

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie
des Fachbereichs Medizin
der Philipps – Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
dem Fachbereich der Zahnmedizin der

PHILIPPS – UNIVERSITÄT
MARBURG

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum
Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg



Randomisierte Multicenterstudie
zur Erfassung der postoperativen Erholung
nach balancierter Allgemeinanästhesie
mit Sevofluran beziehungsweise Desfluran

vorgelegt von

Arnd Mersmann
aus Essen / Nordrheinwestfalen
Marburg 2008

Angenommen vom Fachbereich der Humanmedizin
der Philipps – Universität Marburg am elften Dezember 2008.
Gedruckt mit der freundlichen Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Herr Prof. Dr. Bernhard Maisch
Referent:	Herr Prof. Dr. Leopold Eberhart
Koreferent:	Frau Prof. Dr. Lavin Flores-de-Jacoby

Inhaltsverzeichnis		Seite
1	Einleitung	3
1.1.	Fast-track-Konzept	3
1.2.	Unangenehme Begleiterscheinungen von Operationen und Narkosen	4
1.3.	Allgemeinanästhesie	5
1.4.	Inhalationsanästhetika	5
1.4.1	Blut-Gas-Verteilungskoeffizient	6
1.4.2	Kontextsensitive Halbwertszeit	6
1.4.3.	Minimale alveoläre Konzentration (MAC)	6
1.4.4.	MACawake	7
1.4.5.	Geschichtliche Entwicklung	7
1.4.6.	Ideales Inhalationsanästhetikum	8
1.4.7.	Sevofluran und Desfluran	9
1.4.7.1.	Metabolismus und Toxizität von Sevofluran und Desfluran	9
1.4.7.2.	MAC, MACawake, BGVK und kontextsensitive Halbwertszeit von Sevofluran und Desfluran	10
1.5.	Postoperative Erholung	11
1.5.1.	Die Bedeutung der Aufwachphase	11
1.5.2.	Beurteilung der kurzfristigen postoperativen Erholung	12
1.5.3.	Problematik der Untersuchung von globaler postoperativer Erholung	13
1.5.4.	Postoperative Erholung nach Verwendung von Sevofluran und Desfluran	14
1.5.5.	Instrumente zur Erfassung mittelfristiger postoperativer Erholung	14
1.5.5.1.	Quality of Recovery-Score	15
1.6.	Zielsetzung	17
2	Methodik	19
2.1.	Allgemeine Vorbereitung der Studie	19
2.2.	Einschlusskriterien / Ausschlusskriterien	20
2.3.	Vorbereitung und Randomisierung	20
2.4.	Narkoseführung	20
2.5.	Postoperative Versorgung	22
2.6.	Statistik	23
2.6.1.	Fallzahlberechnung	23
2.6.2.	Statistische Auswertung	24
2.6.2.1.	QoR-40-Summenscore	24
2.6.2.2.	Zeitintervalle bis zum Erreichen der Kriterien für die kurzfristige Wiederherstellung	24

3.	Ergebnisse	26
3.1.	Kurzfristige postoperative Erholung	27
3.1.1.	Steuerbarkeit der Beendigung der Narkose	27
3.1.2.	Unmittelbar postoperative Vigilanz	27
3.1.3.	Fasttracking-Fähigkeit	28
3.2.	Globale postoperative Erholung	28
4.	Diskussion	33
4.1.	Problematik	33
4.2.	Darstellung der Studie	34
4.3.	Einflussfaktoren auf das Studienergebnis	34
4.4.	Bewertung der Studienergebnisse	35
4.4.1	Kurzfristige postoperative Erholung	35
4.4.1.1.	Steuerbarkeit der Beendigung der Narkose	35
4.4.1.2.	Unmittelbar postoperative Vigilanz und Fasttracking-Fähigkeit	35
4.4.2.	Globale postoperative Erholung	36
4.5.	Medizinökonomische Aspekte	37
4.6	Fazit	39
5.	Zusammenfassung	41
6.	Anhang	43
6.1	Literaturverzeichnis	43
6.2	Tabellenverzeichnis	48
6.3	Abbildungsverzeichnis	49
6.4	Danksagung	50
6.5	Verzeichnis akademischer Lehrer	51

1 Einleitung

Durch steigende Zahlen ambulanter Operationen und auch der betriebswirtschaftlichen Wichtigkeit kurzer Krankenhausliegedauern haben sich die Ansprüche an eine Narkose verändert. In den vergangenen Jahrzehnten wurden enorme Fortschritte bei der Reduktion der Anästhesie-bedingten Mortalität erzielt, deren Inzidenz in einer großen epidemiologischen Untersuchung aus den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts bei 1:1.000 lag [45]. Mittlerweile ist diese auf einem derart niedrigen Niveau angekommen, dass durch Weiterentwicklungen und Modifikationen im Bereich der Anästhesie kaum noch eine in kontrollierten Studien nachweisbare Verbesserung der Mortalität in Bezug auf die Allgemeinanästhesie erzielt werden kann. Während die Frage der Überlebensrate zunehmend in den Hintergrund getreten ist, besteht im heutigen Zeitalter der modernen Medizin jedoch Bedarf, die Frage zu klären, wie sich der Patient nach einer Narkose fühlt und wie man das postoperative Befinden der Patienten verbessern kann.

1.1 Fast-track-Konzept

Fast-track ist ein weltweit angewandtes modernes perioperatives Behandlungskonzept [4, 56] mit dem primären Ziel einer optimalen perioperativen Lebensqualität mit postoperativ schnell und gut erholten Patienten, um eine rasche Rekonvaleszenz mit niedriger behandlungsbedürftiger Komplikationsrate zu erreichen. Das sekundäre Ziel ist betriebswirtschaftlicher Natur: Es wird eine reduzierte postoperative Verweildauer mit früherer Entlassung des Patienten und sich daraus ergebender Kostenersparnis angestrebt.

Die Umsetzung des Gesamtkonzepts erfolgt multimodal, interdisziplinär und interprofessionell. Es gibt nicht den einen erfolgsversprechenden Weg, um die Ziele zu erreichen. Vielmehr kommt es darauf an, ein integriertes und multimodales Konzept zu verfolgen. Die Kombination hocheffektiver Einzelmaßnahmen führt zu einem Gesamtkonzept. Welche Einzelmaßnahmen eingesetzt werden und ob es zu Abweichungen des vorgesehenen Konzepts kommt ist zweitrangig, solange wesentliche Grundprinzipien (z.B. blutarme und gewebeschonende Operationstechniken, perioperative Stressabschirmung, inklusive Vermeidung unangenehmer postoperativer Begleiterscheinung nach Allgemeinanästhesien, z.B. Schmerzarmut und Vermeidung

von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV), frühe enterale Ernährung, Frühmobilisation) realisiert werden.

Für die Umsetzung eines Fast-track Konzepts ist unter anderem eine adäquate perioperative Therapie mit optimiertem Anästhesiemanagement nötig. Integraler Bestandteil des Fast-track Prinzips sind Anästhesietechniken, die Komplikationen und Beschwerden der postoperativen Phase vorbeugen. Wichtige anästhesiologische Maßnahmen zur Verbesserung der Patientenerholung beziehen sich auf die Narkoseführung. Generell werden zur Anästhesie gut steuerbare und möglichst kurzwirksame Substanzen eingesetzt, u.a. um eine Verkürzung der Transitzeiten, also der Aufwach-, Wechsel- und Überwachungszeiten realisieren zu können. Eine einseitig auf Kostenersparnis ausgerichtete Betrachtungsweise lässt häufig außer Acht, dass Fast-Track Konzepte zunächst mit Investitionen verbunden sind. Diese müssen unter anderem im Materialbereich erfolgen, z.B. für moderne Anästhetika.

Diese Entwicklung hat zu veränderten Anforderungen an die Anästhesie sowie die dort verwendeten Medikamente geführt. Bei vielen Medikamentenklassen wird u.a. zunehmend Wert auf kürzere Wirkdauer der Substanzen gelegt. Dies führte zur Entwicklung von neuartigen Medikamenten. Als Beispiel sollen angeführt werden das kürzer wirksame Muskelrelaxans Atracurium (1984) statt d-Tubocurarin (1942) bzw. Pancuronium (1964), Alfentanil (1978) bzw. Remifentanil (in Europa 1996) anstatt Morphin oder Fentanyl (1960) sowie Midazolam (1982) statt Diazepam (1963).

1.2. Unangenehme Begleiterscheinungen von Operation und Narkosen

Der Forschungsschwerpunkt hat sich dementsprechend in den letzten Jahren wegbewegt von vital bedrohlichen Aspekten hin zu (pharmakologischen) Eigenschaften von Medikamenten und deren Einfluss auf die Qualität der postoperativen Erholung. Unangenehme Begleiterscheinungen von Operation und Narkosen sind zum Beispiel postoperative Schmerzzustände sowie postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV), verlängerte Aufwachzeiten postoperative Verstimmung und Dysphorie, postoperatives Kältezittern („Shivering“) und Halsschmerzen, Müdigkeit / Abgeschlagenheit, postoperativer Durst sowie Schwindel. Die Liste dieser möglichen Befindlichkeitsstörungen ließe sich noch weiter verlängern. Diese, auch als „kleine Morbidität“ oder „big little problems“ [25] benannten Begleiterscheinungen nach Operationen und Narkosen, sind zwar nicht lebensbedrohlich und meist temporär

begrenzt, für Patienten aber von großer Bedeutung. Sie beeinflussen durch ihre Häufigkeit und durch die starken Auswirkungen auf das Wohlbefinden der Patienten die postoperative Erholung ganz wesentlich. Die Zufriedenheit der Patienten mit der gesamten Anästhesie hängt wesentlich mit der Qualität der postoperativen Erholung zusammen [49, 33, 12, 32]. Daher hat sich das Interesse der Forschung in den vergangenen Jahren dem Gebiet der „kleinen Morbidität“ zugewandt, um die unangenehmen Begleiterscheinungen nach Allgemeinanästhesien minimieren zu können.

1.3 Allgemeinanästhesie

Die einzelnen Hauptwirkqualitäten der Narkose sind Hypnose, Analgesie sowie Muskelrelaxation. In der modernen Anästhesie gilt dabei der Grundsatz möglichst selektiv wirkende Substanzen wie Hypnotika, Analgetika und spezifische Muskelrelaxantien kombiniert einzusetzen, um damit die einzelnen Teilqualitäten der Narkose gezielt erreichen zu können und Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten.

1.4 Inhalationsanästhetika

Ein integraler Bestandteil einer Allgemeinanästhesie ist das Anästhetikum zur Aufrechterhaltung der Hypnose. Die Geschwindigkeit sowie die postinterventionelle globale Erholung werden im Wesentlichen durch dieses Medikament beeinflusst. Dies liegt in erster Linie daran, dass diese Medikamente durch eine länger dauernde kontinuierliche Zufuhr im Körper kumulieren können und damit die Erholung in der postoperativen Phase verlangsamt ist. Dies gilt wegen des hohen Kumulationspotenzials insbesondere für stark fettlösliche Substanzen.

Die Gruppe der volatilen Anästhetika umfasst chemisch unter anderem weiterentwickelte ätherartige Substanzen. Diese Inhalationsanästhetika sind leicht flüchtige Flüssigkeiten mit dem Siedepunkt knapp oberhalb der Raumtemperatur. Um der Atemluft beigemischt werden zu können, müssen die Anästhetika im gasförmigen Zustand vorliegen. Für die volatilen Anästhetika werden hierzu spezielle Narkosemittelverdampfer (Vaporen) benötigt. Inhalationsanästhetika werden dem Organismus pulmonal zugeführt, diffundieren in das Blut, gelangen physikalisch gelöst zu den Wirkorten im ZNS, wo sie durch Hemmung der neuronalen Signalübertragung

und -verarbeitung auf komplexe Weise eine Hypnose induzieren, und werden anschließend zum überwiegenden Teil wieder pulmonal eliminiert. Ihre Wirksamkeit ist somit abhängig von den physiko-chemischen Substanzeigenschaften sowie dem Funktionszustand von Lunge und Kreislauf.

Tabelle 1.1: Eigenschaften verschiedener Inhalationsanästhetika

Eigenschaft/ Name	Chemische Formel	Molekular- gewicht	Siedepunkt (°C)	Dampfdruck (mmHg bei 20°C)
Halothan	CF ₃ -CBrClH	197,4	50,2	244
Isofluran	CF ₂ H-O-CClH-CF ₃	184,5	48,5	240
Sevofluran	C ₂ F-O-CH(CF ₃) ₂	200	58,5	157
Desfluran	CF ₂ H-O-CFH-CF ₃	168	22,8	700

1.4.1 Blut-Gas-Verteilungskoeffizient

Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient (BGVK) beschreibt das Verhältnis der Anästhetikumkonzentration zwischen Blut und Narkosegasgemisch nach Erreichen des Verteilungsgleichgewichts der Partialdrücke. Je geringer die Blutlöslichkeit eines Inhalationsanästhetikums ist, umso höher müssen die Partialdrücke sein, um die erforderlichen Wirkkonzentrationen zu erzielen. Allerdings verkürzt sich die Zeit bis zum Einstellen eines Gleichgewichts, da hierzu weniger Substanzmenge aufgenommen werden muss. Die Löslichkeit eines Anästhetikums im Blut ist also umgekehrt proportional zur Geschwindigkeit, mit der ein anästhetischer Zustand erreicht wird. Zusammengefasst sind An- und Abflutung eines Inhalationsanästhetikums beschleunigt, wenn ein niedriger BGVK (= niedrige Blutlöslichkeit) vorliegt.

1.4.2 Kontextsensitive Halbwertszeit

Als Kontext-sensitive Halbwertszeit bezeichnet man die Zeit, in der die anästhetische Konzentration unter spezifischen Umständen (der Kontext) um 50% abfällt. Der Kontext umfasst unter anderem die anästhetische Konzentration und die Dauer der Anästhetikazufuhr.

1.4.3 Minimale alveoläre Konzentration (MAC)

Die MAC [15] gilt als Maß für die dosisabhängige Wirkungsstärke der Inhalationsanästhetika. Die MAC 50 beschreibt diejenige alveoläre Konzentration (im

steady state), bei der 50% der Patienten auf eine Hautinzision keine Abwehrbewegungen mehr zeigen. Sie ermöglicht also grobe interindividuelle Vergleiche der einzelnen Substanzen (relative klinische Wirksamkeit). Die MAC sinkt mit zunehmendem Alter [47, 20] und bei niedrigerer Körpertemperatur [2]. Auch zentral dämpfende Medikamente haben einen wesentlichen Einfluss auf die MAC [39, 18] und das Aufwachverhalten (siehe unten, MACawake).

1.4.4 MACawake

Der MACawake ist die Durchschnittskonzentration unmittelbar ober- und unterhalb jener Werte, die eine spontane Reaktion auf einen gesprochenen Befehl erlauben [43]. Paralell zum MAC senkt steigendes Alter die MACawake [28]. Im Gegensatz zum erheblichen Effekt von dämpfenden Arzneimitteln auf die MAC, wird die MACawake durch diese Medikamente nur minimal beeinflusst [26, 29]. Die Gabe solcher Medikamente sollte deshalb die erforderliche Konzentration des volatilen Anästhetikums zur Aufrechterhaltung der Anästhesie reduzieren, die Konzentration, bei der es zum Erwachen kommt, allerdings nicht beeinflussen. Durch die geringere zur Anästhesie benötigte Inhalationsanästhetikum-Menge, muss weniger des Medikaments eliminiert werden und das Erwachen sollte zügiger erfolgen. Es gibt kein konstantes Verhältnis zwischen MACawake und der MAC, sondern es variiert zwischen den verschiedenen Anästhetika beträchtlich. Bei den heute gebräuchlichen potenten Inhalationsanästhetika beträgt der MACawake ungefähr ein Drittel des MAC [9, 27, 11, 24]. Dieses Verhältnis kann bei verschiedenen Anästhetika jedoch erheblich variieren. Eine höhere MACawake/MAC-Relation ist vorteilhaft, da ein geringerer Abfall des anästhetischen Partialdrucks zum Aufwachen ausreicht. Die Relation zwischen MACawake und MAC beeinflusst die Liegedauer im perioperativen Bereich. Sie könnte auch Auswirkungen auf die Sicherheit haben. Das Erreichen des MACawake legt die Annahme nahe, dass Patienten den Atemweg selbst kontrollieren können, obwohl sich die die pharyngeale Funktion noch nicht normalisiert hat [44]. Dazu muss die anästhetische Konzentration auf weniger als 0,1 MAC abgefallen sein.

1.4.5 Geschichtliche Entwicklung

Nach Entdeckung der ersten Inhalationsanästhetika N₂O, Diäthylether und Chloroform in der Mitte des 19. Jahrhunderts fand über Jahrzehnte keine Weiterentwicklung dieser Substanzen statt. Erst durch die positiven Erfahrungen bezüglich besserer Handhabung

bzw. besserer Verträglichkeit mit Äthylen, Cyclopropan und Divinyläther zwischen ca.1930 und 1950 wurden Neu- und Weiterentwicklungen besserer Anästhetika ernsthaft in Erwägung gezogen. Seitdem wird versucht, ein ideales Inhalationsanästhetikum zu gewinnen.

1.4.6 Ideales Inhalationsanästhetikum

Wünschenswerte Charakteristika eines solchen idealen Inhalationsanästhetikums wären Kostengünstigkeit und physikalische Eigenschaften wie zuverlässige Verdampfbarkeit bei Raumtemperatur und normalem Luftdruck ohne Entzündbarkeit und ohne Explosivität, chemische Stabilität (lange stabile Haltbarkeit in großem Temperaturbereich ohne Konservierungsstoffe sowie keine Reaktion mit Materialien, u.a. CO₂-Absorberkalk) und Umweltneutralität. Auch biologische Eigenschaften wie hohe Wirkstärke und analgetische Potenz, ausreichende Reflexdämpfung, minimale Nebenwirkungen, fehlende Biotransformation und fehlende Toxizität sowie angenehmer Geruch zur Vermeidung von Irritation der Atemwege sind von großer Bedeutung. Weiterhin sollte ein ideales Inhalationsanästhetikum gut steuerbar sein, um verschiedene Anästhesietiefen zügig erreichen zu können. Es sollte zum raschen und angenehmen Einschlafen führen und genauso wieder erwachen lassen. Diese Eigenschaften werden durch den BGVK bestimmt.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist die Geschwindigkeit, mit der Patienten nach der Narkose definierte Kriterien erfüllen, um ggf. nicht in den Aufwachraum aufgenommen werden zu müssen, sondern unmittelbar nach der Narkose auf die Station verlegt werden zu können [56]. Dieser Parameter ist einer der Bestandteile des Fast-track-Konzepts.

Keines der derzeit üblichen volatilen Anästhetika erfüllt alle diese Kriterien. In der Vergangenheit hatten die Inhalationsanästhetika vor allem eine zu lange An- und Abflutphase und waren bei ausreichender Narkosetiefe häufig mit kardiovaskulären Nebenwirkungen behaftet.

1.4.7 Sevofluran und Desfluran

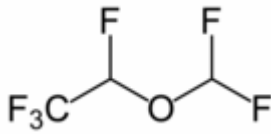


Abbildung 1.1: chemische Formel **Desfluran**

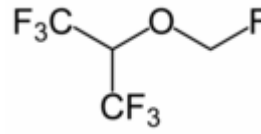


Abbildung 1.2: chemische Formel **Sevofluran**

Zwei moderne Vertreter der Inhalationsanästhetika sind Sevofluran und Desfluran. Aber auch sie erfüllen nicht alle Kriterien eines idealen Inhalationsanästhetikums. Beide Substanzen wurden bereits in den 70er Jahren erstmalig synthetisiert [51], allerdings schenkte man ihnen zu der damaligen Zeit noch kein besonderes Interesse und verfolgte die Weiterentwicklung nicht. Erst durch die neuen Anforderungen in der Medizin wurden die Substanzen nochmals untersucht und Anfang der 90er Jahre für den klinischen Gebrauch zugelassen (Sevofluran erstmals 1990 in Japan [7] und Desfluran 1992 in den USA). Beide Substanzen bewirkten im Vergleich zu herkömmlichen Anästhetika u.a. in der Phase der postinterventionellen Erholung positive Veränderungen, z.B. wachten die Patienten merkbar schneller aus der Narkose auf. Die Bedeutung der Substanzen für den klinischen Alltag war so groß, dass für Desfluran sogar eine neue Verdampfertechnik entwickelt worden war.

1.4.7.1 Metabolismus und Toxizität von Sevofluran und Desfluran

Desfluran besitzt eine hohe physikalische Stabilität und widersteht dem Metabolismus durch die Leber weitestgehend [41, 45]. Nur eine geringfügige Menge wird zu freien Fluoridionen, Trifluoressigsäure, Kohlendioxid und Wasser verstoffwechselt. Eine Nierenschädigung durch die Freisetzung der Metabolite ist nicht zu erwarten, über eine mögliche Immunhepatitis nach Desflurananästhesie wurde berichtet, jedoch scheint Desfluran bezüglich Hepatotoxizität besonders sicher zu sein. Die niedrige Metabolisierungsrate von ca. 0,02% [45] unterscheidet Desfluran von anderen potenten Inhalationsanästhetika (Halothan 15-40% [58], Isofluran 0,2% [58], Sevofluran 5-8% [57]).

Sevofluran wird vorwiegend in der Leber in einen Methoxy- und einen Isopropylteil zerlegt [16]. Ersterer wird zu Kohlendioxid und anorganischem Fluorid zerlegt, während aus dem Isopropylteil die Zwischenstufe Hexafluorisopropanol, ein

Anästhetikum mit langer Eliminationshalbwertszeit, gebildet wird. Dieses wird zu 99% zu einem harmlosen Glucuronid abgebaut [30]. Der gegenwärtige Erkenntnisstand spricht dafür, dass die aus dem Sevofluran-Metabolismus stammenden anorganischen Fluoride keine Nierenschäden verursachen. Obwohl einzelne Fallberichte von einer Hepatotoxizität von Sevofluran sprechen, unterstreicht die Rarität der Berichte die hepatische Sicherheit dieses Medikaments.

Die in Narkosegeräten integrierten Kohlendioxidabsorber, welche sich auf bis zu 60° - unter außergewöhnlichen Bedingungen noch höher – erhitzen können [6], können halogenierte Inhalationsanästhetika zersetzen. Während Desfluran in intaktem (feuchten) Atemkalk bei niedrigen Temperaturen nicht und selbst bei hohen Temperaturen lediglich geringfügig abgebaut wird [17], zerfallen in allen Temperaturbereichen beträchtliche Mengen von Sevofluran. Neben kaum toxischen Abbauprodukten [22] wird die potentiell nephrotoxische Substanz Compound A gebildet, welche unter Umständen den corticomedullären Übergangsbereich der Niere angreift. In nicht einwandfreiem, trockenem Atemkalk werden größere Mengen an Compound A gebildet. Es ist umstritten, ob die Inhalation von Compound A klinisch relevante Veränderungen mit sich bringt. Auch Desfluran zerfällt in diesem trockenen Atemkalk, dabei entsteht das flüchtige Nebenprodukt Fluoroform, ein möglicher Vorläufer von Kohlenmonoxid.

1.4.7.2 MAC, MACawake, BGVK und kontextsensitive Halbwertszeit von Sevofluran und Desfluran

Die MAC von Desfluran beträgt bei 30-60-jährigen Erwachsenen 0,06 Atmosphären (d.h.6%) und 0,0185 Atmosphären für Sevofluran. Die im Vergleich zu älteren (chlorierten) Inhalationsanästhetika, wie z.B. Halothan, Enfluran oder Isofluran, niedrigere anästhetische Potenz lässt sich durch die *ausschließliche* Halogenierung der beiden modernen volatilen Anästhetika mit Fluor erklären [46].

Desfluran und Sevofluran besitzen identische MACawake/MAC- Werte (jeweils 0,34).

Sevofluran und Desfluran haben im Vergleich zu älteren Inhalationsanästhetika einen recht kleinen BGVK [16], wodurch eine zügige vollständige Erholung nach Allgemeinanästhesie möglich ist. Dieser Unterschied im BGVK lässt sich ebenfalls durch den Halogenaustausch und die ausschließliche Halogenierung mit Fluor erklären.

Der BGVK von Desfluran ist mit 0,42 [16] im Vergleich zum BGVK von Sevofluran mit 0,65 geringer. Durch die niedrigere Blutlöslichkeit von Desfluran im Vergleich zu Sevofluran flutet dieses nach Beendigung der Zufuhr schneller ab.

Die Kontext-sensitive Halbwertszeit ist bei Sevofluran etwas länger als bei Desfluran [3]. Während der Elimination fällt die alveoläre und Gewebekonzentration der Inhalationsanästhetika initial schnell um 50% unter die Ausgangskonzentration ab. Die niedrigere alveolare Konzentration ist stabiler und hängt von der Dauer der Narkose, der applizierten Konzentration und der Löslichkeit des Anästhetikums ab. Die Unterschiede zwischen den Anästhetika sind in dieser Phase scheinbar klein, aber kleine Unterschiede können das Aufwachverhalten entscheidend beeinflussen.

All diese Fakten im Zusammenhang betrachtet verleiten zu der Annahme, dass Patienten bei Desfluran-gestützter Anästhesie schneller aufwachen als bei Anästhesie durch Sevofluran, und dass die Anästhesiedauer und Konzentration des Anästhetikums (z.B. tiefe versus flache Narkose) das Aufwachen mit Desfluran im Vergleich zu Sevofluran weniger beeinflusst.

In den meisten Studien, die Sevofluran und Desfluran miteinander verglichen, wachten die Desfluranpatienten signifikant schneller aus der Narkose auf [21, 31], in keiner Studie erwachten Sevofluranpatienten schneller. Die Vermutung, das mit einem solchen Anästhetikum am ehesten die Kriterien zum „Fast Tracking“ erfüllt werden können, liegt nahe.

Tabelle 1.2: BGVK, MAC und MACawake verschiedener Inhalationsanästhetika

Anästhetikum	BGVK	MAC (atm)	MACawake (atm)	MACawake/MAC
Desfluran	0,45	0,06	0,025	0,34
Sevofluran	0,65	0,0185	0,0062	0,34
Isofluran	1,4	0,0115	0,0049	0,38
Halothan	2,4	0,0075	0,0041	0,55

1.5 Postoperative Erholung

1.5.1 Die Bedeutung der Aufwachphase

Ein schnelleres Aufwachen und eine zügigere postoperative Erholung haben positive Auswirkungen im Sinn von vergrößerter Sicherheit für den Patienten. Es werden

schneller anästhetische Restkonzentrationen erzielt, bei denen Koordination erfordernde Aktivitäten sicher wieder aufgenommen werden können. Da hierdurch die Reaktionsfähigkeit der Patienten zügiger wieder hergestellt ist, können die Patienten früher ihre Atemwege selber sichern, sich gegen Aspiration schützen und die Sauerstoffversorgung aufrecht erhalten. Auch normalisiert sich hierdurch die kardiovaskuläre Funktion früher [50]. Der Aufenthalt im Aufwachraum könnte sich dadurch, insbesondere bei älteren Patienten, verkürzen [8]. Die Verfügbarkeit der Substanzen für den Metabolismus wird gesenkt und das Toxizitätsrisiko durch biologischen Abbau erniedrigt. Subanästhetische Konzentrationen (0,1 MAC) potenter Inhalationsanästhetika vergrößern eher die Schmerzwahrnehmung als dass sie sie reduzieren [42, 59]. Bei schnellerer Elimination werden diese Konzentrationsbereiche rascher passiert, so dass der postoperative Komfort für die Patienten erhöht wird [19].

1.5.2 Beurteilung der kurzfristigen postoperativen Erholung

Für die Einschätzung der unmittelbaren postoperativen Vigilanz wird in der einschlägigen Literatur üblicherweise der Zeitpunkt der Extubation, das Nennen des eigenen Namens und das Nennen des Geburtsdatums auf Ansprache als Parameter für die schnelle Wiedererlangung einfacher psychomotorischer Fähigkeiten herangezogen. Die kurzfristige Wiederherstellung ist insofern bedeutend, da dieser Zeitpunkt im Wesentlichen durch die Wiedererlangung stabiler Vitalfunktionen (Bewusstsein, Atmung und Kreislauf) gekennzeichnet ist.

Der Aldrete-Score stellt eine Entscheidungshilfe für die Verlegungsfähigkeit des Patienten aus dem Aufwachraum dar und gilt als weiterer Parameter für die kurzfristige Wiederherstellung. Unabhängig vom subjektiven Empfinden der Patienten werden die wesentlichen Lebensfunktionen wie Bewusstsein, Atmung, Kreislauf und motorische Aktivität bewertet [1]. In einem modifizierten Punktesystem [54] werden weiterhin häufige postoperative Nebenwirkungen abgefragt (Tabelle 1.3). Die einzelnen Parameter werden anhand einer Punkteskala bewertet, die Punkte werden addiert.

Erreicht ein Patient mittels dieses modifizierten Summenscores einen Punktwert von 12 und kein Parameter wurde mit einem Wert weniger als einem Punkt bewertet, gilt er als Fast-track-fähig, d.h. es ist möglich, ihn unmittelbar (unter Auslassung des Überwachungs- und personalintensiven Aufwachraumes) auf die Peripherstation zu verlegen.

1.5.3 Problematik der Untersuchung von globaler postoperativer Erholung

Die Untersuchung der langfristigen postoperativen Erholung gestaltet sich schwieriger, da es sich hierbei um ein komplexes Konstrukt handelt. Eine lediglich auf Teilaspekte der postoperativen Erholung beschränkte Sichtweise, wie z.B. die isolierte Abfrage von Übelkeit oder Schmerzen, ist nicht hinreichend und führt zwangsläufig dazu, dass andere Aspekte der postoperativen Lebensqualität ausgeblendet werden.

Tabelle 1.3: Nach White [54] modifizierter Aldrete-Score

	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 bewegen	kann Extremitäten uneingeschränkt 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
Sauerstoffsättigung	Sauerstoffsättigung < 90% mit O ₂	Benötigt O ₂	Sauerstoffsättigung > 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

Dies kann sogar dazu führen, dass zwar auf der einen Seite bestimmte Beschwerden gelindert werden, andere aber sogar verstärkt werden, sodass letztendlich fraglich bleibt, ob die gewählte Methode tatsächlich einen Nutzen für die Patienten gebracht hat. So können z.B. durch den großzügigen und Patienten-kontrollierten Einsatz von Opioiden die postoperativ auftretenden Schmerzen minimiert werden, doch werden dadurch auch zwangsläufig Übelkeit und Erbrechen gefördert [38, 40]. Sowohl Opioide aber auch zahlreiche Antiemetika haben sedierende Effekte, sodass deren großzügige Gabe wiederum die postoperative Vigilanz beeinträchtigt. Es stellt sich nun die Frage, wie die verschiedenen Parameter in der Entstehung der Lebensqualität des Patienten gewichtet sind. Diese schwere Objektivierbarkeit verdeutlicht, dass durch alleinige (somatische) Symptomabfrage kein Rückschluss auf die globale postoperative Erholung sowie die

Zufriedenheit des Patienten möglich ist, zumal die Erhebung von Zufriedenheit auch die Erwartungen, Bedürfnisse und Vorstellungen von Wohlbefinden und den Grad der Erfüllung beinhaltet.

1.5.4 Postoperative Erholung nach Verwendung von Sevofluran und Desfluran

Entsprechend ihres häufigen Einsatzes existieren bereits zahlreiche Untersuchungen zur Qualität der postoperativen Erholung nach Einsatz von Sevofluran und Desfluran. Dabei wurden aber leider immer nur Teilaspekte der postoperativen Erholung herausgegriffen. Aus großen randomisierten Untersuchungen bzw. aus Metaanalysen ist hinlänglich bekannt, dass beide Substanzen keine analgetischen Effekte besitzen und sich nicht hinsichtlich ihrer Emetogenität unterscheiden [21]. Die Inzidenz an postoperativem Zittern ist nicht unterschiedlich.

In etlichen Studien wurde die postoperative Vigilanz als Surrogat-Endpunkt der postoperativen Erholung ausgewählt. In den meisten Vergleichsstudien zwischen Desfluran und Sevofluran wachten die Desfluranpatienten signifikant schneller aus der Narkose auf [21, 31, 8]. Vom Ende des Narkosegaszufuhr bis zur ersten richtigen Reaktion auf einfache Kommandos dauert es mit Desfluran halb so lang wie mit Sevofluran, ebenso normalisiert sich das Urteilsvermögen und die Kognition nach Desfluran doppelt so schnell wie nach Sevofluran. Bis zur Wiederherstellung der Orientierung vergeht mit Desfluran weniger Zeit. Die Narkosedauer beeinflusst das Aufwachen bei Desflurangabe weniger und auch die langfristige Erholung erfolgt mit Desfluran schneller als mit Sevofluran [14, 13]. Eine Metaanalyse [21] bestätigt die Ergebnisse für die kurzfristige Wiederherstellung, jedoch ließen sich die Vorteile von Desflurannarkosen bei der längerfristigen Erholung (Entlassung der Patienten aus dem Krankenhaus) nicht mehr nachweisen.

1.5.5 Instrumente zur Erfassung mittelfristiger postoperativer Erholung

Bislang liegen nur vereinzelt Studien vor, die die Qualität der *globalen* postoperativen Erholung nach Narkosen als Hauptzielkriterium untersucht haben. Insbesondere fehlen bislang Untersuchungen, die mit Hilfe entsprechender validierter Fragebögen diese Frage evaluiert haben. Im deutschsprachigen Bereich gab es bisher wenige etablierte Instrumente zur Erfassung der Patientenzufriedenheit bezüglich ihrer Beschwerden nach Operationen und Narkosen, wie z.B. der postoperative Nachbefragungsbogen der

Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI) [10], der Anästhesiologische Nachbefragungsbogen für Patienten (ANP) nach Hüppe [23]. Die meisten Bögen wurden ausschließlich durch Fachleute und ohne die Beteiligung von Patienten und operativen Disziplinen entwickelt, weder die Entwicklung noch die Evaluation der Fragebögen entspricht testpsychometrischen Kriterien. Dies sind Mängel, die auf die meisten verfügbaren Fragebögen zutrifft: Sie eignen sich lediglich, um häufige somatische Beschwerden zu erfassen und sind weder zeitlich noch interdisziplinär umfassend. Da sie in der Regel ohne Beteiligung von Patienten entworfen worden sind, bleibt unklar, ob alle für den Patienten wichtigen und relevanten Gesichtspunkte erfasst sind. Auch der Fragebogen von Thierbach et al. [48], welcher unter Beachtung von testpsychometrischen Kriterien entworfen wurde, deckt nicht die globale postoperative Erholung ab, da isoliert die emotionale Zufriedenheit als Hauptkriterium dieses Fragebogens angesehen werden muss [48].

1.5.5.1 Quality of Recovery-Score

Ein geeignetes Instrument zur Erfassung der globalen postoperativen Erholung nach Narkosen stellt der „Quality of Recovery“-Score (QoR-40-Fragebogen) dar [35]. Dieser patientenorientierte Fragebogen wurde nach den üblichen testpsychologischen Gesichtspunkten unter Einbezug von medizinischem Fachpersonal, Patienten sowie deren Angehörigen und Freunden speziell für den Einsatz nach Operationen und Allgemeinanästhesien entwickelt, um das subjektive Empfinden der Patienten zu erfassen. Der Summenscore des QoR-40-Fragebogens gilt als Parameter für die mittelfristige Wiederherstellung des Patienten. Aus 41 Fragen des Befragungsinstrumentes können neun relevante Einzeldimensionen zusammengefasst werden: „Schmerz – Atmung“, „Autonomie – Wiedererlangung von Funktionen“, „Schlafqualität“, „PONV – Schwindel“, „Kommunikation – Interaktion“, „Kältegefühl“, „Psychisches Befinden“, „Muskuloskeletale- und Weichteilbeschwerden“, „nicht zuordenbar“ (Tabelle 1.4). Der Fragebogen ist hinsichtlich seiner Reliabilität und Validität im Englischen getestet [35], sodass die deutsche Übersetzung des QoR-40 Fragebogens in der geplanten Untersuchung als Hauptzielvariable eingesetzt werden soll.

	1) Traf nicht / nie zu	2) Traf selten / wenig zu	3) Traf gelegentlich zu	4) Traf meistens zu	5) Traf immer zu
1) Ich konnte problemlos durchatmen					
2) Ich habe mich behaglich gefühlt					
3) Ich konnte wieder arbeiten bzw. meinen normalen Aktivitäten nachgehen					
4) Ich konnte wieder schreiben					
5) Ich konnte gut schlafen					
6) Ich konnte mich normal ausdrücken und sprechen					
7) Ich konnte mich waschen, meine Zähne putzen oder mich rasieren					
8) Ich konnte mich um mein Äußeres kümmern					
9) Ich habe mich insgesamt gut gefühlt					
10) Das Essen hat mir wieder geschmeckt					
11) Ich habe mich ausgeruht gefühlt					
12) Ich habe wieder Überblick über die Dinge					
13) Ich konnte mich mit dem Ärzten und Schwestern gut unterhalten					
14) Ich konnte mich mit meiner Familie und meinen Freunden gut unterhalten					
15) Die Ärzte haben mich ausreichend unterstützt					
16) Die Schwestern haben mich ausreichend unterstützt					
17) Meine Familie und meine Freunde haben mich ausreichend unterstützt					
18) Ich konnte Anweisungen und Ratschläge verstehen					
19) Mir war übel					
20) Ich musste erbrechen					
21) Ich musste würgen					
22) Ich hatte oder habe mittelstarke Schmerzen					
23) Ich hatte oder habe starke Schmerzen					
24) Ich war innerlich unruhig					
25) Es hat mich geschüttelt					
26) Ich habe gezittert					
27) Es war mir zu kalt					
28) Ich habe schlecht geträumt					
29) Ich hatte Kopfschmerzen					
30) Ich hatte Muskel- bzw. Gliederschmerzen					
31) Ich hatte Rückenschmerzen					
32) Ich hatte Halsschmerzen oder einen rauhen Hals					
33) Ich hatte einen schmerzenden Mund oder wunde Lippen					
34) Mir war schwindelig					
35) Ich war durcheinander oder verwirrt					
36) Ich hatte Angst					
37) Ich war ärgerlich					
38) Ich fühlte mich niedergeschlagen					
39) Ich habe mich alleine gefühlt					
40) Ich konnte schlecht einschlafen					
41) Ich hatte Probleme beim Wasserlassen					

Abbildung 1.3: QoR-40-Fragebogen [35]. Hohe Punktwerte bei Fragen, die für den Patienten ein positives Befinden erfragen, sind als gut zu werten und Antworten auf Fragen die mit negativen Befinden einhergehen, verhalten sich dagegen umgekehrt. Niedrige Werte bei „negativen Fragen“ sind als gute Ergebnisse zu werten.

Tabelle 1.4: Zusammenfassung der QoR-40 Einzelfragen in übergeordnete Dimensionen

QoR-40 Dimension	Fragenummer
Schmerz – Atmung	1, 22, 23
Autonomie – Wiedererlangung von Funktionen	2 - 4, 6 - 12
Schlafqualität	5, 28, 40
PONV – Schwindel	19 – 21, 34
Kommunikation – Interaktion	13 - 17
Kältegefühl	25 - 27
Psychisches Befinden	24, 35 - 39
Muskuloskeletale- und Weichteilbeschwerden	29-33
Nicht zuordenbar	18, 41

1.6 Zielsetzung

In dieser Untersuchung soll mit dem QoR-40-Fragebogen die Frage geklärt werden, ob sich ein Unterschied zwischen beiden in balancierten Allgemeinanästhesien eingesetzten Inhalationsanästhetika Sevofluran und Desfluran in Bezug auf die Qualität der globalen postoperativen Erholung feststellen lässt (Haupthypothese).

Folgende Nebenhypothesen sollen darüber hinaus erfasst werden:

- 1) Führt eine Desfluran-erhaltene Allgemeinanästhesie im Vergleich zur Verwendung von Sevofluran zu einer besseren Steuerbarkeit der Narkosedauer und damit der Bestimmbarkeit des Narkoseendes?

- 2) Unmittelbare postoperative Vigilanz / kurzfristige Wiederherstellung: Werden bei Verwendung von Desfluran als volatiles Anästhetikum zur Allgemeinanästhesie einfache psychomotorische Fähigkeiten der Patienten schneller erreicht als nach Sevofluran-geführten Anästhesien? An Anlehnung an die internationalen Standards sollen der Zeitpunkt der Extubation, das Nennen des eigenen Namens und das Nennen des Geburtsdatums auf Ansprache als Parameter für die schnelle Wiedererlangung einfacher psychomotorischer Fähigkeiten evaluiert werden.

- 3) Erfüllen Patienten nach Desfluran-unterhaltenen Narkosen im Vergleich zu Sevofluran-gestützten Anästhesien schneller definierte Kriterien, welche die

Identifikation von Patienten ermöglichen, die unmittelbar postinterventionell direkt auf die Normalstation verlegt und nicht mehr zwingend in den Aufwachraum aufgenommen werden müssen bzw. früher vom Aufwachraum auf die Stationen entlassen werden können (Fasttracking-Fähigkeit)? Die Einschätzung der postoperativen Verlegungsfähigkeit wird im Rahmen der Studie strukturiert durch die Erhebungen eines modifizierten Aldrete-Scores durchgeführt.

4) Anhand der erhobenen Daten soll vereinfacht überprüft werden, ob sich im Hinblick auf medizinökonomische Aspekte Unterschiede zwischen der Nutzung von Sevofluran und Desfluran ergeben.

2 Methodik

2.1 Allgemeine Vorbereitung der Studie

Die randomisierte Multicenterstudie zur Erfassung der postoperativen Erholung nach balancierter Allgemeinanästhesie mit Sevofluran bzw. Desfluran wurde von der Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg (Erstvotum) sowie auf Grundlage des Erstvotums durch die zuständigen Ethikkommissionen der teilnehmenden Krankenhäuser im ermäßigten Verfahren genehmigt. Die Studie wurde im Zeitraum von 12/2003 bis 11/2004 an 10 Kliniken in Deutschland durchgeführt. In sämtlichen an der Studie teilnehmenden Kliniken wurden Narkosegeräte der Firma Dräger Medical AG & Co. KGaA, Moislinger Allee 53-55, Lübeck, Deutschland verwendet (Zeus, Primus, Fabius Tiro, Fabius GS, Cicero B, Sulla 808 V). Alle teilnehmenden Krankenhäuser hatten bis zum Studienbeginn ausschließlich mit Sevofluran gearbeitet, praktische Erfahrungen mit Desfluran-erhaltenen Allgemeinanästhesien lagen in keinem der Krankenhäuser vor.

Tabelle 2.1: An der Studie teilnehmende Krankenhäuser

Name	Betten	Versorgungsstufe	Trägerschaft
Elblandkliniken Meißen-Radebeul GmbH & Co. KG	Ca.710	Regelversorgung	Öffentlich
Carl-Thiem-Klinikum Cottbus gGmbH	Ca. 1365	Schwerpunktversorgung	Freigemeinnützig
Vivantes Klinikum im Friedrichshain	Ca. 670	Schwerpunktversorgung	Öffentlich
Carl-von-Basedow-Klinikum Merseburg	Ca.700	Maximalversorgung	Öffentlich
Krankenhaus Freital GmbH	Ca. 390	Regelversorgung	Privat
HELIOS Kliniken Schwerin	Ca. 1400	Maximalversorgung	Privat
Klinikum Südstadt Rostock	Ca. 440	Schwerpunktversorgung	Öffentlich
Südharz-Krankenhaus Nordhausen GmbH	Ca. 800	Maximalversorgung	Freigemeinnützig
Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum Neubrandenburg	Ca.1000	Schwerpunktversorgung	Freigemeinnützig
Vivantes Klinikum Neukölln	Ca. 1050	Maximalversorgung	Öffentlich

2.2 Einschlusskriterien / Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren Patienten zwischen 18 und 80 Jahren, die sich einer elektiven Operationen in Allgemeinanästhesie mit geplanter Operationsdauer > 90 Minuten und geplanter Extubation unmittelbar bei Narkoseende sowie mindestens 24-stündiger Aufenthaltsdauer im Krankenhaus unterzogen. Ausschlusskriterien waren American Society of Anesthesiologists (ASA)-Klassifikationen 4 und 5 (lebensbedrohliche Allgemeinerkrankung bzw. moribunder Patient, der mit oder ohne Operation 24 Stunden voraussichtlich nicht überleben wird), geplante Nachbeatmung, ambulante Operationen, geplante zusätzliche periphere oder neuroaxiale regionale Blockaden (Kombinationsanästhesie), bekannte Unverträglichkeit gegen eines der verwendeten Inhalationsanästhetika, wie z.B. Disposition zur malignen Hyperthermie, sowie Operation aufgrund einer malignen Grunderkrankung.

2.3 Vorbereitung und Randomisierung

Vor der Operation wurde bei allen Patienten nach einer schriftlichen und mündlichen Information über die geplante Untersuchung sowie den Datenschutz eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Randomisierung zu einer der beiden Studiengruppen (Sevofluran oder Desfluran) erfolgte am Morgen der Operation unmittelbar vor oder bei der Narkoseeinleitung mittels eines verschlossenen Umschlags mit der kleinsten noch nicht vergebenen laufenden Nummer. Alle für die Studie verwendeten Dokumente wurden zur Identifizierung ebenfalls ausschließlich mit dieser Nummer versehen, sodass die Zuordnung der Unterlagen zueinander gewährleistet war. Eine Schlüsselliste wurde verschlossen beim örtlichen Leiter der klinischen Studie deponiert (Pseudonymisierung), so dass nur diesem eine Rückverfolgung der Daten möglich war.

2.4 Narkoseführung

Das Narkoseregime sowie die postoperative Therapie sollten nach Möglichkeit nach der in dem jeweiligen Haus üblichen Routine durchgeführt werden. Die Prämedikation konnte entsprechend der lokalen Standards in den einzelnen Kliniken mit Benzodiazepinen durchgeführt werden. Zur Narkoseeinleitung durften alle klinisch gebräuchlichen intravenösen Hypnotika (Propofol, Etomidate, Thiopental oder Metohexital) sowie eine Induktionsdosis eines intravenösen Opioids (Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil oder Remifentanil) verwendet werden. Die Auswahl und

Dosierung der Substanzen richtete sich nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten (Alter, Allgemeinzustand, Vorerkrankungen) und berücksichtigte die lokalen Standards der jeweiligen Kliniken. Nach dem Verlust des Bewusstseins war bei Bedarf die Gabe aller handelsüblichen nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien in üblicher Dosierung erlaubt, die Verwendung des depolarisierenden Muskelrelaxans Succinylcholin war aufgrund einer aktuellen Empfehlung [50] sowie wegen einer bekannten Beeinflussung der Inzidenz von Muskelschmerzen verboten. Die Sicherung der Atemwege konnte entsprechend der lokalen Standards durch die Anlage einer Larynxmaske oder durch eine endotracheale Intubation durchgeführt werden.

Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte randomisiert durch den Zusatz von Sevofluran (Firma Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland) oder Desfluran (Firma Baxter GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) mit jeweils 0,5-2 MAC zum Inspirationsgasgemisch. Für das Inspirationsgasgemisch war eine Zusammensetzung aus Sauerstoff und Luft mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 40% bis 60% vorgegeben, Lachgas durfte nicht verwendet werden. Nach dem Prinzip der balancierten Anästhesie war die Nachinjektion von weiteren Opioiddosen (Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil oder Remifentanyl) jederzeit möglich. Die intravenöse Gabe von langwirksamen Adjuvantien, insbesondere Benzodiazepine (z.B. Diazepam, Lorazepam), zur Narkoseaufrechterhaltung war nicht erlaubt.

Grundsätzlich waren alle weiteren Anästhetika und Adjuvantien im Rahmen der Allgemeinanästhesie erlaubt. Dies galt insbesondere für Medikamente, die zur Behandlung von Notfällen oder anderen akuten und sofort behandlungsbedürftigen Ereignissen eingesetzt werden. Für Substanzen mit sedierenden Effekten waren die in Tabelle 2.2 angegebenen Dosishöchstgrenzen definiert, deren Überschreitung zur Ausschluss aus der per-protocol-Analyse führte.

Tabelle 2.2: Maximaldosierungen für die intraoperative Anwendung von sedierenden Medikamenten

Medikament	Maximaldosierung
intravenöses Midazolam	5 mg
Droperidol	1,25 mg
Haloperidol	2 mg
Dimenhydrinat	62 mg
Triflupromazin	5 mg
Promethazin	25 mg
Clonidin	150 µg

Bei Bedarf konnte am Ende der Operation eine Antagonisierung der neuromuskulären Blockade mit einem Acetylcholinesterase-Inhibitor, gegebenenfalls unter Zusatz von Atropin oder Glycopyrroniumbromid, entsprechend der lokalen Standards erfolgen.

Die Narkosesteuerung gegen Ende der Operation sollte so erfolgen, dass eine zügige Extubation nach Ende der Operation möglich war. Das Ende der Operation (Beendigung aller Nähte, Fertigstellung aller Verbände bzw. Gipsanlage und Entfernen der Abdeckung) war definiert als der Zeitpunkt Null der gesamten Untersuchung, der genaue Zeitpunkt wurde dokumentiert. Die Extubation der Patienten sollte entsprechend der üblichen Kriterien erfolgen, der genaue Zeitpunkt der Extubation wurde erfasst.

2.5 Postoperative Versorgung

Nach Ende der Operation wurden die Patienten wie üblich in den Aufwachraum gebracht und dort nach den jeweiligen hausinternen Standards überwacht. Zur Behandlung von Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, postoperativem Zittern und anderen postoperativen Störungen konnten alle üblichen Medikamente ohne Dosislimitierung nach den jeweiligen hausinternen Richtlinien verwendet werden.

Unmittelbar postoperativ (ab dem Zeitpunkt Null) wurde die Vigilanz des Patienten durch Ansprache strukturiert evaluiert und in einem Fragebogen dokumentiert. Neben dem Zeitpunkt der Extubation wurde als weiterer Parameter für die kurzfristige Wiederherstellung der Zeitpunkt, an dem die Patienten auf Ansprache ihren Namen und das Geburtsdatum nennen konnten, erfasst. Die Dauer von der Extubation bis zum Erreichen des Aufwachraumes wurde ebenfalls dokumentiert.

Während des Aufenthalts im Aufwachraum wurde das Auftreten folgender postoperativer unerwünschter Ereignisse auf einem Fragebogen dokumentiert:

- Unerwartet hoher postoperativer Schmerzmittelbedarf
- Übelkeit / Erbrechen
- Postoperatives Zittern („Shivering“)
- Behandlungsbedürftige Hypertension
- Behandlungsbedürftige Hypotension
- Hypoxämie / O₂-Gabe auch nach Verlegung auf periphere Station notwendig
- Unruhe / Agitation
- Koma / unerwartet lange Aufwachzeit

Für die Dokumentation weiterer postoperativer Störungen bzw. für Kommentare war im Fragebogen ein Freitextfeld enthalten.

Weiterhin wurde der Zeitpunkt erfasst, an dem die Patienten Kriterien erfüllten, die eine Verlegung auf die Normalstation rechtfertigten. Die Entscheidung über die Verlegungsfähigkeit wurde anhand des nach White modifizierten Aldrete-Scores [54] getroffen. Der Zeitpunkt der Verlegung aus dem Aufwachraum auf die periphere Station wurde dokumentiert.

Zur Erfassung der mittelfristigen globalen postoperativen Erholung wurde innerhalb eines Zeitraums von 18-36 Stunden postoperativ eine Patientenbefragung mittels QoR-40-Fragebogen durchgeführt [34]. Der Fragebogen wurde von den Patienten primär selbständig ausgefüllt. Konnten einzelne Fragen nicht selbständig beantwortet werden, wurde Hilfestellung gegeben. Entsprechende Fragen wurden markiert.

Alle Fragebögen wurden inklusive Kopien der zugehörigen Narkoseprotokolle von den teilnehmenden Krankenhäusern per Post zu einer zentralen Sammelstelle nach Marburg versendet. Alle personenbezogenen Daten (z.B. auf den Narkoseprotokollen) wurden vor Versendung unleserlich gemacht, eine Zuordnung war ausschließlich über die angegebene Randomisierungsnummer möglich.

2.6 Statistik

2.6.1 Fallzahlberechnung

Die Fallzahlabeschätzung wurde unter Verwendung des Programms „Power Analysis and Sample Size (PASS)“ der Firma Number Cruncher Statistical Software (NCSS), Kaysville, Utah, USA, durchgeführt und bezog sich auf die Hauptfragestellung nach dem Unterschied zwischen beiden in balancierten Allgemeinanästhesien eingesetzten Inhalationsanästhetika Sevofluran und Desfluran in Bezug auf die Qualität der globalen postoperativen Erholung.

Die Fallzahlberechnung wurde auf der Grundlage von Daten zum QoR-40-Fragebogen durchgeführt [37]. Der QoR-40 Summenscore nach kleineren bis mittelgroßen Eingriffen lag im Mittel bei 170 Punkten. Die Standardabweichung betrug dabei 35. Ein klinisch relevanter Unterschied bei der postoperativen Erholung wird bei einem

Unterschied der QoR-40 Summenscores von 10 angenommen. Unter diesen Annahmen erreicht man bei einem Alpha-Fehler von 1% (nach Bonferoni-Holm Korrektur) mit 2 x 200 Patienten eine Betafehler von unter 7% (t-Test). Damit ist die statistische Power ausreichend hoch, um auch Dropouts sowie die Verwendung von nicht-parametrischen statistischen Tests (Mann-Whitney U-Test) hinnehmen zu können, die im Falle nicht normal-verteilter Daten erforderlich werden kann .

Es sollten insgesamt 400 Patienten untersucht werden. Bei einer Anzahl von 10 teilnehmenden Krankenhäusern ergab sich eine erforderliche Anzahl von 40 Patienten pro Haus.

2.6.2 Statistische Auswertung

Die in den Narkoseprotokollen und Fragebögen enthaltenen Daten wurden in eine Datenbank (Office Access 2003 der Firma Microsoft (Unterschleißheim, Deutschland)) eingegeben, bearbeitet und archiviert. Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm JMP Version 5.1, SAS Institute, Cary, NC, USA. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $<0,05$ angenommen.

2.6.2.1 QoR-40-Summscore

Die Punktwerte der einzelnen Fragen des QoR-40-Fragebogens wurden je nach Zugehörigkeit zu den Einzeldimensionen summiert und zwischen Desfluran- und Sevoflurangruppe verglichen. Aufgrund der verschiedenen Variablen, die Einfluss auf die postoperative Erholung nehmen können, z.B. biometrische Variablen (Geschlecht, Alter), operationsabhängige Variablen (Art und Dauer der Operation), anästhesieabhängige Variablen (Art und Dosierung der verwendeten Anästhetika), wurde eine multifaktorielle Varianzanalyse unter Einschluss intervall- oder verhältnisskalierter Daten (Kovarianzanalyse) durchgeführt.

2.6.2.2 Zeitintervalle bis zum Erreichen der Kriterien für die kurzfristige Wiederherstellung

Die Kriterien „Extubation“, „Nennen von Namen und Geburtsdatum“ sowie „Erreichen von 12 Punkten des modifizierten Aldrete-Scores [54]“ wurden zum einen mit dem Kaplan-Meier Verfahren (Produkt – Zeit Limit) ausgewertet, zum anderen wurde eine statistische Analyse mit dem log-Rank Test durchgeführt.

Entsprechend der unter QoR-40-Summscore genannten multiplen Einflüsse auch auf die Wiederkehr früher kognitiver Funktionen wurde auch mit diesen Daten eine multifaktorielle Analyse unter Einbeziehung aller potentiell relevanten Einflussgrößen durchgeführt (survival analysis regression models).

3 Ergebnisse

Die Studie wurde an 10 Kliniken in Deutschland (2 Krankenhäuser der Regelversorgung, 4 Kliniken mit Schwerpunktversorgung und 4 Häuser der Maximalversorgung, davon 5 Kliniken in öffentlicher Trägerschaft, 2 Häuser in privater Trägerschaft und 3 Häuser in freigemeinnütziger Trägerschaft) durchgeführt. Alle teilnehmenden Krankenhäuser hatten bis zum Studienbeginn ausschließlich mit Sevofluran gearbeitet, praktische Erfahrungen mit Desfluran-erhaltenen Allgemeinanästhesien lagen in keinem der Krankenhäuser vor.

In jeder der teilnehmenden Kliniken war die Untersuchung von 40 Patienten geplant gewesen. Die Daten von acht in verschiedenen Häusern behandelten Patienten wurden nicht in die Auswertung einbezogen, da die Gruppenzugehörigkeit den Unterlagen nicht zu entnehmen war. Das Vivantes Klinikum Neukölln übermittelte 10 Datensätze termingerecht.

Tabelle 3.1: Demographische Daten (Angaben als Mittelwert (Standardabweichung) oder n (Prozent))

	Desfluran n = 176	Sevofluran n = 186	p-Wert
Geschlecht			0,95
Männlich n = 89	n = 42 (23,8%)	n = 47 (25,3%)	
Weiblich n = 271	n = 133 (75,6%)	n = 138 (74,2%)	
Unbekannt n = 2	n = 1 (0,6%)	n = 1 (0,5)	
Alter	53,9 (± 13,6) n = 154	52,6 (± 14,1) n = 163	0,51
BMI	28,0 (± 4,8) n = 174	27,6 (± 5,2) n = 184	0,26
ASA-Klassifikation			0,93
I (n = 70)	n = 32 (18,2%)	n = 38 (20,4%)	
II (n = 207)	n = 100 (56,8%)	n = 107 (57,5%)	
III (n = 30)	n = 14 (8,0%)	n = 16 (8,6%)	
Unbekannt (n = 55)	n = 30 (17,0%)	n = 25 (13,5%)	

Insgesamt wurden die Daten von 362 Patienten in die Auswertung einbezogen. 176 Patienten gehörten der Desflurangruppe an, bei 186 Patienten wurde die Anästhesie mittels Sevofluran aufrechterhalten. Die Populationsdaten (Geschlecht, Alter, Body Mass Index (BMI) und ASA-Klassifikation) waren in beiden Gruppen vergleichbar, ebenso die Operations- und Narkosemerkmale (inklusive Verwendung von länger wirksamen Medikamenten mit einem möglicherweise sedierenden Einfluss). Die Auswertungen ergaben keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 3.1 und 3.2).

3.1 Kurzfristige postoperative Erholung

3.1.1 Steuerbarkeit der Beendigung der Narkose

Die Dauer zwischen dem Ende der Operation und der Extubation war in den beiden Gruppen signifikant ($p < 0,01$) unterschiedlich.

In der Desflurangruppe war die Zeitdifferenz im Mittel 2 Minuten kürzer als in der Sevoflurangruppe (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.2: Operations- und Narkosemerkmale, Angaben als Mittelwert (Standardabweichung)

	Desfluran n = 176	Sevofluran n = 186	p-Wert
Operationsdauer (min)	105,9 (\pm 52,9) n = 176	98,3 (\pm 48,7) n = 186	0,07
Narkosedauer (min)	138,3 (\pm 55,9) n = 175	130,4 (\pm 50,8) n = 185	0,12
Midazolam (mg)	8,5 (\pm 2,9) n = 127	8,6 (\pm 3,0) n = 127	0,92
Dikaliumchlorazepat (mg)	42,4 (\pm 24,7) n = 76	42,6 (\pm 23,3) n = 85	0,78
Fentanyl (mg)	0,37 (\pm 0,19) n = 53	0,4 (\pm 0,24) n = 54	0,94
Sufentanil (μg)	35,7 (\pm 21,1) n = 71	33,4 (\pm 17,4) n = 80	0,99

3.1.2 Unmittelbar postoperative Vigilanz

Während der Zeitpunkt der Extubation zwischen beiden Gruppen signifikant unterschiedlich war (siehe 3.2.1), zeigte sich weder im Zeitintervall zwischen Extubation und Nennen des eigenen Namens noch bis zum Nennen des Geburtsdatums ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabelle 3.3). Auch die Dauer von der Extubation bis zum Erreichen des Aufwachraumes unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht. Rechnet man den im Vergleich zur Sevoflurangruppe früheren Extubationszeitpunkt in der Desflurangruppe jedoch mit ein, so zeigt sich, dass das

Zeitintervall zwischen *Operationsende* und den Parametern der kurzfristigen Wiederherstellung (Nennen des eigenen Namens und Geburtsdatums sowie Erreichen des Aufwachraums) in der Desflurangruppe signifikant verkürzt ist (Tabelle 3.3).

3.1.3 Fasttracking-Fähigkeit

Bei der Untersuchung der Verlegungsfähigkeit der Patienten aus dem Aufwachraum auf die periphere Station mittels modifiziertem Aldrete-Score zeigte sich weder ohne noch mit Einbezug des Zeitintervalls zwischen Operationsende und Extubation ein signifikanter Unterschied zwischen der Desfluran- und Sevoflurangruppe (Tabelle 3.3). Die Aufenthaltsdauer im Aufwachraum unterschied sich bei den Patienten beider Gruppen nicht (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Überblick über die Daten der kurzfristigen postoperativen Erholung, Angaben als Mittelwert (Standardabweichung)

	Desfluran n = 176	Sevofluran n = 186	p-Wert
Dauer Operationsende bis Extubation (min)	6,2 (±6,8) n = 176	8,2 (±9,7) n = 185	< 0,01*
Dauer Extubation bis Erreichen Aufwachraum (min)	7,7 (±4,9) n = 173	8,5 (±6,7) n = 181	0,19
Dauer Operationsende bis Erreichen Aufwachraum (min)	13,7 (±7,8) n = 176	16,6 (±11,5) n = 181	< 0,01*
Dauer Extubation bis Nennen eigenen Namens (min)	4,9 (±7,3) n = 172	5,7 (±7,9) n = 177	0,2
Dauer Operationsende bis Nennen eigenen Names (min)	10,9 (±9,6) n = 176	13,5 (±12,3) n = 184	< 0,01*
Dauer Extubation bis Nennen eigenes Geburtsdatum (min)	5,5 (±7,3) n = 172	6,5 (±8,4) n = 177	0,2
Dauer Operationsende bis Nennen eigenes Geburtsdatum (min)	11,5 (±9,7) n = 176	14,3 (±12,4) n = 184	< 0,01*
Dauer Extubation bis Erreichen 12 Punkte modifizierter Aldrete-Score [46] (min)	69,8 (±75,7) n = 169	86,8 (±96,4) n = 172	0,3
Dauer Operationsende bis Erreichen 12 Punkte modifizierter Aldrete-Score [46] (min)	76,1 (±75,6) n = 169	95,1 (±96,1) n = 172	0,15
Aufenthaltsdauer Aufwachraum (min)	140 (±92) n = 166	146 (±125) n = 169	0,68

3.2 Globale postoperative Erholung

Von drei Patienten (zwei aus der Sevoflurangruppe sowie einer aus der

Desflurangruppe) liegt kein QoR-40-Fragebogen vor. Bei der Auswertung der nicht beantworteten Fragen des QoR-40-Fragebogens wurden diese Patienten nicht berücksichtigt.

Die Anzahl der nicht beantworteten Fragen waren bis auf die folgenden Ausnahmen in beiden Gruppen vergleichbar. Frage 4 („Ich konnte wieder schreiben“, zugehörig der Dimension „Autonomie – Wiedererlangung von Funktionen“) wurde von 94% der Patienten aus der Sevoflurangruppe beantwortet, in der Desflurangruppe war die Rate mit 98,3% signifikant höher (p 0,03). Die Aussagen „Die Ärzte haben mich ausreichend unterstützt“ (zugehörig zur Dimension „Kommunikation – Interaktion“) und „Ich fühlte mich niedergeschlagen“ (zugehörig zur Dimension „Psychisches Befinden“) wurde von allen Patienten der Desflurangruppe beurteilt, während in der Sevoflurangruppe mit 2,1% bzw. 1,6% fehlenden Angaben signifikant (p 0,02 bzw. 0,04) weniger Beurteilungen für diese Aussage vorliegen. Die Frage nach einem schmerzenden Mund oder wunden Lippen (zugehörig zur Dimension „Muskuloskeletale- und Weichteilbeschwerden“) wurde dagegen von allen Patienten der Sevoflurangruppe beantwortet, während in der Desflurangruppe signifikant (p 0,03) mehr Patienten (1,7%) nicht antworteten.

Die Anzahl der Fragen, welche von den Patienten nur mit Hilfestellung beantwortet werden konnten, war in beiden Gruppen vergleichbar.

Bei keiner der einzelnen Fragen des QoR-40-Fragebogens zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Sevofluran- und Desflurangruppe (Tabelle 3.4). Weder bei den Summscores der Einzeldimensionen noch bei dem Gesamt-QoR-40-Summscore konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Qualität der globalen postoperativen Erholung festgestellt werden (Tabelle 3.5).

Tabelle 3.4: Punktwerte der Einzelfragen des QoR-40-Fragebogens, Angaben als Mittelwert (Standardabweichung)

	Desfluran n = 176	Sevofluran n = 186	p-Wert
Ich konnte problemlos durchatmen	4,7 ($\pm 0,7$) n = 174	4,8 ($\pm 0,6$) n = 184	0,45
Ich habe mich behaglich gefühlt	3,7 ($\pm 1,2$) n = 174	3,8 ($\pm 1,2$) n = 183	0,37
Ich konnte wieder arbeiten bzw. meinen normalen Aktivitäten nachgehen	2,6 ($\pm 1,6$) n = 157	2,7 ($\pm 1,6$) n = 165	0,51
Ich konnte wieder schreiben	4,3 ($\pm 1,3$) n = 172	4,2 ($\pm 1,3$) n = 173	0,57
Ich konnte gut schlafen	3,7 ($\pm 1,3$) n = 173	3,6 ($\pm 1,4$) n = 184	0,87
Ich konnte mich normal ausdrücken und sprechen	4,6 ($\pm 0,8$) n = 174	4,6 ($\pm 0,8$) n = 184	0,73
Ich konnte mich waschen, meine Zähne putzen oder mich rasieren	4,3 ($\pm 1,2$) n = 172	4,3 ($\pm 1,2$) n = 183	0,76
Ich konnte mich um mein Äußeres kümmern	4,1 ($\pm 1,3$) n = 172	4,2 ($\pm 1,2$) n = 183	0,79
Ich habe mich insgesamt gut gefühlt	3,8 ($\pm 1,2$) n = 174	4,0 ($\pm 1,1$) n = 184	0,31
Das Essen hat mir wieder geschmeckt	3,7 ($\pm 1,4$) n = 170	3,8 ($\pm 1,4$) n = 181	0,50
Ich habe mich ausgeruht gefühlt	3,7 ($\pm 1,3$) n = 174	3,8 ($\pm 1,3$) n = 182	0,65
Ich habe wieder Überblick über die Dinge	4,6 ($\pm 0,9$) n = 174	4,7 ($\pm 0,7$) n = 183	0,36
Ich konnte mich mit dem Ärzten und Schwestern gut unterhalten	4,7 ($\pm 0,7$) n = 175	4,8 ($\pm 0,6$) n = 184	0,13
Ich konnte mich mit meiner Familie und meinen Freunden gut unterhalten	4,6 ($\pm 0,8$) n = 171	4,6 ($\pm 0,9$) n = 183	0,97
Die Ärzte haben mich ausreichend unterstützt	4,8 ($\pm 0,6$) n = 175	4,8 ($\pm 0,5$) n = 180	0,19
Die Schwestern haben mich ausreichend unterstützt	4,9 ($\pm 0,4$) n = 175	4,9 ($\pm 0,3$) n = 184	0,86
Meine Familie und meine Freunde haben mich ausreichend unterstützt	4,8 ($\pm 0,7$) n = 170	4,9 ($\pm 0,5$) n = 180	0,27
Ich konnte Anweisungen und Ratschläge verstehen	4,6 ($\pm 0,9$) n = 174	4,7 ($\pm 0,8$) n = 182	0,48
Mir war übel	2,1 ($\pm 1,3$) n = 175	2,1 ($\pm 1,4$) n = 184	0,94
Ich musste erbrechen	1,7 ($\pm 1,3$) n = 174	1,8 ($\pm 1,3$) n = 184	0,47
Ich musste würgen	1,7 ($\pm 2,2$) n = 174	1,9 ($\pm 1,3$) n = 184	0,2
Ich hatte oder habe mittelstarke Schmerzen	2,9 ($\pm 1,2$) n = 170	2,8 ($\pm 1,2$) n = 181	0,96

Ich hatte oder habe starke Schmerzen	1,8 (\pm 1,1) n = 171	1,8 (\pm 1,1) n = 177	0,41
Ich war innerlich unruhig	1,8 (\pm 1,2) n = 175	1,9 (\pm 1,3) n = 184	0,71
Es hat mich geschüttelt	1,3 (\pm 0,9) n = 174	1,4 (\pm 1,0) n = 182	0,27
Ich habe gezittert	1,4 (\pm 1,0) n = 174	1,5 (\pm 1,0) n = 183	0,58
Es war mir zu kalt	1,3 (\pm 0,8) n = 175	1,5 (\pm 1,1) n = 183	0,36
Ich habe schlecht geträumt	1,2 (\pm 0,6) n = 174	1,3 (\pm 0,8) n = 182	0,39
Ich hatte Kopfschmerzen	1,9 (\pm 1,3) n = 170	1,9 (\pm 1,2) n = 183	0,28
Ich hatte Muskel- bzw. Gliederschmerzen	1,8 (\pm 1,2) n = 175	1,7 (\pm 1,2) n = 184	0,29
Ich hatte Rückenschmerzen	2,1 (\pm 1,4) n = 174	2,1 (\pm 1,3) n = 184	0,88
Ich hatte Halsschmerzen oder einen rauhen Hals	2,6 (\pm 1,4) n = 174	2,5 (\pm 1,5) n = 184	0,62
Ich hatte einen schmerzenden Mund oder wunde Lippen	1,3 (\pm 0,9) n = 172	1,4 (\pm 0,9) n = 184	0,83
Mir war schwindelig	1,9 (\pm 1,2) n = 175	1,9 (\pm 1,2) n = 184	1,0
Ich war durcheinander oder verwirrt	1,2 (\pm 0,6) n = 174	1,2 (\pm 0,6) n = 183	0,71
Ich hatte Angst	1,4 (\pm 0,9) n = 174	1,4 (\pm 1,0) n = 184	0,72
Ich war ärgerlich	1,2 (\pm 0,7) n = 175	1,2 (\pm 0,6) n = 184	0,73
Ich fühlte mich niedergeschlagen	1,7 (\pm 1,1) n = 175	1,5 (\pm 1,0) n = 181	0,22
Ich habe mich alleine gefühlt	1,1 (\pm 0,5) n = 175	1,2 (\pm 0,6) n = 183	0,65
Ich konnte schlecht einschlafen	2,1 (\pm 1,4) n = 174	2,0 (\pm 1,4) n = 183	0,60
Ich hatte Probleme beim Wasserlassen	1,4 (\pm 1,0) n = 164	1,4 (\pm 0,9) n = 174	0,29

Tabelle 3.5: Summenscores der Einzeldimensionen sowie Gesamtscore des QoR-40-Fragebogens, Angaben als Mittelwert (Standardabweichung)

QoR-40 Dimensionen	Desfluran n = 176	Sevofluran n = 186	p-Wert
Schmerz - Atmung	9,4 ($\pm 2,1$) n = 165	9,4 ($\pm 2,0$) n = 132	0,99
Autonomie - Wiedererlangung von Funktionen	39,0 ($\pm 8,8$) n = 149	39,8 ($\pm 8,0$) n = 155	0,54
Schlafqualität	27,3 ($\pm 2,1$) n = 171	23,3 ($\pm 3,5$) n = 181	0,71
PONV - Schwindel	7,4 ($\pm 4,1$) n = 173	7,7 ($\pm 4,4$) n = 184	0,64
Kommunikation - Interaktion	23,8 ($\pm 2,3$) n = 169	24,1 ($\pm 1,9$) n = 175	0,17
Kältegefühl	4,0 ($\pm 2,4$) n = 173	4,3 ($\pm 2,9$) n = 180	0,47
Psychisches Befinden	8,3 ($\pm 3,2$) n = 173	8,2 ($\pm 3,5$) n = 179	0,59
Muskuloskeletale- und Weichteilbeschwerden	9,6 ($\pm 3,9$) n = 165	9,6 ($\pm 4,1$) n = 183	0,87
Nicht zuordenbar	4,6 ($\pm 0,9$) n = 174	4,7 ($\pm 0,8$) n = 182	0,48
QoR-40-Gesamtscore	47,7 ($\pm 15,9$) n = 127	48,6 ($\pm 15,2$) n = 132	0,73

4 Diskussion

4.1 Problematik

Die Qualitätssicherung hat in den letzten Jahren einen wachsenden Stellenwert im Gesundheitswesen eingenommen. Die Ergebnisqualität zeigt, inwieweit eine durchgeführte Maßnahme den Vorstellungen der Patienten entspricht und stellt letztendlich die entscheidende Dimension der Qualitätssicherung dar. Feedback-Mechanismen als Indikator für die Ergebnisqualität sind notwendig.

Die Ansprüche an die zur Anästhesie verwendeten Medikamente haben sich durch steigende Zahlen ambulanter Operationen sowie die vermehrte Anwendung des Fast-track Prinzips verändert. Die Frage nach dem postoperativen Befinden der Patienten und der Zeitspanne, die bis zum Erreichen einer guten Rekonvaleszenz benötigt wird, rückt nicht zuletzt aus betriebswirtschaftlichen Gründen zunehmend in den Vordergrund.

Da die zur Anästhesieführung verwendeten Medikamente einen wesentlichen Einfluss auf die Geschwindigkeit sowie die Qualität der postinterventionellen globalen Erholung haben, sollen auch zur Aufrechterhaltung der Hypnose gut steuerbare und möglichst kurzwirksame Anästhetika eingesetzt werden, u.a. um eine Verkürzung der Transitzeiten, also der Aufwach-, Wechsel- und Überwachungszeiten realisieren zu können.

Durch den niedrigeren BGVK von Desfluran im Vergleich zu Sevofluran flutet Desfluran nach Beendigung der Zufuhr schneller ab. Auch die Kontext-sensitive Halbwertszeit ist bei Desfluran etwas kürzer als bei Sevofluran [3]. Daher sollten Patienten bei Desfluran-gestützter Anästhesie schneller aufwachen als bei Anästhesien durch Sevofluran und auch die Anästhesiedauer und Konzentration des Anästhetikums (z.B. tiefe versus flache Narkose) sollten das Aufwachen mit Desfluran im Vergleich zu Sevofluran weniger beeinflussen. Dies lässt vermuten, dass mit Desfluran die Fast-track Kriterien am ehesten erfüllt werden können.

In den bisherigen Studien zur Qualität der postoperativen Erholung nach Einsatz von Sevofluran und Desfluran wurden immer nur Teilaspekte der postoperativen Erholung, wie z.B. Geschwindigkeit der Rückkehr der kognitiven Funktion, untersucht. Die Frage

nach der Qualität der *globalen* postoperativen Erholung nach Narkosen in Abhängigkeit von Desfluran- oder Sevofluran- aufrechterhaltenen Anästhesien als Hauptzielkriterium ist bisher noch nicht mittels geeigneter und validierter Fragebögen untersucht worden.

4.2 Darstellung der Studie

In dieser Untersuchung soll mit dem eigens für die Erfassung der globalen postoperativen Erholung entworfenen und validierten QoR-40-Fragebogen [35] die Frage geklärt werden, ob sich ein Unterschied zwischen beiden in balancierten Allgemeinanästhesien eingesetzten Inhalationsanästhetika Sevofluran und Desfluran in Bezug auf die Qualität der globalen postoperativen Erholung feststellen lässt. Darüber hinaus soll mittels strukturierter Befragung geprüft werden, ob eine Desfluran-erhaltene Allgemeinanästhesie im Vergleich zur Verwendung von Sevofluran zu einer besseren Steuerbarkeit der Narkosedauer führt und die Patienten einfache psychomotorische Fähigkeiten (unmittelbare postoperative Vigilanz / kurzfristige Wiederherstellung) schneller erreichen. Weiterhin soll durch die Erhebungen eines modifizierten Aldrete-Scores [46] überprüft werden, ob Patienten nach Desfluran-unterhaltenen Narkosen im Vergleich zu Sevofluran-gestützten Anästhesien schneller definierte Kriterien, welche die Identifikation von Patienten ermöglichen, die unmittelbar postinterventionell direkt auf die Normalstation verlegt und nicht mehr zwingend in den Aufwachraum aufgenommen werden müssen (Fasttracking-Fähigkeit), erreichen. Zusammenfassend soll die Nutzung von Sevofluran und Desfluran unter medizinökonomischen Aspekten bewertet werden.

4.3 Einflussfaktoren auf das Studienergebnis

Die Ergebnisse der Studie können neben der unterschiedlichen Anästhesieführung mittels Sevofluran oder Desfluran ebenfalls durch weitere Störeffekte in einer nicht unerheblichen Art und Weise beeinflusst werden. Auf diese Einflussfaktoren soll nachfolgend ausführlicher eingegangen werden.

Als größter Störfaktor muss genannt werden, dass das Narkoseregime sowie die postoperative Versorgung mit Ausnahme einzelner Beschränkungen nicht standardisiert waren, sondern nach Möglichkeit nach der in dem jeweiligen Haus üblichen Routine durchgeführt werden sollten.

Die subjektive Beurteilung der postoperativen globalen Erholung mittels QoR-40-

Fragebogen am ersten postoperativen Tag als Hauptzielkriterium wird nicht ausschließlich durch das während der Narkose verwendete Anästhetikum, sondern durch zahlreiche und nur bedingt kontrollierbare Effekte beeinflusst. Allerdings sollten auf Grund der randomisierten Gruppenzuteilung keine grundlegenden Unterschiede im postoperativen Management aufgetreten sein. Verdeutlicht wird dies dadurch, dass sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in allen anderen relevanten Daten mit möglichem Einfluss auf das Ergebnis wie Patientendemographie, Prämedikation sowie Narkose- und Operationsmerkmale zeigten.

Da in keinem der an der Studie teilnehmenden Krankenhäuser bis zum Zeitpunkt des Studienbeginns praktische Erfahrungen mit der Verwendung von Desfluran zur Narkoseaufrechterhaltung vorlagen, sind die Ergebnisse dieser Studie nicht als repräsentativ zu betrachten. Es muss davon ausgegangen werden, dass durch die Kenntnisse der Anästhesisten mit Sevofluran die postoperativen Erholungszeiten zu Gunsten dieses volatilen Anästhetikums ausfallen.

4.4 Bewertung der Studienergebnisse

4.4.1 Kurzfristige postoperative Erholung

4.4.1.1 Steuerbarkeit der Beendigung der Narkose

Wie bereits aufgrund der Eigenschaften von Desfluran sowie den Ergebnissen einiger Studien [21, 31, 8] erwartet, wachten die Patienten nach mit Desfluran aufrechterhaltenen Anästhesien signifikant zügiger auf, als Patienten, die eine Anästhesie mit Sevofluran erhalten hatten und konnten schneller extubiert werden. Der zeitliche Vorteil in der Desflurangruppe betrug 2 Minuten. Der klinische Nutzen dieser kurzen Zeit ist als nicht relevant zu bewerten, unter Berücksichtigung der ad hoc-Einführung von Desfluran in den an der Studie teilnehmenden Krankenhäusern ist dieser zeitliche Vorteil jedoch auffällig und weist auf eine bessere Steuerbarkeit der Narkose mit Desfluran hin. Es ist davon auszugehen, dass dieser Zeitgewinn bei entsprechender Erfahrung im Umgang mit Desfluran deutlich ausbaufähig ist.

4.4.1.2 Unmittelbar postoperative Vigilanz und Fasttracking-Fähigkeit

Der Vorteil, der sich durch die bessere Steuerbarkeit von Desfluran-erhaltenen Anästhesien im Vergleich zu Anästhesien mit Sevofluran zum Zeitpunkt der Extubation ergibt, ist mit zunehmender Dauer der postoperativen Phase immer weniger ersichtlich.

Bereits bei der unmittelbar postoperativen Vigilanz ist ein Vorteil für Desfluran im Vergleich zu Sevofluran nur noch nachweisbar, wenn der zeitliche Vorteil der frühen Extubation eingerechnet wird. Betrachtet man isoliert den Zeitraum von Extubation bis zur Wiederkehr einfacher psychomotorischer Fähigkeiten sind Sevofluran und Desfluran bereits als gleichwertig zu betrachten. Patienten der Desflurangruppe erreichten 15 Minuten früher 12 Punkte im modifizierten Aldrete-Score [54] als Patienten der Sevoflurangruppe – die Fasttracking-Fähigkeit war ungefähr 1-1,5 Stunden nach Operations- bzw. Narkoseende und somit zeitlich deutlich nach den Zeiträumen für die Wiedererlangung einfacher psychomotorischer Fähigkeiten erreicht-, diese Zeitdifferenz besitzt jedoch keine statistische Signifikanz. Dies gilt sowohl für die Erhebung zur Fasttracking-Fähigkeit unter Einbeziehung des Extubationsvorteils als auch ohne. Desfluran besitzt dementsprechend im Vergleich zu Sevofluran keinen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich unmittelbar postoperativer Vigilanz. Dies spricht dafür, dass die Erholung ab einem frühen Stadium der Wiedererlangung von Vigilanz bei beiden Anästhetika vergleichbar schnell verläuft bzw. die zur Verfügung stehenden Mitteln nicht ausreichend genau messen, um die Unterschiede diskriminieren zu können. Allerdings wären solch geringe Unterschiede klinisch als nicht relevant anzusehen. Die Hoffnungen, dass sich durch die Verwendung von Desfluran im Vergleich zu Sevofluran in Hinsicht auf die postoperative Phase Vorteile wie ein bewussteres Erleben dieser Zeit oder eine kürzere Verweildauer im Aufwachraum mit konsekutiver frühzeitiger Verlegung auf die periphere Station erreicht werden können, wurden nicht erfüllt. Unklar ist, inwieweit die ungenügende Erfahrung der Anästhesisten mit Desflurananästhesien dieses Ergebnis beeinflussen und ob sich das Ergebnis bei optimaler Ausnutzung der Potentiale von Desfluran anders darstellen würde.

4.4.2 Globale postoperative Erholung

Die Qualität der globalen postoperativen Erholung, die in der Regel am ersten postoperativen Tag mittels QoR-40-Fragebogen [35] gemessen wurde, zeigte weder in den Einzelfragen, noch in den zur besseren Vergleichbarkeit zusammengefassten Einzeldimensionen oder im Gesamtsummenscore einen Unterschied zwischen beiden Gruppen. Unter Beachtung der oben dargestellten Ergebnisse zur kurzfristigen Wiederherstellung, nach denen bereits die unmittelbar postoperative Vigilanz keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte, überrascht dieses

Ergebnis nicht. Die Mehrheit der Patienten hat für die Phase unmittelbar nach Narkoseende und damit für den einzigen Zeitraum, in dem signifikante zeitliche Unterschiede zwischen beiden volatilen Anästhetika nachweisbar waren, eine mehr oder weniger ausgeprägte Amnesie. Da nach obigen Ergebnissen die Wiederkehr der Vigilanz bereits ab einem frühen postoperativen Stadium, für welches häufig die Amnesie noch besteht, bei beiden Gruppen vergleichbar verläuft, ist auch bei der globalen postoperativen Erholung nicht mit anästhesiologisch bedingten Gruppenunterschieden zu rechnen. Vor Studienbeginn war eine frühzeitigere Verlegung der Patienten der Desflurangruppe vom Aufwachraum auf die periphere Station und damit in eine gewohnte Umgebung mit meist besserem Komfort erwartet worden. Insbesondere durch diese Maßnahme sollte die postoperative Zufriedenheit der Patienten verbessert werden. Dementsprechend haben die unter 4.4.1.2 diskutierten (unerwarteten) Ergebnisse einen entscheidenden Einfluss auf die globale postoperative Erholung. Es ist unklar, inwieweit die fehlende Erfahrung im Umgang mit Desfluran das Ergebnis zur globalen postoperativen Erholung beeinflusst.

4.5 Medizinökonomische Aspekte

Operationssäle wie auch postoperative anästhesiologische Aufwachstationen sind in einem nicht unerheblichen Anteil an den anfallenden Kosten einer Anästhesieabteilung beteiligt [52]. Durch eine regelmäßige Verkürzung der Anästhesiezeit ist in Hinblick auf die Jahreskosten ein enormes Einsparpotential zu verzeichnen. Neben Einsparung von Personalkosten kann infolge der besseren Steuerbarkeit der Anästhesie mit einer möglichen Beschleunigung der Wechselzeiten die Nutzung bestehender Operationsbereich-Kapazitäten optimiert werden. Dies bedeutet, dass durch die Einsparung von Anästhesiezeiten zusätzlich Operationen durchgeführt werden können bzw. Operationen nicht außerhalb des Tagesprogramms laufen oder weitergeführt werden müssen.

Tabelle 4.1: Personalkosten Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums Marburg, Berechnung nach dem Tarif West für Universitätsklinika und Angaben der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums Marburg, Jahr 2002

Anästhesist	2,03 € / Minute
Anästhesiepflege	0,90 € / Minute
Personalkosten gesamt	2,93 € / Minute

Anhand der Tarife der Universitätsklinik aus dem Jahr 2002 wurde eine Berechnung der Personalkosten für das ärztliche und pflegerische Anästhesiepersonal pro Minute durchgeführt (Tabelle 4.1). Die Kosten bei Durchführung einer Desflurananästhesie sind im Vergleich zu einer Sevofluran- aufrechterhaltenen Anästhesie geringfügig höher (Desfluran 7.8 Dollar vs. Sevofluran 7.16 Dollar pro Patient und Narkose bei einer vergleichbaren Operationszeit [5]). Anhand dieser Kosten lässt sich im vorliegenden Fall die Kostenersparnis für eine Verkürzung der Ausleitungszeit vereinfacht berechnen. Bei einer Zeitersparnis in der Ausleitungszeit von klinisch zunächst nicht als relevant zu erscheinenden 2 Minuten kann in der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums Marburg eine Kostenersparnis von 52.200 € erreicht werden (Tabelle 4.2). Da die Zeit bis zur Beendigung der Narkose bei entsprechender Erfahrung der Anästhesisten mit Desfluran als volatiles Anästhetikum zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie im Vergleich zu den Bedingungen der vorliegenden Studie voraussichtlich weiter gesteigert werden kann, ergibt sich weiteres Einsparpotential.

Es ist davon auszugehen, dass die Qualität der globalen postoperativen Erholung die Entscheidung von Patienten bei der Auswahl eines Krankenhauses beeinflusst. Die Hoffnungen, durch eine Desfluran- aufrechterhaltene Anästhesie im Vergleich zu einer Allgemeinanästhesie mit Sevofluran als volatiles Anästhetikum die Verweildauer der Patienten in den Aufwächerräumen und auf Intensivstationen verkürzen und dadurch die Attraktivität eines Klinikums für die Patienten steigern oder weitere finanzielle Einsparungen bewirken zu können, wurden in der vorliegenden Studie nicht erfüllt. Es sind weitere Studien mit in der Verwendung von Sevofluran und Desfluran erfahrenen Anästhesisten notwendig, um die interindividuelle Variabilität der Erholungszeiten in Abhängigkeit von Desfluran- und Sevofluran- aufrechterhaltenen Anästhesien zu untersuchen.

Tabelle 4.2: Vereinfachte Berechnung der anästhesiologischen Kostenersparnis für das Universitätsklinikum Marburg nach den Daten der vorliegenden Studie, # Daten nach Angaben der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums Marburg, * mittlerer Dollarkurs Mitte 2002 1:1

Personalkosten gesamt (siehe Tabelle 4.1)	2,93 € / Minute
Einsparung Personalkosten bei Verkürzung der Ausleitungszeit um 2 Minuten	5,86 €
Einsparung Personalkosten bei Verkürzung der Ausleitungszeit um 2 Minuten bei 10.000 Allgemeinanästhesien mit volatilen Anästhetika [#]	58.600 €
Narkosekostensteigerung durch Anästhesieführung mit Desfluran anstatt Sevofluran [5] pro Narkose	0,64 \$ = 0,64 €*
Narkosekostensteigerung durch Anästhesieführung mit Desfluran anstatt Sevofluran [5] bei 10.000 Allgemeinanästhesien mit volatilen Anästhetika	6.400 €
Einsparung Personalkosten – Narkosekostensteigerung = Kostenersparnis	58.600 € - 6.400 € = 52.200 €

Die Kombination aus einer optimierten Operationsplanung mit Selektion von Patienten, die vorrangig für eine Fast-track-Anästhesie in Frage kommen, solchen, die ambulant operiert werden sollen und denen, die z.B. auf Grund der Begleitmedikationen oder Vorerkrankungen stationär aufgenommen werden müssen, mit einem gut steuerbaren Anästhetikum kann dazu führen, dass Zeit-, Personal- und Bettenressourcen optimal genutzt werden.

4.6 Fazit

Trotz der ad hoc Einführung von Desfluran führte dieses volatile Anästhetikum im Vergleich zum bekannten Sevofluran zu einer besseren Steuerbarkeit der Narkose mit einer schnelleren Ausleitungsphase. Auch wenn 2 Minuten Zeitvorteil zu Gunsten von Desfluran auf den ersten Blick klinisch nicht relevant erscheinen, führt dies betriebswirtschaftlich gesehen doch zu einer erheblichen anästhesiologischen Kostenreduktion. Aber bereits in der frühen und konsekutiv auch in der späteren

postoperativen Phase samt globaler postoperativer Erholung waren zwischen den Gruppen keine Unterschiede nachweisbar.

Es bleibt zu klären, ob durch vermehrten und routinierten Einsatz von Desfluran mit deutlich besser vorhersehbaren Schwankungen der Aufwachzeiten die postoperative Erholung beschleunigt und die vom Patienten subjektiv empfundene Lebensqualität in dieser Phase erzielt werden kann.

Weitere Studien sind notwendig, um verschiedene postoperative Erholungszeiten und die globale postoperative Erholung bei Allgemeinanästhesien mit Desfluran und Sevofluran abschließend beurteilen zu können. Die Allgemeinanästhesien sollten dabei von Anästhesisten durchgeführt werden, die mit diesen beiden volatilen Anästhetika bereits in der Vergangenheit ausgiebige Erfahrungen gesammelt haben.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung ging es um den Vergleich zweier Inhalationsanästhetika (Desfluran und Sevofluran) in Hinblick auf mögliche Unterschiede in der Qualität der *globalen postoperativen Erholung* nach balancierten Allgemeinanästhesien.

Da beide Substanzen häufig eingesetzt werden, existieren bereits Daten zur Qualität der postoperativen Erholung. Diese Daten beziehen sich jedoch nur auf bestimmte Teilaspekte der postoperativen Erholung und sind nicht geeignet, um die globale postoperative Erholung umfassend zu beurteilen. Daher wurde in dieser Studie erstmals eine umfassende Erhebung aller relevanten Teilaspekte der postoperativen Erholung unter Zuhilfenahme des „Quality of Recovery“-Score (QoR-40-Fragebogen) durchgeführt. Darüber hinaus wurde in der Studie die Steuerbarkeit der Narkose anhand einfacher psychomotorischer Fähigkeiten beurteilt, die unmittelbar postoperative getestet wurden. Ergänzt wurde die Untersuchung zur globalen Erholung durch den Einsatz des modifizierten Aldrete-Scores, der unmittelbar postinterventionell die Verlegbarkeit der Patienten auf die Normalstation (Fasttracking-Fähigkeit) prüft.

Die Studie wurde im Zeitraum von Dezember 2003 bis November 2004 an 10 Kliniken in Deutschland durchgeführt. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 360 Patienten untersucht, die in die Teilnahme an der Studie einwilligten. Diese Patienten unterzogen sich in einer der teilnehmenden Kliniken einer elektiven Operation, die mit einem Inhalationsanästhetikum geführt wurde. Die Patienten wurden vor Beginn der Operation randomisiert in Bezug auf die verwendeten Inhalationsanästhetika (Desfluran / Sevofluran).

Bezüglich der erhobenen demographischen Parameter (Alter und Geschlecht) bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Unmittelbar nach der Operation wurden die psychomotorischen Fähigkeiten der Patienten beurteilt und der modifizierte Aldrete-Score erhoben. Hierbei zeigte sich, dass ausgehend vom Zeitpunkt der Extubation, keine Unterschiede zwischen den Gruppen in der Testung der psychomotorischen Fähigkeiten oder im modifizierten Aldrete-Score bestanden.

Im Anschluß an die Operation wurde den Patienten der QoR-40-Fragebogen vorgelegt und von diesen eigenhändig ausgefüllt. Es zeigte sich, dass in Bezug auf die mittels QoR-40-Fragebogens erfaßte Erholung der Patienten kein signifikanter (minimales $p > 0,13$) Unterschied zwischen den beiden Inhalationsanästhetika Sevofluran und Desfluran bestand, so dass davon ausgegangen werden kann, dass kein Unterschied

zwischen den beiden Substanzen in Hinblick auf die globale postoperative Erholung besteht. Lediglich in der Zeit des postoperativen Erwachens konnte ein signifikanter ($p < 0,01$) Vorteil von 2 Minuten (bezogen auf die Differenz der Mittelwerte) für Desfluran gefunden werden. Dieser schlägt sich möglicherweise in einer deutlichen Kostenersparnis nieder, die insbesondere für Häuser der Maximalversorgung mit hohem Operationsaufkommen eine Relevanz haben kann.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

- 1 Aldrete, J.A. and D. Kroulik, *A postanesthetic recovery score*. *Anesth Analg*, 1970. **49**(6): p. 924-34.
- 2 Antognini, J.F., *Hypothermia eliminates isoflurane requirements at 20 degrees C*. *Anesthesiology*, 1993. **78**(6): p. 1152-6.
- 3 Bailey, J.M., *Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics*. *Anesth Analg*, 1997. **85**(3): p. 681-6.
- 4 Basse, L., et al., *A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection*. *Ann Surg*, 2000. **232**(1): p. 51-7.
- 5 Boldt, J., et al., *Economic considerations of the use of new anesthetics: a comparison of propofol, sevoflurane, desflurane, and isoflurane*. *Anesth Analg*, 1998. **86**(3): p. 504-9.
- 6 Bito, H. and K. Ikeda, *Degradation products of sevoflurane during low-flow anaesthesia*. *Br J Anaesth*, 1995. **74**(1): p. 56-9.
- 7 Brown, B., Jr., *Sevoflurane: introduction and overview*. *Anesth Analg*, 1995. **81**(6 Suppl): p. S1-3.
- 8 Chen, X., et al., *The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane*. *Anesth Analg*, 2001. **93**(6): p. 1489-94, table of contents.
- 9 Chortkoff, B.S., et al., *Concentrations of desflurane and propofol that suppress response to command in humans*. *Anesth Analg*, 1995. **81**(4): p. 737-43.
- 10 DGAI, *Maßnahmen zur Qualitätssicherung von Anästhesieverfahren*. *Anästhesiol Intensivmed*, 1992. **33**: p. 78-83.
- 11 Dwyer, R., et al., *Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers*. *Anesthesiology*, 1992. **77**(5): p. 888-98.
- 12 Eberhart, L.H., et al., *Therapeutic suggestions given during neurolept-anaesthesia decrease post-operative nausea and vomiting*. *Eur J Anaesthesiol*, 1998. **15**(4): p. 446-52.
- 13 Eger, E.I., 2nd, et al., *Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation*

- products*. *Anesthesiology*, 1997. **87**(3): p. 517-26.
- 14 Eger, E.I., 2nd, et al., *The effect of anesthetic duration on kinetic and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane, and on the kinetic characteristics of compound A, in volunteers*. *Anesth Analg*, 1998. **86**(2): p. 414-21.
- 15 Eger, E.I., 2nd, L.J. Saidman, and B. Brandstater, *Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency*. *Anesthesiology*, 1965. **26**(6): p. 756-6356 Wilmore, D.W. and H. Kehlet, *Management of patients in fast track surgery*. *Bmj*, 2001. **322**(7284): p. 473-6.
- 16 Eger, E.I., 2nd, *Partition coefficients of I-653 in human blood, saline, and olive oil*. *Anesth Analg*, 1987. **66**(10): p. 971-3.
- 17 Eger, E.I., 3rd, *Stability of I-653 in soda lime*. *Anesth Analg*, 1987. **66**(10): p. 983-525 Kapur, P.A., *The big "little problem"*. *Anesth Analg*, 1991. **73**(3): p. 243-5.
- 18 Ghouri, A.F. and P.F. White, *Effect of fentanyl and nitrous oxide on the desflurane anesthetic requirement*. *Anesth Analg*, 1991. **72**(3): p. 377-81.
- 19 Ghouri, A.F., M. Bodner, and P.F. White, *Recovery profile after desflurane-nitrous oxide versus isoflurane-nitrous oxide in outpatients*. *Anesthesiology*, 1991. **74**(3): p. 419-24.
- 20 Gold, M.I., D. Abello, and C. Herrington, *Minimum alveolar concentration of desflurane in patients older than 65 yr*. *Anesthesiology*, 1993. **79**(4): p. 710-4.
- 21 Gupta, A., et al., *Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review*. *Anesth Analg*, 2004. **98**(3): p. 632-41, table of contents.
- 22 Hanaki, C., et al., *Decomposition of sevoflurane by sodalime*. *Hiroshima J Med Sci*, 1987. **36**(1): p. 61-7.
- 23 Huppe, M., et al., *[Rating the perioperative period by patients. First evaluation of a new questionnaire]*. *Anaesthesist*, 2000. **49**(7): p. 613-24.
- 24 Jones, R.M., et al., *Kinetics and potency of desflurane (I-653) in volunteers*. *Anesth Analg*, 1990. **70**(1): p. 3-7.
- 25 Kapur, P.A., *The big "little problem"*. *Anesth Analg*, 1991. **73**(3): p. 243-5.
- 26 Katoh, T. and K. Ikeda, *The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision*. *Anesthesiology*, 1998. **88**(1): p. 18-24.
- 27 Katoh, T., et al., *Cerebral awakening concentration of sevoflurane and*

- isoflurane predicted during slow and fast alveolar washout.* *Anesth Analg*, 1993. **77**(5): p. 1012-7.
- 28 Katoh, T., et al., *Influence of age on awakening concentrations of sevoflurane and isoflurane.* *Anesth Analg*, 1993. **76**(2): p. 348-52.
- 29 Katoh, T., T. Uchiyama, and K. Ikeda, *Effect of fentanyl on awakening concentration of sevoflurane.* *Br J Anaesth*, 1994. **73**(3): p. 322-5.
- 30 Kharasch, E.D., et al., *Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics.* *Anesthesiology*, 1995. **82**(6): p. 1369-78.
- 31 Larsen, B., A. Seitz, and R. Larsen, *Recovery of cognitive function after remifentanyl-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia.* *Anesth Analg*, 2000. **90**(1): p. 168-74.
- 32 Macario, A., et al., *Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients.* *Anesth Analg*, 1999. **89**(3): p. 652-8.
- 33 Madej, T.H. and K.H. Simpson, *Comparison of the use of domperidone, droperidol and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting following gynaecological surgery in day cases.* *Br J Anaesth*, 1986. **58**(8): p. 879-83.
- 34 Myles, P.S., et al., *Development and psychometric testing of a quality of recovery score after general anesthesia and surgery in adults.* *Anesth Analg*, 1999. **88**(1): p. 83-90.
- 35 Myles, P.S., et al., *Validity and reliability of a postoperative quality of recovery score: the QoR-40.* *Br J Anaesth*, 2000. **84**(1): p. 11-5.
- 36 Payne, A.K., et al., *Biotransformation of sevoflurane by rat neonate liver slices.* *Drug Metab Dispos*, 1995. **23**(4): p. 497-500.
- 37 Plöger, B., et al., *Qualität der postoperativen Erholung nach einer intravenösen Anästhesie mit Propofol im Vergleich zu einer balancierten Desflurananästhesie.* Abstractband - Deutscher Anästhesiekongress. 50.Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin 2003 in München, 2003: p. 192.
- 38 Rosen, D.M., et al., *Analgesia following major gynecological laparoscopic surgery--PCA versus intermittent intramuscular injection.* *Jsls*, 1998. **2**(1): p. 25-9.
- 39 Sebel, P.S., et al., *Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl.*

- Anesthesiology, 1992. **76**(1): p. 52-9.
- 40 Singelyn, F.J. and J.M. Gouverneur, *Postoperative analgesia after total hip arthroplasty: i.v. PCA with morphine, patient-controlled epidural analgesia, or continuous "3-in-1" block?: a prospective evaluation by our acute pain service in more than 1,300 patients.* J Clin Anesth, 1999. **11**(7): p. 550-4.
- 41 Smiley, R.M., et al., *Metabolism of desflurane and isoflurane to fluoride ion in surgical patients.* Can J Anaesth, 1991. **38**(8): p. 965-8.
- 42 Sonner, J., J. Li, and E.I. Eger, 2nd, *Desflurane and nitrous oxide, but not nonimmobilizers, affect nociceptive responses.* Anesth Analg, 1998. **86**(3): p. 629-34.
- 43 Stoelting, R.K., D.E. Longnecker, and E.I. Eger, 2nd, *Minimum alveolar concentrations in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluroxene anesthesia: MAC awake.* Anesthesiology, 1970. **33**(1): p. 5-9.
- 44 Sundman, E., et al., *Pharyngeal function and airway protection during subhypnotic concentrations of propofol, isoflurane, and sevoflurane: volunteers examined by pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry.* Anesthesiology, 2001. **95**(5): p. 1125-32.
- 45 Sutton, T.S., et al., *Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane.* Anesth Analg, 1991. **73**(2): p. 180-5.
- 46 Targ, A.G., et al., *Halogenation and anesthetic potency.* Anesth Analg, 1989. **68**(5): p. 599-602.
- 47 Taylor, R.H. and J. Lerman, *Minimum alveolar concentration of desflurane and hemodynamic responses in neonates, infants, and children.* Anesthesiology, 1991. **75**(6): p. 975-9.
- 48 Thierbach, A., et al., *[Patient's emotional satisfaction with anaesthetic care].* Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2003. **38**(2): p. 85-93.
- 49 van Wijk, M.G. and B. Smalhout, *A postoperative analysis of the patient's view of anaesthesia in a Netherlands' teaching hospital.* Anaesthesia, 1990. **45**(8): p. 679-82.
- 50 *Verwendung von Succinylcholin. Aktualisierte Stellungnahme der DGAI.* Anästhesiologie Intensivmedizin, 2002. **43**: p. 831.
- 51 Wallin, R.F., et al., *Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent.* Anesth Analg, 1975. **54**(6): p. 758-66.
- 52 Weiskopf, R.B. and E.I. Eger, 2nd, *Comparing the costs of inhaled anesthetics.*

- Anesthesiology, 1993. **79**(6): p. 1413-8.
- 53 Waters, R. and S. Ghifshe, *Deaths in the operating room*. Anesthesiology, 1944. **5**(2): p. 113-28.
- 54 White, P.F. and D. Song, *New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system*. Anesth Analg, 1999. **88**(5): p. 1069-72.
- 55 Widmark, C., et al., *Spectral analysis of heart rate variability during desflurane and isoflurane anaesthesia in patients undergoing arthroscopy*. Acta Anaesthesiol Scand, 1998. **42**(2): p. 204-10.
- 56 Wilmore, D.W. and H. Kehlet, *Management of patients in fast track surgery*. Bmj, 2001. 322(7284): p. 473-6.
- 57 Yasuda, N., et al., *Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans*. Anesth Analg, 1991. **72**(3): p. 316-24.
- 58 Yasuda, N., et al., *Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans*. Anesthesiology, 1991. **74**(3): p. 489-98.
- 59 Zhang, Y., et al., *Inhaled anesthetics have hyperalgesic effects at 0.1 minimum alveolar anesthetic concentration*. Anesth Analg, 2000. **91**(2): p. 462-6.

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle	Bezeichnung	Seite
1.1	Eigenschaften verschiedener Inhalationsanästhetika	6
1.2	BGVK, MAC und MACawake verschiedener Inhalationsanästhetika	11
1.3	Nach White modifizierter Aldrete-Score	13
1.4	Zusammenfassung der QoR-40 Einzelfragen in übergeordnete Dimensionen	17
2.1	An der Studie teilnehmende Krankenhäuser	19
2.2	Maximaldosierungen für die intraoperative Anwendung von sedierenden Medikamenten	21
3.1	Demographische Daten	26
3.2	Operations- und Narkosemerkmale	27
3.3	Überblick über die Daten der kurzfristigen postoperativen Erholung	28
3.4	Punktwerte der Einzelfragen des QoR-40-Fragebogens	30
3.5	Summenscores der Einzeldimensionen sowie Gesamtscore des QoR-40-Fragebogens	32
4.1	Personalkosten Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums Marburg	37
4.2	Vereinfachte Berechnung der anästhesiologischen Kostenersparnis für das Universitätsklinikum Marburg nach den Daten der vorliegenden Studie	39

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Bezeichnung	Seite
1.1	Chemische Formel Desfluran	9
1.2	Chemische Formel Sevofluran	9
1.3	QoR-40-Fragebogen	16

6.4 Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Leopold Eberhart für die freundliche Überlassung des Themas, die intensive Unterstützung, ständige Diskussionsbereitschaft und allzeit hilfreiche Betreuung und Beratung.

Herrn Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf sei Dank dass ich diese Arbeit in seiner Abteilung durchführen durfte.

Besonders Bedanken möchte ich mich bei PD Dr. med. Christian Kühne, für seine sehr „eigene“ und geduldige Art mich in die Literaturrecherche im World Wide Web einzuführen und seine ewige und unermüdliche Bereitschaft konstruktive Kritik zu leisten.

Nicht zu Letzt bedanke ich bei meiner Familie und im Besonderen bei meinem Vater Dr. med. Berthold Mersmann für die großartige Unterstützung

6.5 Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen / Herren in Marburg, denen ich zu großem Dank verpflichtet bin:

Aumüller, Austermann, Bach, Bruchmann, Bruchmann, Cetin, Czubayko, Coca, Daut, Dibbets, Flores de Jacoby, Feuser, Folz, Gente, Geus, Gloerfeld, Hasilik, Hellinger, Hertrampf, Höfken, Holzheidt, Kern, Kook, Koolmann, Lammel, Lang, Lehmann, Lotzmann, Luzzi, Mengel, Mittag, Neumüller, Pieper, Radsack, Rausch, Ramaswamy, Röhm, Seitz, Sinanoglu, Sonnenschein, Sonntag, Stachniss, Steininger, Stelzel, Stoll, Suske, Umstadt, Wagner, Weihe, Wenz, Werner, Westermann