

# Kognitive Funktion und reaktive Belastbarkeit nach einer Anästhesie mit Remifentanil/Propofol versus Fentanyl/Propofol für gynäkologische Laparoskopien\*

*Cognitive function and reaction time after remifentanil-propofol or fentanyl-propofol anaesthesia for gynaecological laparoscopy*

G. Horrichs-Haermeyer<sup>1</sup>, P. Stute<sup>2</sup>, H. Reif<sup>1</sup>, J. Soukup<sup>3</sup>, R. Sabatowski<sup>1</sup> und S. Grond<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Universität zu Köln (Direktor: Prof. Dr. W. Buzello)

<sup>2</sup> Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität zu Köln (Direktor: Prof. Dr. P. Mallmann)

<sup>3</sup> Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. J. Radke)

**Zusammenfassung:** Ziel der vorliegenden Studie war der Vergleich von Remifentanil und Fentanyl in Kombination mit Propofol als target controlled infusion (TCI) hinsichtlich Hämodynamik und Aufwachverhalten.

In die Untersuchung wurden 60 Patienten (18 - 70 Jahre, ASA I - II), die sich einem elektiven gynäkologisch-laparoskopischen Eingriff unterziehen mußten, eingeschlossen. Nach Prämedikation mit Midazolam (7,5 mg p.o.) wurde die Anästhesie mit Propofol-TCI (Zielkonzentration: initial 6 µg/ml; nach 15 Minuten 3 µg/ml) und Cisatracurium (0,1 mg/kg) sowie entweder Remifentanil (initial 0,25 µg/kg/min; nach 10 Minuten 0,15 µg/kg/ml; danach bedarfsadaptiert) oder Fentanyl (initial 0,1 mg; bei Bedarf weitere Boli von jeweils 0,05 mg) durchgeführt. Die beiden Gruppen wurden hinsichtlich hämodynamischer Parameter, Aufwachzeiten, postoperativer Vigilanz, kognitiver Funktion (Mini-Mental-Status-Test), reaktiver Belastbarkeit (Wiener Determinationstest), Schmerzintensität und postoperativer Übelkeit/Erbrechen (PONV) verglichen.

Beide Anästhesieverfahren gewährleisteten eine gute intraoperative Kreislaufstabilität, wobei der arterielle Blutdruck in der Remifentanilgruppe nach Anästhesieeinleitung stärker abfiel. Hinsichtlich Aufwachverhalten, Vigilanz, kognitiver Funktion, reaktiver Belastbarkeit, Schmerzintensität und PONV zeigten sich keine Unterschiede.

Der Einsatz von Remifentanil ist keine Garantie für kürzere Aufwachzeiten und eine schnelle Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit nach ambulanten Eingriffen. Vielmehr wird das Aufwachverhalten auch von Prämedikation, Anästhetika und postoperativen Analgetika bestimmt, welche die erwarteten Vorteile von Remifentanil maskieren können.

\* Herrn Prof. Dr. Joachim Radke zum 60. Geburtstag.

**Summary:** The aim of this study was to compare the effects of remifentanil and fentanyl given in combination with a target-controlled infusion (TCI) of propofol on haemodynamic reaction and recovery.

We included 60 patients (18 - 70 years, ASA I - II) who were scheduled for elective gynaecological laparoscopy. After premedication with midazolam (7.5 mg per os), anaesthesia was induced by TCI propofol (target concentration: 6 µg/ml initially and 3 µg/ml after 15 min.), cisatracurium (0.1 mg/kg) and either remifentanil (0.25 µg/kg/ml initially and 0.15 µg/kg/ml after 10 min.; further administration according to the actual need) or fentanyl (0.1 mg initially plus additional 0.05 mg where required). The two groups were compared regarding perioperative haemodynamics, times of recovery, postoperative vigilance, cognitive function (Mini-Mental-Status-Test), reaction time (Wiener Determinationstest), pain intensity and postoperative nausea/vomiting (PONV).

Both opioids provided adequate haemodynamic stability during surgery. Patients of the remifentanil group showed a lower arterial blood pressure after the induction of anaesthesia. There were no differences between the groups in terms of recovery times, vigilance, cognitive function, reaction times, pain intensity and PONV. The use of remifentanil cannot guarantee shorter recovery and fast restoration of cognitive performance after outpatient surgical procedures, however. Recovery from anaesthesia also depends on the premedication, anaesthetics and postoperative analgesics used, which can mask the expected advantageous effects of remifentanil.

**Schlüsselwörter:** Remifentanil – Fentanyl – Propofol – Aufwachverhalten – Kognitive Funktion

**Keywords:** Remifentanil – Fentanyl – Propofol – Anaesthesia Recovery Period – Cognition.

## Einleitung

Der Kostendruck im Gesundheitswesen und die zunehmende Bedeutung ambulanter Operationen erfordern Anästhetika mit guter Steuerbarkeit. Ein schnelles postoperatives Erwachen, gute postoperative Analgesie, ein weitgehendes Fehlen von Nebenwirkungen wie postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) und eine schnelle Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit ermöglichen kurze Verweilzeiten und sind deshalb zentrale Forderungen an die Anästhesie bei tageschirurgischen Eingriffen (13). Dies gilt insbesondere für Laparoskopien, die zwar bis zum Operationsende eine tiefe Narkose, danach aber meist nur wenige postoperative Analgetika erfordern. Außerdem ist eine erhöhte Rate von PONV nach gynäkologischen Laparoskopien beschrieben (14). Die Kombination von Propofol und Remifentanil gilt hierfür als besonders günstig (8, 10). Propofol lässt sich als target controlled infusion (TCI) sehr gut steuern (20) und führt im Vergleich zu inhalativen Anästhetika seltener zu PONV (5, 12). Remifentanil wird durch körpereigene unspezifische Esterasen bereits im Blut metabolisiert und besitzt deshalb auch nach wiederholter oder kontinuierlicher Applikation eine Eliminationshalbwertszeit von nur wenigen Minuten (15). Wie sehr die Kombination von Remifentanil und Propofol die postoperative Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit gegenüber anderen Anästhesieformen verbessert, wird zur Zeit widersprüchlich diskutiert (1, 3, 4, 10).

Vor diesem Hintergrund untersuchten wir, ob die Kombination von Remifentanil/Propofol-TCI einer Kombination von Fentanyl/Propofol-TCI bei elektiven laparoskopischen Operationen hinsichtlich Kreislaufstabilität, Aufwachverhalten und postoperativen Nebenwirkungen überlegen ist. Die Analyse des Aufwachverhaltens beschränkte sich nicht auf einfache Funktionen wie Augen öffnen oder Namen nennen, sondern umfasste psychometrische Untersuchungen zur kognitiven Funktion und reaktiven Belastbarkeit, die auch zur Beurteilung der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr herangezogen werden (7).

## Material und Methode

Nach Zustimmung der Ethikkommission, Aufklärung und schriftlichem Einverständnis wurden 60 Patienten der ASA-Risikoklassifikation I - II im Alter von 18 - 70 Jahren, die sich einer elektiven gynäkologischen Laparoskopie unterziehen mussten, in eine kontrollierte randomisierte Studie eingeschlossen. Ausschlußkriterien waren klinisch relevante Erkrankungen des Herzkreislauf-, Atemweg- oder Zentralnervensystems, schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Notfalleingriffe, bekannte Opioid- oder Propofolunverträglichkeit, Hinweise auf Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabhängigkeit, Adipositas (> doppeltes Idealgewicht) und Unfähigkeit die geplanten Untersuchungen durchzuführen.

Alle Patienten erhielten 45 Minuten vor Narkosebeginn Midazolam 7,5 mg per os. Als Standardmonitoring wurden Pulsoxymetrie (Biox 3740, Fa. Ohmeda), Dreikanal-EKG und oszillographische Blutdruckmessung (Dinamap 1846, Fa. Critikon) eingesetzt. Nach Infusion von 500 ml Elektrolytlösung wurden bei einer Herzfrequenz unter 70/Minute 0,5 mg Atropin i.v. injiziert. Danach wurde je nach Randomisierung entweder eine Remifentanil-Infusion mit 0,25 µg/kg/min gestartet und nach 10 Minuten auf 0,15 µg/kg/min reduziert oder ein Fentanyl-Bolus von 0,1 mg i.v. injiziert. Die Narkoseeinleitung erfolgte in beiden Gruppen mit Propofol als target controlled infusion (Master-TCI-Diprifusor, Fa. Vial Medical). Die initiale Propofol-Zielkonzentration von 6 µg/ml wurde nach 15 Minuten auf 3 µg/ml reduziert. Nach Verlust des Lidreflexes wurden die Patienten mit Cisatracurium 0,1 mg/kg relaxiert, nach 3 Minuten orotracheal intubiert und anschließend mit einer FiO<sub>2</sub> von 0,3 volumenkontrolliert unter Kontrolle des endexspiratorischen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks normoventiliert (Sulla 808 mit Monitorenheit PM 8050, Fa. Dräger). Nach klinischen Zeichen der Narkosetiefe (Blutdruck- oder Herzfrequenzveränderungen > 20% der Basiswerte, Schwitzen, Tränenfluß oder Bewegung) wurde die Remifentanildosis angepaßt bzw. Fentanyl 0,05 mg i.v. injiziert. Ein Abfall der Herzfrequenz unter 45/Minute wurde mit Atropin, ein Abfall des arteriellen Mitteldrucks auf unter 70 mmHg zunächst mit einer Elektrolytlösung und nötigenfalls mit Cafedrin/Theodrenalin therapiert. Die Propofol-Zielkonzentration blieb während der gesamten Anästhesie bei 3 µg/ml. Unmittelbar nach Entfernen des Trokars wurde die Zufuhr von Propofol und Remifentanil ohne vorherige Reduktion abrupt unterbrochen. Es erfolgte keine Antagonisierung von Opioiden oder Muskelrelaxantien. Nach Öffnen der Augen und adäquater Spontanatmung (Vt > 6 ml/kg, AF > 8/Minute und Pet CO<sub>2</sub> < 50 mmHg) wurden die Patienten extubiert. Zu bestimmten Zeitpunkten (1, 3 und 5 Minuten nach Intubation, Hautschnitt, Trokareinführung und Extubation) wurden Herzfrequenz, arterieller Blutdruck und Sauerstoffsättigung registriert. Weiterhin wurden die Zeiten vom Ende der Anästhetikazufuhr bis zum Einsetzen der Spontanatmung, adäquater Spontanatmung, Öffnen der Augen, Extubation und adäquater Reaktion auf Ansprache dokumentiert.

Im Anschluß wurden die Patienten für 4 Stunden im Aufwachraum durch eine Fachschwester überwacht, die nicht über die Zuordnung zur Remifentanil- oder Fentanylgruppe informiert war. Die folgenden Untersuchungen wurden somit doppel-blind durchgeführt. Schmerzen wurden mit einer Kurzinfusion aus Tramadol 100 mg plus Metamizol 1 g in 100 ml NaCl und bei Bedarf mit 1,5 mg Piritramid i.v. behandelt. Übelkeit oder Erbrechen wurden mit Metoclopramid 10 mg i.v. therapiert.

Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, die Intensität von Schmerzen und Übelkeit sowie die Vigilanz wurden zunächst alle 15 Minuten und nach zwei Stunden alle 30 Minuten registriert. Schmerzintensität (VRS: 0 = kein Schmerz, 5 = maximal vor-

## Anästhesie bei gynäkologischen Laparoskopien

stellbarer Schmerz) und PONV (0 = kein PONV, 1 = Übelkeit, 2 = Würgen, 3 = Erbrechen) wurden durch Selbsteinschätzung der Patienten mittels verbaler Rangskalen (VRS) gemessen.

Die Vigilanz wurde von den Schwestern des Aufwachraumes mit einer VRS (1 = wach, orientiert, 2 = schlaftrig, sofortige Reaktion auf Ansprache, 3 = schlafst, leicht erweckbar, 4 = schlafst, schwer erweckbar, 5 = bewußtlos) gemessen.

Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde 30 Minuten nach Eintreffen im Aufwachraum mit dem Mini-Mental-Status-Test (9, 11) untersucht. In einem 5 - 10-minütigen standardisierten Interview werden alltagsnahe Fragen gestellt, die in der Regel von kognitiv nicht beeinträchtigten Patienten problemlos beantwortet werden können. Der Test erfaßt 11 Items, die sich auf die Orientierung, Aufnahmefähigkeit, Rechnen, Gedächtnis, Sprache, Ausführung einer einfachen Anweisung, Lesen, Schreiben und konstruktive Praxis beziehen. Ein Score von unter 24 von 30 maximal erreichbaren Punkten weist auf eine kognitive Störung hin.

Die reaktive Belastbarkeit (Reaktionsverhalten unter Stress) wurde mit dem Wiener Determinationstest, einem komplexen Mehrfachreiz-Mehrfachreaktionsversuch, untersucht (17). Am Tag vor der Operation wurde der Test ausführlich erklärt und geübt. Der 8minütige Test wurde präoperativ sowie 40 und 210 Minuten nach Eintreffen im Aufwachraum durchgeführt. Der Test erfordert das Diskriminieren von Farben (rot, grün, weiß, schwarz, gelb) und Tönen (hoch, tief), die auf einem Bildschirm bzw. über einen Kopfhörer dargeboten werden. Die Reaktion erfolgt durch Drücken der entsprechenden Farbtasten auf einem Bedienungspanel, die so angeordnet sind, das mit beiden Händen reagiert werden kann. Zwei weitere in der Mitte angeordnete Tasten sind jeweils einem hohen und einem tiefen Ton zugeordnet. Die Schwierigkeit dieses Testes liegt im richtigen Reagieren auf schnell wechselnde Reize über einen definierten Zeitraum von 8 Minuten, wobei sich die Geschwindigkeit der Reizdarbietung an das Reaktionsvermögen des Probanden anpaßt (adaptiver Modus). Das Auswertungsprogramm berechnet die mittlere Reaktionszeit als mittlere Zeitspanne zwischen der Reizdarbietung und der Reizbeantwortung mittels Tastendruck und die Summe der richtigen Antworten, wobei mehrfache richtige Tastendrücke auf denselben Reiz nur einmal gezählt werden.

Alle unerwünschten Ereignisse und die Gabe von Begleitmedikamenten wurden bis zur Entlassung aus dem Aufwachraum erfaßt. Am ersten postoperativen Tag erfolgte ein Patienteninterview, in dem nach weiteren unerwünschten Ereignissen, Wachheitszuständen und der Zufriedenheit mit der Anästhesie (sehr zufrieden, zufrieden, weder noch, unzufrieden, sehr unzufrieden) gefragt wurde.

Die Daten wurden, soweit nicht anders angegeben, als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mittels T-Test für unverbundene Stichproben, Mann-

**Tabelle 1:** Demographische und anästhesiologische Daten.

|                        | Fentanyl    | Remifentanil |
|------------------------|-------------|--------------|
| (n)                    | 30          | 30           |
| Alter (Jahre)          | 33,1 ± 6,0  | 32,9 ± 6,5   |
| ASA I/II (n)           | 27/3        | 25/5         |
| Gewicht (kg)           | 64,1 ± 8,4  | 63,3 ± 8,3   |
| Operationsdauer (min)  | 47,0 ± 26,5 | 47,9 ± 30,9  |
| Anästhesiedauer (min)  | 79,1 ± 24,9 | 79,9 ± 31,1  |
| Propofolverbrauch (mg) | 832 ± 235   | 806 ± 270    |

Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mittelwerte ± Standardabweichung).

**Tabelle 2:** Aufwachverhalten.

| Minuten von Stop<br>der Anästhetika bis: | Fentanyl<br>(n = 30) | Remifentanil<br>(n = 30) |
|--|----------------------|--------------------------|
| Spontanatmung                            | 9,7 ± 3,9            | 11,0 ± 3,4               |
| Adäquate Spontanatmung                   | 11,4 ± 3,9           | 12,0 ± 3,9               |
| Öffnen der Augen                         | 12,1 ± 3,5           | 11,7 ± 4,1               |
| Extubation                               | 12,9 ± 3,2           | 12,7 ± 4,4               |
| Adäquate Reaktion<br>auf Ansprache       | 12,7 ± 3,3           | 13,3 ± 4,7               |

Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mittelwerte ± Standardabweichung).

Whitney-Rangsummentest bzw. dem Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz geprüft ( $p < 0,05$ , zweiseitig).

## Ergebnisse

Die beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht in Alter, Gewicht, ASA-Status, Operationsdauer, Anästhesiedauer und Propofolverbrauch (Tab. 1). Der mittlere Remifentanilverbrauch betrug  $0,84 \pm 0,32$  mg und der mittlere Fentanylverbrauch  $0,22 \pm 0,07$  mg. Es kam im Verlauf der Studie zu keinen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

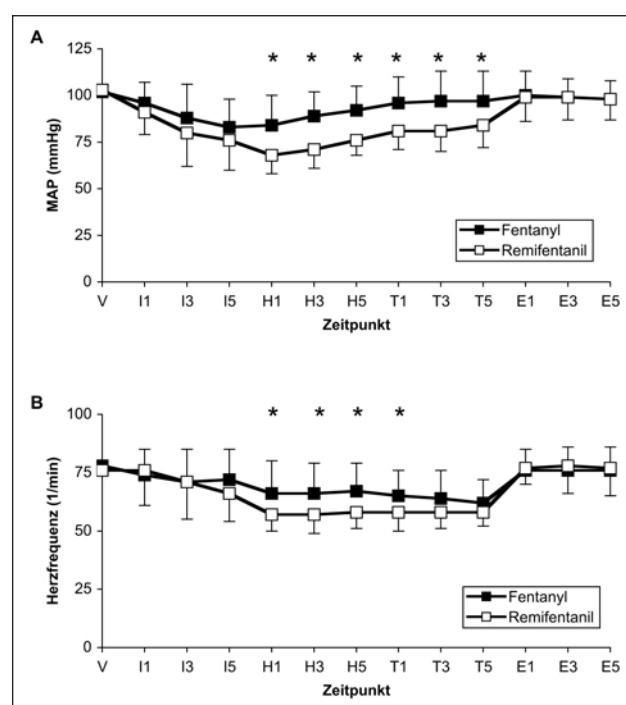
Nach Narkoseeinleitung kam es in beiden Gruppen zu einem Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz. Dieser Abfall war für die Patienten der Remifentanilgruppe signifikant stärker (Abb. 1). Während des intraoperativen Verlaufs hatten 4 Patienten der Fentanyl- und 6 Patienten der Remifentanilgruppe einen Anstieg des systolischen arteriellen Blutdruckes auf über 150 (nicht signifikant (n.s.)) sowie 13 Patienten der Fentanyl- und 22 Patienten der Remifentanilgruppe einen Abfall auf unter 90 mmHg ( $p < 0,05$ ). Die Herzfrequenz stieg bei keinem

## Klinische Anästhesie

**Tabelle 3:** Unerwünschte Ereignisse im Aufwachraum.

|                     | Fentanyl<br>(n = 30) | Remifentanil<br>(n = 30) |
|---------------------|----------------------|--------------------------|
| Atemdepression      | 0                    | 0                        |
| Schmerzen (VRS > 2) |                      |                          |
| 0 min               | 24 (9)               | 26 (14)                  |
| 15 min              | 28 (10)              | 27 (14)                  |
| 30 min              | 28 (9)               | 29 (12)                  |
| 60 min              | 26 (3)               | 28 (6)                   |
| 120 min             | 21 (1)               | 21 (0)                   |
| 240 min             | 17 (1)               | 10 (0)                   |
| Analgetika          |                      |                          |
| Metamizol+Tramadol  | 21                   | 27                       |
| Piritramid          | 2                    | 6                        |
| PONV                |                      |                          |
| Übelkeit            | 7                    | 14                       |
| Würgereiz           | 1                    | 1                        |
| Erbrechen           | 0                    | 0                        |
| Antiemetika         | 4                    | 3                        |

Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede (Anzahl Patienten).

**Abbildung 1:** Mittlerer arterieller Blutdruck (A) und Herzfrequenz (B) während des Anästhesieverlaufs.

\*p < 0,05 Remifentanil versus Fentanyl.

V = vor Einleitung; I1, I3, I5 = 1 min, 3 min, 5 min nach Intubation;

H1, H3, H5 = 1 min, 3 min, 5 min nach Hautschnitt;

T1, T3, T5 = 1 min, 3 min, 5 min nach Einführen des Trokars;

E1, E3, E5 = 1 min, 3 min, 5 min nach Extubation.

Patienten intraoperativ auf über 100/Minute und fiel bei 5 Patienten der Fentanyl- und 8 Patienten der Remifentanilgruppe auf unter 50/Minute (n.s.). In keinem Fall war die Gabe von kardiovaskulären Medikamenten erforderlich.

Die Zeiten vom Ende der Anästhetikazufuhr bis zum Einsetzen der Spontanatmung, adäquater Spontanatmung, Öffnen der Augen, Extubation und gezielter Reaktion auf Ansprache waren in beiden Gruppen gleich lang (Tab. 2).

Der Vigilanzscore nahm im Aufwachraum kontinuierlich zu, wobei keine Unterschiede zwischen Fentanyl und Remifentanil bestanden (Abb. 2). Ein Patient der Remifentanilgruppe war für ca. 30 Minuten nur schwer erweckbar, alle anderen Patienten waren während der gesamten Zeit im Aufwachraum wach, schlaftrig oder leicht erweckbar.

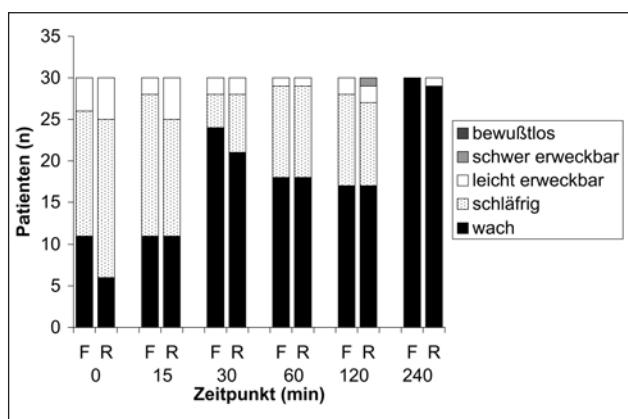
Ein Patient der Fentanyl- und 2 Patienten der Remifentanilgruppe konnten nach 30 Minuten wegen Schmerzen nicht am Mini-Mental-Status-Test und dem ersten Determinationstest teilnehmen. Im Mini-Mental-Status-Test unterschieden sich die Gruppen nicht; alle Patienten erreichten einen Score von  $\geq 25$  (Abb. 3).

Die Reaktionszeiten im Wiener Determinationstest waren nach 40 Minuten gegenüber dem präoperativen Test verlängert und erreichten nach 210 Minuten wieder die präoperativen Werte (Abb. 4). Diese Unter-

schiede waren für Fentanyl, nicht aber für Remifentanil statistisch signifikant. Die beiden Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt in der mittleren Reaktionszeit und der Anzahl richtiger Antworten. Die Patienten beider Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Schmerzintensität, Analgetikabedarf, Übelkeit und Antiemetikabedarf im Aufwachraum (Tab. 3). Es trat keine Atemdepression auf. Kein Patient konnte sich an eine intraoperative Wachheit erinnern. In der Zeit von der Entlassung aus dem Aufwachraum bis zum Interview am ersten postoperativen Tag hatten 22 Patienten der Fentanyl- und 20 Patienten der Remifentanilgruppe Schmerzen (bei keinem VRS > 2) und 3 bzw. 6 Patienten Übelkeit (n.s.). Weitere unerwünschte Ereignisse traten in diesem Zeitraum nicht auf. 17 Patienten der Fentanyl- und 16 der Remifentanilgruppe waren mit der Anästhesie sehr zufrieden, die übrigen Patienten beider Gruppen waren zufrieden.

## Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigen, daß sich sowohl Remifentanil als auch Fentanyl in Kombination mit Propofol-TCI zur Anästhesie bei laparoskopischen Eingriffen eignen. Beide Opioide ließen sich gut steuern und bewirkten eine ausreichende Anästhesietiefe. Kein

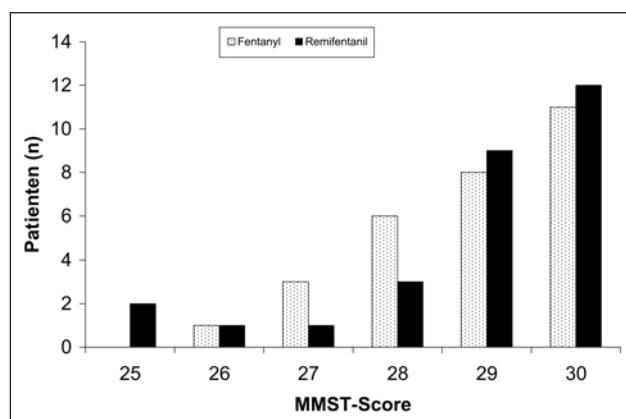


**Abbildung 2:** Postoperative Vigilanz nach Eintreffen im Aufwachraum. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen Remifentanil (R) und Fentanyl (F).

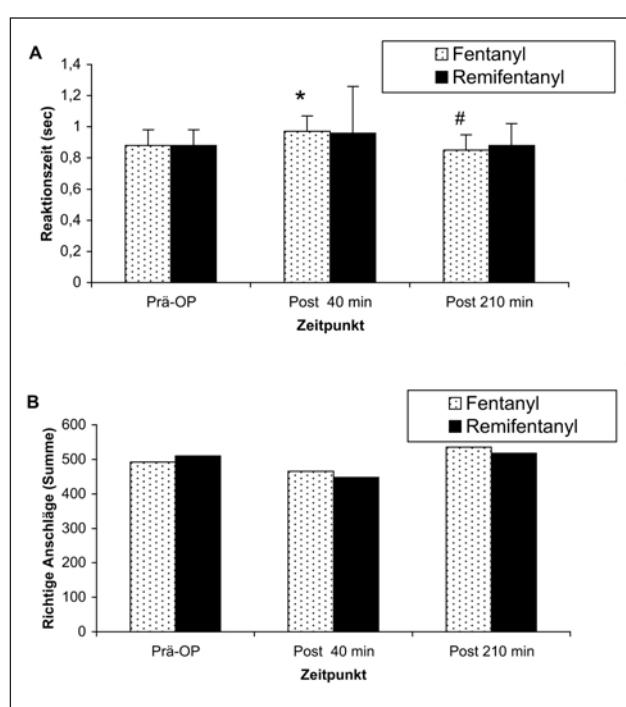
Patient berichtete über intraoperative Wachheitszustände. Der arterielle Blutdruck oder die Herzfrequenz stiegen weder nach Intubation noch nach Einführen des Trokars oder bei anderen Stimuli klinisch relevant an. Die Narkoseeinleitung mit Remifentanil führte jedoch zu einem signifikant stärkeren Abfall von Herzfrequenz und Blutdruck. Diese durch Remifentanil verursachten Kreislaufreaktionen sind bekannt und treten insbesondere nach Bolusgabe auf (10, 18, 21). Der Verzicht auf einen initialen Remifentanilbolus, die vorausgehende Flüssigkeitssubstitution und die prophylaktische Gabe von Atropin 0,5 mg bei einer Ausgangsherzfrequenz von unter 70/Minute konnten die Kreislaufdepression zwar nicht vollständig verhindern, ließen aber therapiebedürftige Bradykardien oder Hypotonien in beiden Gruppen vermeiden.

Aufgrund der schnellen Metabolisierung und der kurzen Eliminationshalbwertszeit erwarteten wir eine verkürzte Aufwachzeit unter Remifentanil (15). Diese Erwartung erfüllte sich in der klinischen Praxis jedoch nicht. Die Zeiten von der Beendigung der Anästhetikazufuhr bis zur Spontanatmung, Extubation oder gezielten Reaktion waren in beiden Gruppen gleich lang. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen unterschieden sich Remifentanil und Fentanyl auch in Kombination mit Sevofluran für gynäkologische Hysteroskopien oder Laparoskopien nicht im Aufwachverhalten (1). Auch der Vergleich von Remifentanil und Alfentanil in Kombination mit Propofol für gynäkologische Laparoskopien ergab keine Unterschiede hinsichtlich Spontanatmung, Extubation und gezielter Reaktion (4).

Der wahrscheinlichste Grund dafür, daß Remifentanil in unserer Studie nicht zu einer Beschleunigung des Erwachens führte, ist, daß das Aufwachverhalten vor allem von Propofol bestimmt wurde. Weil Laparoskopien bis zum Operationsende eine tiefe Narkose erfordern, infundierte wir Propofol bis zum Entfernen des Trokars mit einer Zielkonzentration von 3 mg/ml. Die Narkosetiefe wurde somit, wie auch bei *Wilhelm et al.*, nicht durch eine Anpassung der Propofol-, sondern der Opioiddosis gesteuert (23). In



**Abbildung 3:** Punkte im Mini-Mental-Status-Test. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen Remifentanil und Fentanyl.



**Abbildung 4:** Reaktionszeit und Anzahl richtiger Antworten im Wiener Determinationstest.  
 Prä-OP = Test am Vорabend; Post 40 min = Test 40 Minuten nach Narkose; Post 210 = Test 210 Minuten nach Narkose  
 \*  $p < 0,05$  Prä-OP versus Post 40 Min;  
 #  $p < 0,05$  Post 40 min versus Post 210 Min;  
 Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen Remifentanil und Fentanyl.

Studien, in denen Remifentanil die Aufwachzeiten gegenüber Fentanyl verkürzen konnte, erfolgte die Narkosesteuerung bei konstanter Remifentanilinfusion durch Dosisveränderung der Anästhetika (19, 21, 24). Im Vergleich zur Untersuchung von *Juckenhofel et al.*, die ebenfalls das Aufwachverhalten nach gynäkologischen Laparoskopien untersuchte, konnten unsere Patienten unabhängig vom Opioid erst deutlich später extubiert werden (13 vs. 4 Minuten) (10). Dies läßt sich durch eine deutlich höhere Propofoldosis

## Klinische Anästhesie

(0,16 vs. 0,08 mg/kg/min) bei gleichzeitig geringerer Remifentanildosis (ab der 10. Minute 0,15 µg/kg/min vs. ab der 5. Minute 0,25 µg/kg/min) erklären. Schnellere Aufwachzeiten bei gynäkologisch-laparoskopischen Eingriffen wurden auch von *Wilhelm* et al. gesehen. Auch in dieser Untersuchung wurde eine niedrigere Propofol- (0,1 mg/kg/min) und eine höhere Remifentanildosis (0,25 µg/kg/min) gewählt (23). Die Prämedikation mit Midazolam ist ein weiterer möglicher Grund, warum Remifentanil in unserer Studie nicht zu einer verkürzten Ausleitung führte. Es wurde gezeigt, daß eine Prämedikation mit Midazolam zwar die Einleitungsdoxis von Propofol verringert, aber auch das Erwachen verzögert (2).

Das Erwachen aus einer Narkose beschränkt sich jedoch nicht allein auf die unmittelbare Rückkehr von Bewußtsein und Orientierung. Für die Entlassungsfähigkeit nach ambulanten Eingriffen sind auch die kognitive Funktion und die Reaktionsfähigkeit von Bedeutung.

Nach den eigenen Ergebnissen erholtet sich die kognitive Funktion nach Remifentanil/Propofol genau so schnell wie nach Fentanyl/Propofol. Im Mini-Mental-Status-Test hatten alle Patienten beider Gruppen bereits nach 30 Minuten einen Score zwischen 25 und 30. Dieser Score liegt im Normbereich (6) und weist auf eine intakte kognitive Funktion hin. Um einen Lerneffekt auszuschließen haben wir diesen Test nur einmal durchgeführt. Es ist deshalb nicht auszuschließen, daß eine leichte, klinisch nicht relevante Beeinträchtigung der kognitiven Funktion von unserer Untersuchung nicht erfaßt wurde. Eine leichte Beeinträchtigung kann mit einem Score im Normalbereich einhergehen, falls die untersuchten Patienten vor der Narkose eine über der Norm liegende kognitive Funktion haben, was bei gesunden Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 30 Jahren möglich ist. Im Gegensatz zum Mini-Mental-Status-Test war die Reaktionszeit in beiden Gruppen nach 40 Minuten gegenüber dem Vortrag verlangsamt. Nach 210 Minuten erreichte die Reaktionsfähigkeit wieder das Ausgangsniveau. Lerneffekte während der schnell hintereinander durchgeführten Untersuchungen könnten jedoch eine noch bestehende Beeinträchtigung maskiert haben.

In unserer Untersuchung unterschieden sich die beiden Gruppen weder in den Aufwachzeiten noch in Vigilanz, kognitiver Funktion oder Reaktionsverhalten. Wie bereits für die Aufwachzeiten diskutiert, bestimmt Propofol mit seiner gegenüber Remifentanil relativen langen Eliminationshalbwertszeit ganz wesentlich den Verlauf der kognitiven Erholung nach einer Anästhesie und überdeckt Unterschiede zwischen den beiden Opioiden.

Zentraler Meßgegenstand des Wiener Determinationstests ist die Erfassung des Reaktionsverhaltens unter Stress (reaktive Belastbarkeit), also der Reaktionsgeschwindigkeit auf schnell wechselnde Reize. Die Anforderungen dieses Testes entsprechen in hohem Ausmaß den Anforderungen sachgerechter

Fahrzeugbedienung in komplexen Verkehrssituationen, da er die rasche und richtige Reaktion auf verschiedene Reize erfaßt (7). Dieser Test ist deshalb Bestandteil verkehrspychologischer Untersuchungen. Auch zur Beurteilung der Fahrsicherheit während einer Dauertherapie mit transdermalem Fentanyl hat sich der Test klinisch bewährt (16). Ein unauffälliges Testergebnis im Determinationstest kann nicht als alleiniges Kriterium dienen, um eine ausreichende Sicherheit für alltagsrelevante Funktionen (z.B. Teilnahme am Straßenverkehr, Bedienen von Maschinen) zu bestimmen. Diese werden auch durch u.a. motorische Koordination, Vigilanz, geteilte Aufmerksamkeit, visuelle Orientierung bestimmt. Aus diesem Grund konnte den Patientinnen nicht empfohlen (erlaubt) werden, wenige Stunden nach einer Laparoskopie in Allgemeinanästhesie aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen.

Das von *Winter* et al. eingesetzte Psychometricsystem COMBITEST 2 untersucht u. a. ebenfalls Mehrfachwahlreaktionen (25). In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen war das Reaktionsverhalten bereits 90 Minuten nach einer Allgemeinanästhesie mit Fentanyl/Propofol oder Fentanyl/Isofluran wieder hergestellt. Die ebenfalls gemessene Flimmerverschmelzungsfrequenz, einem Parameter zur Bestimmung der Wachheit (critical arousal), war dagegen nach 90 Minuten noch deutlich herabgesetzt und erreichte erst nach 150 Minuten den präoperativen Ausgangswert. *Biedler* et al. zeigten, daß eine rasche Rückkehr des Bewußtseins nach einer Anästhesie mit Remifentanil und Propofol nicht gleichbedeutend mit einer ebenso schnellen Rückkehr der kognitiven Funktion ist (3). In ihren psychometrischen Untersuchungen waren die Patienten auch nach 4 Stunden noch in ihrer Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung und Reaktionsfähigkeit eingeschränkt. Die Erfassung der Dauer kognitiver Störungen hängt nicht nur vom verwendeten Anästhesieverfahren, sondern auch vom verwendeten Testverfahren ab (3). Zur vollständigen Erfassung der Komplexität kognitiver und psychomotorischer Funktionen sollten deshalb jeweils mehrere Tests eingesetzt werden.

Die Befindlichkeit und der Entlassungszeitpunkt nach einer Operation/Anästhesie werden auch durch die Nebenwirkungsrate bestimmt, welche in beiden Patientengruppen unserer Studie gleich war. Fast alle Patienten litten unter postoperativen Schmerzen. Diese waren in der ersten Stunde bei etwa einem Drittel der Fentanyl- und der Hälfte der Remifentanilpatienten stark bis maximal stark (n.s.). Die Schmerzen konnten jedoch gut behandelt werden. Nach Ablauf von einer Stunde traten starke Schmerzen nur noch kurzfristig bei einzelnen Patienten und nach Entlassung bei keinem Patienten mehr auf. Tramadol und Piritramid waren bei den Patienten der Remifentanilgruppe häufiger erforderlich. Dieser Unterschied war zwar nicht statistisch signifikant, kann aber sicher auch Einfluß darauf gehabt haben, daß Remifentanil/Propofol keine Vorteile im Aufwachverhalten zeigte.

## Anästhesie bei gynäkologischen Laparoskopien

Aus den vorliegenden Ergebnissen kann gefolgert werden, daß sowohl Remifentanil als auch Fentanyl sichere und gut steuerbare Analgetika zur Anästhesie mit Propofol bei Laparoskopien darstellen. Aufgrund der langsamen Elimination von Propofol wird das Aufwachverhalten jedoch wesentlich von dieser Substanz bestimmt. Der Einsatz von Remifentanil führt somit nicht automatisch zu einem besseren Aufwachverhalten. Es ist vielmehr erforderlich, auch die anderen Komponenten der Narkose und pharmakodynamische Interaktionen zu berücksichtigen. Es wird das Ziel sein, optimale Infusionsregime für Propofol und Remifentanil zu entwickeln, die eine ausreichende Anästhesietiefe mit einem schnellstmöglichen Aufwachen vereinen (22).

### Literatur

1. Beers RA, Calminin JR, Uddoh E, Esposito BF, Camporesi EM: (2000) A comparison of the cost-effectiveness of remifentanil versus fentanyl as an adjuvant to general anesthesia for outpatient gynecological surgery. *Anesth Analg* 91:1420-1425
2. Bevan JC, Veall GRO, Macnab AJ, Ries CR, Marsland C: (1997) Midazolam premedication delays recovery after propofol without modifying involuntary movements. *Anesth Analg* 85:50-54
3. Biedler A, Juckenhövel S, Feisel C, Wilhelm W, Larsen R: (2000) Kognitive Störungen in der frühen postoperativen Phase nach Remifentanil/Propofol- und Sevofluran/Fentanyl-Anästhesie. *Anaesthesist* 49:286-290
4. Chinachoti T, Werawatganon T, Suksompong S, Techanivate A et al.: (2000) A multicenter randomized double-blind comparison of remifentanil and alfentanil during total intravenous anaesthesia for out-patient laparoscopic gynaecological procedures. *J Med Assoc Thai* 83:1324-1332
5. Ding Y, Fredman B, White PF: (1993) Recovery following outpatient anaesthesia: use of enflurane versus propofol. *J Clin Anesth* 5: 447-450
6. Grigoletto F, Zappala G, Anderson DW, Lebowitz BD: (1999) Norms for the Mini-Mental State Examination in a healthy population. *Neurology* 53:315-320
7. Herberg K: (2000) Entwicklung der sicherheitsrelevanten Leistungsfähigkeit mit dem Lebensalter. *Eur J Ger* 2: 18-26
8. Hogue CW, Bowdle TA, O'Leary C, Duncalf D, Miguel R, Pitts M, Streisand J, Kirvassilis G, Jamerson B, McNeal S, Batenhorst R: (1996) A multicenter evaluation of total intravenous anaesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg* 83:279-85
9. Horton AM, Alana S: (1990) Validation of the Mini-Mental State Examination. *Int J Neurosci* 53:209-212
10. Juckenhövel S, Feisel C, Schmitt HJ, Biedler A: (1999) TIVA mit Propofol/Remifentanil oder balancierter Anästhesie mit Sevofluran/Fentanyl bei laparoskopischen Operationen. *Anaesthesist* 48:807-812
11. Kessler J, Markowitsch H, Denzler P: (1990) MMST - Mini-Mental-Status-Test. Weinheim, Beltz Test GmbH
12. Klockgether-Radke A, Piorek V, Crozier T, Kettler D: (1996) Nausea and vomiting after laparoscopic surgery: a comparison of propofol and thiopentone/ halothane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 13:3-9
13. Korttila K: (1995) Recovery from outpatient anaesthesia. Factors affecting outcome. *Anaesthesia* 50(Suppl):22-28
14. Möllhof T, Burgard G, Prien T: (1995) Übelkeit und Erbrechen nach gynäkologischen Laparoskopien. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 30:23-27
15. Patel SS, Spencer CM: (1996) Remifentanil. *Drugs* 52:417-427
16. Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K, Herberg KP, Kasper SM, Radbruch L: (in press) Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage*
17. Schuhfried D: (1996) Wiener Determinationstest, Version 2. Mödling, Dr. Schuhfried GmbH
18. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Muir KT, Szlam F: (1995) Histamine concentrations and hemodynamic responses after Remifentanil. *Anesth Analg* 80:990-993
19. Song D, Whitten CW, White PF: (2000) Remifentanil Infusion Facilitates Early Recovery for Obese Outpatients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. *Anesth Analg* 90: 1111-1113
20. Suttner S, Boldt J, Schmidt C, Piper S, Kumle B: (1999) Cost analysis of target-controlled infusion-based anesthesia compared with standard anesthesia regimens. *Anesth Analg* 88:77-82
21. Twersky RS, Jamerson B, Warner DS, Fleisher LA, Hogue S: (2001) Hemodynamic and emergence profile of remifentanil versus fentanyl prospectively compared in a large population of surgical patients. *J Clin Anesth* 13:407-416
22. Vuyk J: (1998) TCI: supplementation and drug interactions. *Anesthesia* 53(Suppl 1):35-41
23. Wilhelm W, Berg K, Langhammer A, Bauer C, Biedler A, Larsen R: (1998) Remifentanil bei gynäkologischen Laparoskopien. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33: 552-556
24. Wilhelm W, Schlaich N, Harrer J, Kleinschmidt S, Muller M, Larsen R: (2001) Recovery and neurological examination after remifentanil-desflurane or fentanyl-desflurane anaesthesia for carotid artery surgery. *Br J Anaesth* 86:44-49
25. Winter CG, Hagemann H, Hamann H, Markus H, Ferl T, Hammer-Reitzig S, Pfister EA: (2002) Erfahrungen beim Einsatz des Psychometricsystems COMBITEST bei der Untersuchung des Aufwachverhaltens im Anschluss an Allgemeinanästhesien. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37:209-215.

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Stefan Grond  
Klinik für Anästhesiologie und Operative  
Intensivmedizin  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Ernst-Grube-Straße 40  
D-06097 Halle.