much of the time has your physical health or emotional problems interfered with your social activities (like visiting with friends, relatives, etc.)?

- All of the time    Most of the time    Some of the time    A Little of the time    None of the time

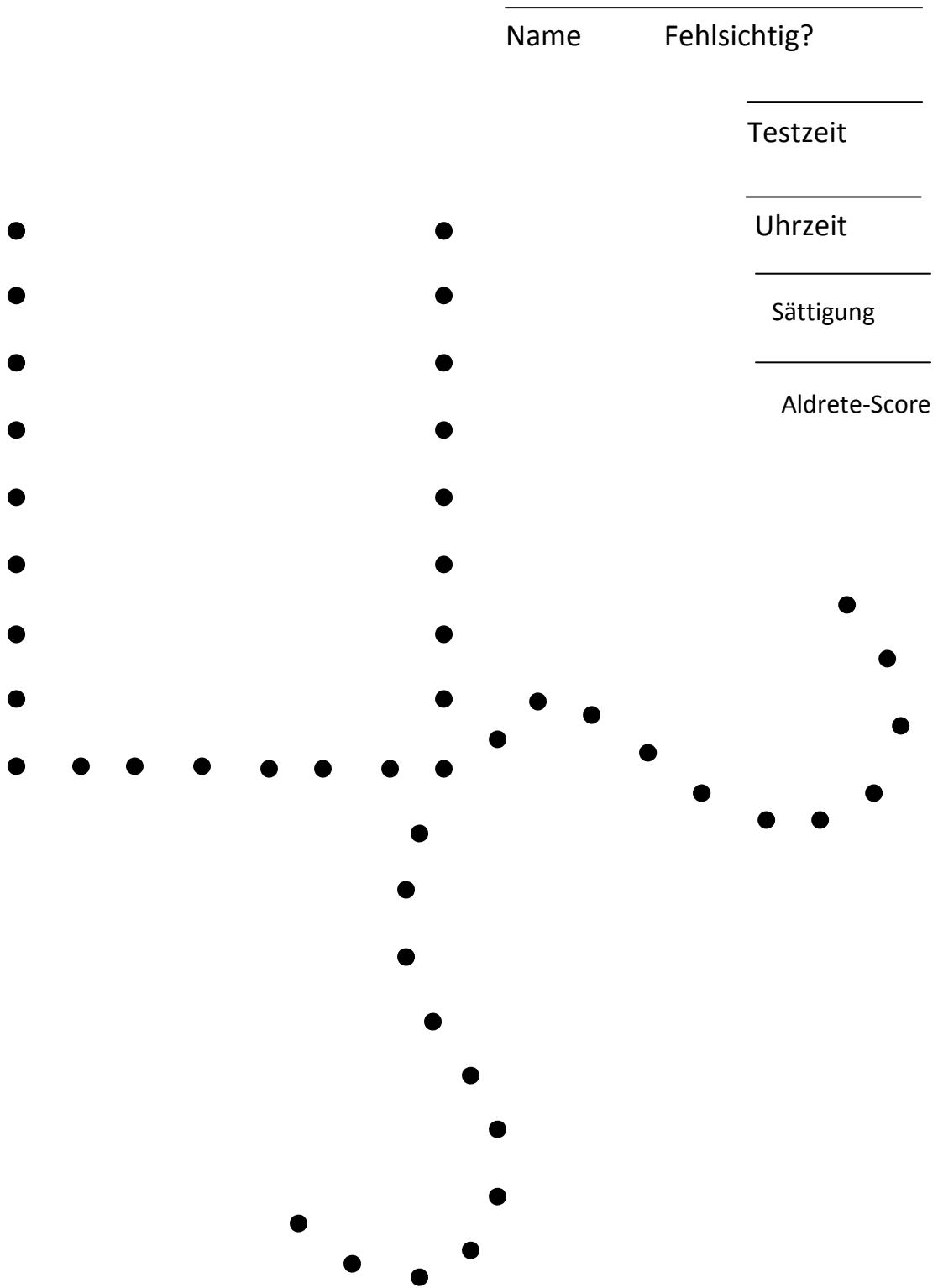
**Tabelle III**, SF-12 Fragebogen in der englischen Originalversion.

**Modifizierter Aldrete-Score**

| <b>Uhrzeit:</b>       | 0 Punkte                        | 1 Punkt                               | 2 Punkte                                  |
|-----------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---|
| Vigilanz              | nur durch Rütteln erweckbar     | durch leichte Stimulation erweckbar   | wach und orientiert                       |
| körperliche Aktivität | kann Extremitäten nicht bewegen | kann Extremitäten mit Einschränkungen | kann Extremitäten uneingeschränkt bewegen |

|                                |   |  |  |
|--------------------------------|---|--|--|
|                                |   | bewegen  |  |
| Hämodynamische Stabilität      | RR > 30% unter Ausgangswert               | RR 15-30% unter Ausgangswert                           | RR < 15% unter Ausgangswert              |
| Respiratorische Stabilität     | Dyspnoe mit schwachem Hustenstoß          | Tachypnoe mit ausreichendem Hustenstoß                 | kann problemlos tief durchatmen          |
| arterielle Sauerstoffsättigung | SaO <sub>2</sub> < 90% mit O <sub>2</sub> | Benötigt O <sub>2</sub>                                | SaO <sub>2</sub> > 90% mit Raumluft      |
| Postoperative Schmerzen        | Anhaltend starke Schmerzen                | Schmerzen, die mit i.v.-Analgetika kontrollierbar sind | keine / leichte Schmerzen                |
| Übelkeit / Erbrechen           | anhaltende Übelkeit / Erbrechen           | Vorübergehende Übelkeit / Erbrechen                    | keine / leichte Übelkeit, kein Erbrechen |

**Tabelle IV:** modifizierter Aldrete-Score



**Abbildung I:** Trieger-Test

## Erfassung von Auftreten und Intensität von Shivering in der postoperativen Phase

Ankunft:

Ende:

|                  |                     |                             |
|------------------|---------------------|-----------------------------|
| Patientenetikett | Narkoseprotokollnr. | OP-Datum & durchgeführte OP |
|                  |                     |                             |

| Temperatur bei   | Ohr rechts | Ohr links | Unterarm re | Unterarm li | Oberschenkel re | Oberschenkel li | Sternum | Bauch |
|------------------|------------|-----------|-------------|-------------|-----------------|-----------------|---------|-------|
| Ankunft          |            |           |             |             |                 |                 |         |       |
| Shivering-Beginn |            |           |             |             |                 |                 |         |       |
| 1 h nach Ankunft |            |           |             |             |                 |                 |         |       |

### Vigilanzstatus bei Ankunft/ Shiveringbeginn

| Vigilanz |   | Körperl. Aktivität |   | Hämodyn. Stabilität |   | Resp. Stabilität |   | Art. O2-Sättigung |   | Postop. Schmerzen |   | Übelkeit, Erbrechen |   |
|----------|---|--------------------|---|---------------------|---|------------------|---|-------------------|---|-------------------|---|---------------------|---|
| 0        | 0 | 0                  | 0 | 0                   | 0 | 0                | 0 | 0                 | 0 | 0                 | 0 | 0                   | 0 |
| 1        | 1 | 1                  | 1 | 1                   | 1 | 1                | 1 | 1                 | 1 | 1                 | 1 | 1                   | 1 |
| 2        | 2 | 2                  | 2 | 2                   | 2 | 2                | 2 | 2                 | 2 | 2                 | 2 | 2                   | 2 |

|  |             |                     |
|--|-------------|---------------------|
|  | Bei Ankunft | Bei Shiveringbeginn |
|--|-------------|---------------------|

|                   |  |  |
|-------------------|--|--|
| Art. O2-Sättigung |  |  |
|-------------------|--|--|

|                   |                     |   |   |   |   |
|-------------------|---------------------|---|---|---|---|
| Shivering von bis | Shiveringintensität |   |   |   |   |
|                   | 0                   | 1 | 2 | 3 | 4 |

|                              |               |           |            |                 |
|------------------------------|---------------|-----------|------------|-----------------|
| Friert der Patient?          | nein          | Leicht    | Mittel     | stark           |
| Shivering wird empfunden als | Nicht störend | ertragbar | Unangenehm | Sehr unangenehm |

Behandlung des Shivering: randomisiert ja / nein

|              |       |           |
|--------------|-------|-----------|
| Präparatname | Dosis | Zeitpunkt |
|              |       |           |

Erneutes Shivering?

| Beginn | Intensität | Behandlung |       |      | Ende |
|--------|------------|------------|-------|------|------|
|        | 0          | Name       | Dosis | Zeit |      |
|        | I          |            |       |      |      |
|        | II         |            |       |      |      |
|        | III        |            |       |      |      |
|        | IV         |            |       |      |      |

|             | Anzahl | Davon Shiveringauftreten |
|-------------|--------|--------------------------|
| Vornarkosen |        |                          |

**Tabelle V:** Erfassung von Auftreten und Intensität von Shivering in der postoperativen Phase.

|   |   |
|---|---|
| 0 | kein Shivern  |
| 1 | keine sichtbare Muskelaktivität, aber Piloerektion, periphere Vasokonstriktion oder periphere Zyanose (ohne andere Ursache) |
| 2 | Muskelaktivität nur einer Muskelgruppe  |
| 3 | Mäßige Muskelaktivität in mehr als einer Muskelgruppe, aber kein generalisiertes Zittern                                    |
| 4 | Schmerzhafte Muskelaktivität, den ganzen Körper betreffend  |

**Tabelle VI:** Klassifikation des postoperativen Shivering [18]

| <b><u>Post-op-Fragebogen, 24h nach OP</u></b>             |      |
|---|------|
| <b>Haben Sie geträumt ?</b>                               |      |
| Ja  | nein |
| <b>Können Sie sich an den Traum inhaltlich erinnern ?</b> |      |
| Ja  | nein |



**Können Sie beschreiben was in diesem Traum geschah ?**

**War der Traum.....?**

Angenehm

neutral

unangenehm

**Handelte der Traum von Ihrer Familie bzw. waren Familienangehörige in den Traum existent?**

Ja

nein

Wenn ja, wer kam in dem Traum vor?

Und was geschah mit den/der Person(en)?

**Wenn Sie sich erinnern können, hatte der Traum einen erotischen Aspekt ?**

Ja

nein

**Haben Sie von Ihrer Arbeit geträumt?**

Ja

nein

**Hatte der Traum etwas mit Urlaub zu tun?**

Ja

nein

**War Ihnen während der gesamten Zeit der Operation oder im Aufwachraum irgendwann einmal kalt?**

Ja

nein

**Hatten Sie das Gefühl, dass Stunden wie Sekunden vergingen oder eine Sekunde ewig dauerte?**

Ja nein

**Fühlten Sie sich wie gelähmt?**

Gar nicht stark    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr

**Fühlten Sie sich an einen anderen Ort entrückt?**

Ja nein

Können Sie diesen Ort beschreiben?

**Hatten Sie das Gefühl zu schweben?**

Gar nicht stark    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr

**Fühlten Sie sich freier als sonst?**

Gar nicht stark    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr

**Fühlten Sie sich von allem und jedem isoliert?**

Gar nicht stark    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr

**Fühlten Sie sich innerlich aufgeregt, erregt?**

Gar nicht stark    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr

**Fühlten Sie sich energielos oder lahm?**

Gar nicht    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr  
stark

**Fühlten Sie sich sehr ängstlich?**

Gar nicht    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr  
stark

**Fühlten Sie sich besonders aggressiv oder angriffslustig?**

Gar nicht    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr  
stark

**Fühlten Sie sich aktiv oder tatkräftig?**

Gar nicht    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr  
stark

**Fühlten Sie sich empfindlich oder verletzbar?**

Gar nicht    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr  
stark

**Fühlten Sie sich gelöst und entspannt?**

Gar nicht    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr  
stark

**Fühlten Sie sich missgestimmt?**

Gar nicht    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr  
stark

**Fühlten Sie sich aufmerksam und wachsam?**

Gar nicht    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr  
stark

**Fühlten Sie sich betrübt?**

Gar nicht    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr  
stark

**Fühlten Sie sich selbstsicher und selbstzufrieden?**

Gar nicht    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr  
stark

**Fühlten Sie sich misstrauisch?**

Gar nicht    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr  
stark

**Fühlten Sie sich benommen?**

Gar nicht    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr  
stark

**Fühlten Sie sich gereizt?**

Gar nicht    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr  
stark

**Fühlten Sie sich konzentriert?**

Gar nicht    sehr schwach    schwach    etwas ziemlich    stark    sehr  
stark

**Fühlten Sie sich attraktiv?**



Ja

nein

10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

**Was war das schrecklichste Erlebnis oder das schönste Erlebnis, was Sie wahrnehmen konnten in Hinblick auf die Operation ?**

**Was war das letzte an was Sie sich erinnern können, bevor Sie einschliefen ?**

**Können Sie sich daran erinnern, wo Sie das erste mal wach waren ? Was war das erste, an was Sie sich erinnern konnten nach der Operation ?**

**Bemerkten, fühlten oder hörten Sie irgendetwas während der Operation oder als Sie wach wurden ?**

Ja

nein

Wenn ja, können Sie es beschreiben?

**Hatten Sie irgendwelche Erlebnisse, die Sie nicht erklären können, während Sie aufwachten/nach der Operation ?**

Ja

nein

Wenn ja, können Sie es beschreiben?

**Wie sahen Dinge für Sie aus ? Was hörten Sie ? Wie fühlte sich Ihr Körper an ?**

**Hatten Sie besondere, von den Träumen, die Sie normalerweise haben, abweichende Träume in der Nacht nach der Operation ?**

Ja

nein

Inwiefern...?

**Haben Sie zu Hause immer mal wiederkehrende Träume, d.h. Träume die sich im Muster gleichen?**



**Haben sich Befürchtungen während der Narkose bestätigt, die Sie vorher hatten ?**

Ja

nein

**Was denken Sie hat man Ihnen gegeben, damit Sie einschliefen ?**

**Würden Sie die gleiche Narkose noch einmal bekommen wollen ?**

Ja

nein

**Tabelle VII:** Fragebogen 24h postoperativ zur Erfassung von eventuellen Traumerlebnissen oder Awareness.

### VAS-10cm-Skala

Wie beurteilen Sie Ihre Narkose insgesamt ?

extrem  
schlecht



extrem  
gut

Wie gut haben Sie die Narkose vertragen und wie haben Sie sich davon erholt ?

extrem  
schlecht



extrem  
gut



Was hat Sie nach der Narkose am meisten belastet ?

- Schmerzen im OP-Gebiet
- Andere Schmerzen (z.B. Kopf-, Hals-, Rückenschmerzen)
- Übelkeit / Erbrechen
- Kältezittern / Frösteln
- Schwindel
- Müdigkeit
- Schlechte Stimmung / Gemütslage
- Anderes: \_\_\_\_\_
- schlechte Träume:  
\_\_\_\_\_

**Tabelle VIII**, VAS 10cm Skala zur Beurteilung der analgetischen  
Behandlungsqualität

## 11. Abkürzungsverzeichnis

|      |                                       |
|------|---------------------------------------|
| ACh  | Acetylcholin                          |
| ASA  | American Society of Anesthesiologists |
| AWR  | Aufwachraum                           |
| BMI  | Body Mass Index                       |
| cm   | Zentimeter                            |
| EEG  | Elektro-Enzephalogramm                |
| EKG  | Elektrokardiogramm                    |
| GABA | $\gamma$ -Aminobuttersäure            |
| kgKG | Kilogramm-Körpergewicht               |
| mg   | Milligramm                            |
| min  | Minute                                |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat                   |
| OP   | Operation                             |
| PCA  | Patient controlled Analgesia          |
| PCP  | Phencyclidin                          |
| PONV | Postoperative nausea and vomiting     |
| TCI  | target controlled infusion            |
| TIVA | Total intravenöse Anästhesie          |

## 12. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Gießen waren die Damen und Herren Dozenten und Professoren:

Augsberg, Baumann, Brauer, Beckmann, Benedum, Dorndorf, Duncker, Gallhofer, Gardemann, Glanz, Gruehn, Haberbosch, Heinrich, Hempelmann, Katz, Knorpp, Künzel, Lindemann, Lasch, Ludwig, Muhrer, Presek, Reimer, Rieke, Schäffer, Schill, Schulz, Schwemmle, Stürz, Tillmanns, Wellensiek, Weidner, von Lieven.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Dozenten und Professoren:

Eberhart, Geldner, Wulf.

## 14. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei den 120 Patienten bedanken, die sich bereit erklärt haben an der Studie teilzunehmen.

Herrn Prof. Dr. med. Eberhart gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas, sowie für die Unterstützung und Betreuung bei der Durchführung und Verfassen der Arbeit.

Desweiteren bedanke ich mich bei der kompletten Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin der Universitätsklinik Marburg unter Leitung von Prof. Dr. med. H. Wulf für Ihre Hilfe und Kooperation bei der Aufklärung der Patienten und Durchführung des praktischen Teils.

Besonderer Dank gilt Herrn Christian Arndt für seine Hilfe bei der Datenerfassung und Verarbeitung und Aufbereitung der Rohdaten.

Hervorzuheben ist auch das Engagement von Herrn Wolfgang Dersch als unermüdlicher Motor und Antreiber bei der Gewinnung der praktischen Daten und der Partnerschaft bei der Entwicklung der Ideen.

Herzlich bedanken möchte ich mich ebenfalls bei den Abteilungen für Orthopädie (ehem. Leiter: Prof. Dr. Griss) und der Abteilung für Unfallchirurgie (ehem. Leiter: Prof. Dr. Gotzen) für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Weiterhin möchte ich mich noch bei meiner Familie für Ihre Unterstützung bei meiner Laufbahn und den Zuspruch bedanken.

Der letzte Dank gilt besonders meiner Freundin Sandra-Marén Abbel für Ihre Geduld und Ihre Zuversicht.