

## Combined use of inhalation anaesthetics and propofol for maintenance of general anaesthesia

M. Hensel<sup>1</sup> · S. Fisch<sup>2</sup> · T. Kerner<sup>3</sup> · A. Wismayer<sup>4</sup> · J. Birnbaum<sup>4</sup>

► **Zitierweise:** Hensel M, Fisch S, Kerner T, Wismayer A, Birnbaum J: Gibt es eine Rationale für die kombinierte Anwendung von volatilen Anästhetika und Propofol zur Aufrechterhaltung der Narkose? Anästh Intensivmed 2019;60:45–55. DOI: 10.19224/ai2019.045

## Gibt es eine Rationale für die kombinierte Anwendung von volatilen Anästhetika und Propofol zur Aufrechterhaltung der Narkose?

- 1 Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Park-Klinik Weißensee, Berlin
- 2 Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin
- 3 Abteilung für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie, Asklepios Klinikum Harburg, Hamburg
- 4 Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité Campus Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin

### Zusammenfassung

**Hintergrund und Fragestellung:** In dieser Beobachtungsstudie wurde ein alternatives Verfahren zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie bezüglich Sicherheit und Praktikabilität getestet. Die Hypothese lautete, dass eine Kombinationsnarkose – bestehend aus Sevofluran-inhalation, low-dose-Propofolinfusion (definierte Zielkonzentration: 1 µg·ml<sup>-1</sup> im Target-Controlled-Infusion-Modus) und Remifentanilgabe – im Vergleich zur totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanil weniger unerwünschte Begleiteffekte zeigt.

**Methodik:** Die Kombinationsnarkose wurde bei 270 konsekutiven Patienten, die sich einer elektiven Operation unterzogen haben, durchgeführt. Um eine möglichst strukturgleiche Kontrollgruppe zu kreieren, wurden nach dem statistischen Verfahren der Matched-Pair-Analyse 270 prospektiv untersuchte Patienten ausgewählt, bei denen die Aufrechterhaltung der Narkose mit einer TIVA erfolgte. Matching-Kriterien waren ASA-Klassifikation, Geschlecht, Body-Mass-Index, Alter, Operation und PONV (postoperatives Übelkeit und Erbrechen)-Risiko. Die Hypnotikasubstitution wurde in beiden Studiengruppen mittels EEG-Signal gesteuert.

**Ergebnisse:** Alle Kombinationsnarkosen konnten problemlos (praktikabel) und ohne anästhesiebedingte Zwischenfälle (sicher) durchgeführt werden. Die minimale alveoläre Konzentration von Sevofluran (Luft-Sauerstoff-Gemisch) in der

Kombinationsnarkose-Gruppe betrug 0,4(0,3–0,6[0,2–1,0]) Vol%. Die Propofol-Dosierung in der TIVA-Gruppe war im Median 8(7–9[5–14]) mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>. In der Kombinationsnarkose-Gruppe wurden 0,22(0,16–0,28[0,05–0,48]) µg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> Remifentanil und in der TIVA-Gruppe 0,25(0,19–0,32[0,05–0,62]) µg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> Remifentanil verabreicht (n.s.). Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich hinsichtlich der PONV-Rate (Kombinationsnarkose: 59/270, TIVA: 84/270, p=0,015), bezüglich des Auftretens unerwünschter Spontanbewegungen der Patienten während der Operation (Kombinationsnarkose: 8/270, TIVA: 38/270, p<0,001), beim Vasopressorenbedarf (Kombinationsnarkose: 121/270, TIVA: 184/270, p<0,001) und bei der Extubationszeit (Kombinationsnarkose: 8(6–11[2–15]) min, TIVA: 10(8–12[2–22]) min, p=0,012).

**Schlussfolgerungen:** Die Verminderung von PONV-Rate und Spontanbewegungen sowie die größere hämodynamische Stabilität zeigen, dass es eine Rationale für die kombinierte Anwendung von volatilen Anästhetika und Propofol zur Aufrechterhaltung der Narkose gibt.

### Summary

**Background:** In this observational study, the feasibility of an alternative technique to maintain general anaesthesia was clinically evaluated. We tested the hypothesis that the combined use of inhaled sevoflurane (oxygen/air mixture), low-dose propofol and remifentanil infusion

### Schlüsselwörter

Allgemeinanästhesie – Aufrechterhaltung – Propofol – Sevofluran – Nebenwirkungen

### Keywords

General Anaesthesia – Maintenance – Propofol – Sevoflurane – Side Effects

is associated with a reduced number of side effects compared to a total intravenous anaesthesia (TIVA) using propofol and remifentanil.

**Methods:** In 270 consecutive patients anaesthesia was performed using sevoflurane, low-dose propofol (constant infusion rate:  $1 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  in the target controlled infusion mode) and remifentanil (combined anaesthesia). A group of 270 prospectively examined patients undergoing TIVA served as the control (matched-pair design). Matching criteria were ASA classification, gender, body-mass index, age, surgical procedure, and PONV (post operative nausea and vomiting) risk. The depth of anaesthesia was controlled in both groups using EEG (Narcotrend monitor).

**Results:** All combination anaesthesias were carried out (safely) without complications or occurrence of anaesthesia-related instances. The minimum alveolar sevoflurane concentration in the combined anaesthesia group was 0.4 (0.3–0.6[0.2–1.0]) vol%. The median propofol dose in the TIVA group was 8 (7–9[5–14]) mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>. The remifentanil dose was 0.22 (0.16–0.28[0.05–0.48]) µg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> in the combined anaesthesia group and 0.25 (0.19–0.32 [0.05–0.62]) µg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> in the TIVA group (n.s.). Significant differences between groups were seen regarding PONV rate (combined Anaesthesia: 59/270, TIVA: 84/270, p=0.015), patient's movements during anaesthesia (combined anaesthesia: 8/270, TIVA: 38/270, p<0.001), need for vasopressors (combined Anaesthesia: 121/270, TIVA: 184/270, p<0.001), and extubation time (combined anaesthesia: 8 (6–11[2–15]) min., TIVA: 10 (8–12[2–22]) min., p=0.012).

**Conclusions:** The combined use of sevoflurane, low-dose propofol and remifentanil for the maintenance of anaesthesia seems to be a feasible alternative to TIVA, with additive effects of both hypnotics possibly reducing the number of side effects such as PONV rate, patient movements during anaesthesia or haemodynamic instability.

## Einleitung

Allgemeinanästhesien werden in der Regel als totale intravenöse Anästhesie mit Propofol oder als Balancierte Anästhesie mit einem Inhalationsnarkotikum – jeweils in Kombination mit einem Opioid – durchgeführt. Beide Anästhesieverfahren haben spezifische Vor- und Nachteile. Ein ideales Anästhetikum, welches allen Patienten gerecht wird und für jede klinische Situation geeignet ist, gibt es nicht. Die Vorteile der Propofolanwendung bestehen in einer zügigen Narkoseeinleitung, einer guten Steuerbarkeit, einem komfortablen Aufwachverhalten sowie in einer geringeren Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) [1]. Dem stehen Nachteile gegenüber, wie das Fehlen eines geeigneten Indikators für den individuellen Propofolbedarf, der von Patient zu Patient erheblich variieren kann [2]. Infolgedessen sind intraoperative Wachphänomene (Awareness) bei der intravenösen Anästhesie häufiger als bei der Anwendung von Inhalationsnarkotika, die über die endexspiratorische Narkosegaskonzentration gesteuert werden kann [3]. Darüber hinaus gibt es Berichte, dass es bei der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) häufiger zu unerwünschten Spontanbewegungen während der Operation kommt als bei der Balancierten Anästhesie [4–6]. Allerdings sind diese unerwünschten Spontanbewegungen nicht nur von der Wahl des Hypnotikums abhängig, sondern auch von den jeweiligen Relaxations- und Analgesieregimen, durch die sich ebenfalls eine Minimierung erzielen ließe. Die Anwendung von Inhalationsnarkotika ist mit einer vermehrten PONV-Neigung und häufigerer postoperativer Agitation assoziiert [7,8]. Es gibt Hinweise, dass die Balancierte Anästhesie mit einer größeren vegetativen Stabilität und einer verlässlicheren Immobilität der Patienten während des operativen Eingriffs einhergeht [9–12]. Angesichts der genannten Vor- und Nachteile von TIVA und Balancierter Anästhesie liegt der Gedanke nahe, in bestimmten klinischen Situationen beide

Verfahren miteinander zu kombinieren [13–16]. Eine häufige Kombination in der Praxis ist die Narkoseinduktion mit Propofol und die Aufrechterhaltung der Anästhesie mit Inhalationsnarkotika wie Sevofluran, Desfluran oder Isofluran. Dieses Vorgehen garantiert den Patienten ein schnelles und sanftes Einschlafen. Außerdem kann die PONV-Rate auf diese Weise um bis zu 20 Prozent reduziert werden [17]. In der Kinderanästhesie konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass Häufigkeit und Schwere des pädiatrischen Emergency Delirs reduziert werden können, wenn am Ende des operativen Eingriffs von Sevoflurananästhesie auf Propofolinfusion umgestellt wird [18,19]. In Anbetracht dieser Erkenntnisse stellt sich die Frage, ob mögliche additive Effekte noch verstärkt werden können, wenn die Co-Medikation von Propofol und Inhalationsnarkotika nicht auf die Narkoseeinleitung beschränkt bleibt, sondern auch auf die Aufrechterhaltung der Anästhesie ausgeweitet wird. Es gibt eine Reihe von klinisch-praktischen Erwägungen, die in diesem Zusammenhang für den adjuvanten Einsatz von Propofol und Inhalationsnarkotika sprechen. So kann es in bestimmten Situationen hilfreich sein, eine TIVA mit Inhalationsnarkotika zu supplementieren, z.B. um eine akute Atemwegsobstruktion zu behandeln, um die Wirkung von Muskelrelaxanzien bei gleichzeitigem Verzicht auf Repetitionsdosen zu verlängern, um unerwünschte Spontanbewegungen in kritischen Phasen der Operation ebenso zu vermeiden wie ein abruptes Erwachen in der Ausleitungsphase der Narkose. Umgekehrt könnte eine kontinuierliche low-dose-Infusion von Propofol im Rahmen einer Inhalationsnarkose zu einer weiteren Absenkung des PONV-Risikos führen. Obwohl viele Anästhesisten in der klinischen Routine in ähnlicher Weise agieren, gibt es kaum Studien bzw. wissenschaftliche Daten, welche die Ratio dieser Vorgehensweise belegen können [20–22].

In der Park-Klinik Weißensee wurde 2015 eine Kombination aus Sevofluran-inhalation, low-dose-Propofolinfusion

und Remifentanilgabe als alternative Methode zur Aufrechterhaltung der Anästhesie eingeführt. Diese Arbeit setzt sich mit der Praktikabilität und Sicherheit eines solchen Verfahrens auseinander, liefert einen klinischen Erfahrungsbericht und gibt einen Überblick über die verfügbare Literatur zu diesem Thema.

## Methode

### Patienten

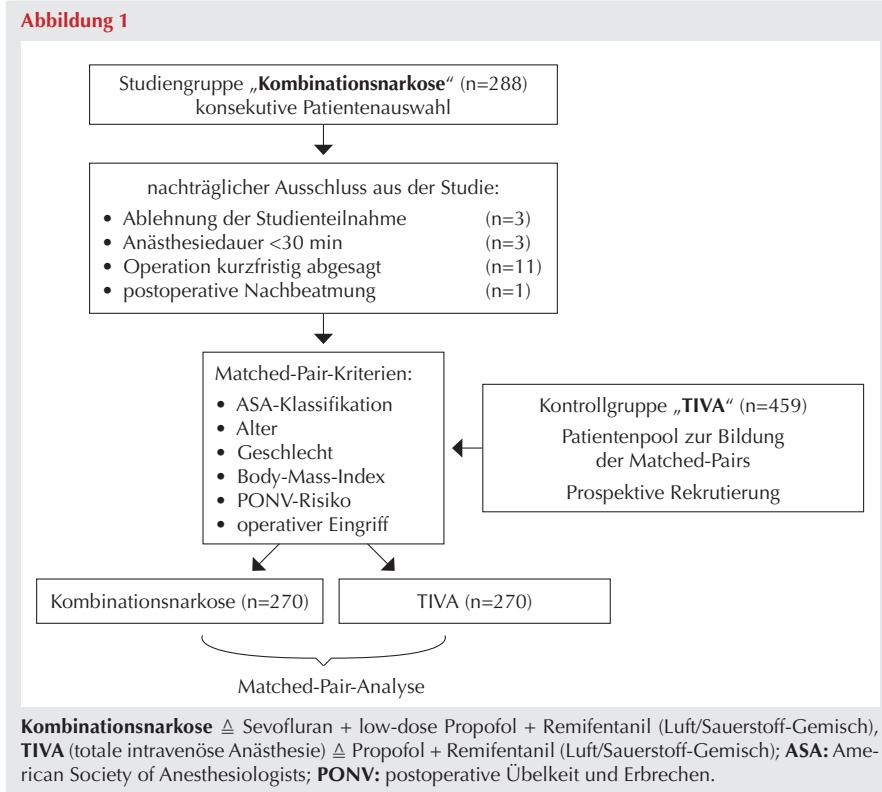
Die vorliegende prospektive Beobachtungsstudie wurde von Januar 2015 bis Februar 2016 mit dem Ziel durchgeführt, die Praktikabilität eines alternativen Verfahrens zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie zu prüfen, welches aus der kombinierten Gabe von Sevofluran, Propofol und Remifentanil besteht (Kombinationsnarkose-Gruppe). Zum Vergleich wurde aus einem Pool von Patienten, die sich im gleichen Zeitraum einer Operation in totaler intravenöser

Anästhesie unterzogen haben, eine Kontrollgruppe gebildet (TIVA-Gruppe). Um eine weitgehende Strukturgleichheit beider Gruppen zu gewährleisten, wurde das Verfahren der Matched-Pair-Analyse angewandt. Das Hauptaugenmerk richtete sich auf klinische Aspekte wie intraoperative Kreislaufstabilität, unerwünschte Spontanbewegungen, Extubationszeit, Aufenthaltsdauer im Aufwachraum, postoperative Schmerzintensität, PONV-Rate, kognitive Funktion und Komplikationen. Die Akquise der Studienteilnehmer erfolgte konsekutiv, indem alle Patienten, die sich einem elektiven operativen Eingriff von mindestens 30 Minuten Dauer unterziehen mussten, über das Projekt informiert wurden (Abb. 1). Unter Berücksichtigung der weiteren Einschlusskriterien (Zustimmung des Patienten, Mindestalter 18 Jahre, ASA-Klassifikation I-III) und Ausschlusskriterien (Notfalleingriffe, Schwangerschaft, postoperative Be-

atmung, mentale Schwäche, Kontraindikation für bestimmte Medikamente und Anästhetika) erfolgte letztlich die Aufnahme in die Studie. Die Entscheidung darüber, welches Anästhesieverfahren zum Einsatz kam, wurde jeweils durch den narkosführenden Anästhesisten gefällt. Um die Praktikabilität der Kombinationsnarkose bewerten zu können, wurden abschließend alle beteiligten Anästhesisten gebeten, die Steuerbarkeit dieser Narkosetechnik im Vergleich zur TIVA einzuschätzen (schlechter steuerbar, genauso gut steuerbar, besser steuerbar). Die Sicherheit des Verfahrens wurde anhand der anästhesiebedingten Komplikationen bewertet. Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Charité Universitätsmedizin Berlin lag vor (EA4/072/14).

### Anästhesie

Sowohl die Narkoseführung als auch die postoperative Schmerztherapie folgten

**Abbildung 1**

klinikspezifischen Therapiestandards. Die für die Kombinationsnarkose gewählten Anästhetikakonzentrationen orientierten sich an eigenen Erfahrungen, die im Rahmen einer Pilotuntersuchung gemacht wurden (siehe Kapitel „Statistik“) sowie an den Empfehlungen anderer Arbeitsgruppen [20]. Am Tag der Operation wurden die Patienten oral mit Midazolam ( $0,05\text{--}0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) prämediziert. In Übereinstimmung mit internationalen Standards wurde eine risikoadaptierte PONV-Prophylaxe durchgeführt (Risikobewertung mit Hilfe des Apfel-Scores) [23,24]. Alle Patienten mit einem Apfel-Score von 2 und 3 erhielten 4 mg Dexamethason i.v. Bei einem Apfel-Score von 4 wurden zusätzlich 4 mg Ondansetron i.v. verabreicht.

Das Standardmonitoring umfasste die Überwachung von EKG, nichtinvasivem Blutdruck (RR), Herzfrequenz (Hf), pulsoxymetrisch gemessener Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ ), inspiratorischer Sauerstoffkonzentration ( $\text{FiO}_2$ ), endtidaler Kohlenstoffdioxidkonzentration

( $\text{etCO}_2$ ), Beatmungsspitzendruck (Pmax) und positivem endexspiratorischem Druck (PEEP). Ein erweitertes hämodynamisches Monitoring (invasive Blutdruckmessung, zentralvenöser Katheter) wurde angewandt, wenn patienten- oder operationsbedingt die Notwendigkeit dazu bestand. Hypertensive Blutdruckwerte (arterieller Mitteldruck, MAD  $>110 \text{ mmHg}$ ) wurden ebenso erfasst wie hypotensive Episoden (MAD-Abfall mehr als 40% des Ausgangswertes oder MAD  $<70 \text{ mmHg}$ ). Zur Behandlung hypotensiver Episoden wurden, unter der Voraussetzung eines ausgeglichenen Volumenstatus, entweder Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor<sup>®</sup>) als intravenöse Bolusgabe oder Noradrenalin als Dauerinfusion verabreicht [25,26].

Die Narkoseeinleitung wurde sowohl in der Kombinationsnarkose-Gruppe als auch in der TIVA-Gruppe mit  $2\text{--}3 \text{ mg}\cdot\text{kgKG}^{-1}$  Propofol durchgeführt. Wenn eine endotracheale Intubation indiziert war, wurden  $0,3\text{--}0,5 \text{ mg}\cdot\text{kgKG}^{-1}$  Rocuronium verabreicht. Repetitions-

dosen des Muskelrelaxans wurden nur in Ausnahmefällen gegeben, wenn die operative Situation dies unbedingt erforderlich machte.

Die Aufrechterhaltung erfolgte in der TIVA-Gruppe mit Hilfe der TCI-Methode (Target Controlled Infusion, Orchestra<sup>®</sup> Base Primea, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland, Effekt-Modus, Snider-Modus). Entsprechend dem TCI-Algorithmus wurde eine Zielkonzentration von  $2\text{--}4 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  Propofol vorgegeben. Remifentanil wurde kontinuierlich in einer Dosierung von  $0,15\text{--}0,3 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  verabreicht. Die Bestimmung der Narkosetiefe wurde routinemäßig mit einem Narkosetiefenmonitor (Narcotrend<sup>®</sup>) durchgeführt, wobei ein Mess-Signal (Narcotrend-Index) zwischen 30 und 60 angestrebt wurde [27,28]. Entsprechend dem aktuellen EEG-Signal wurde die Propofolinfusionsrate angepasst. Die Ausleitung der Narkose begann 3–4 Minuten vor der letzten Hautnaht mit der Unterbrechung der Propofol- und Remifentanil-Infusion.

In der Kombinationsnarkose-Gruppe erfolgte die Aufrechterhaltung der Anästhesie ebenfalls EEG-gesteuert. Die Narkosetiefe wurde ausschließlich über die inspiratorische Sevofluran-Konzentration reguliert (1–3 Vol%). Propofol wurde zeitgleich mit einer geringen Zielkonzentration von  $1 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  im TCI-Modus verabreicht. Die Remifentanil-Infusion erfolgte ebenfalls in einer Dosierung von  $0,15\text{--}0,3 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . Während die Sevofluranzufuhr 20 Minuten vor Ende der Operation bei gleichbleibender Niedrigflussnarkose (Frischgasfluss  $\leq 1 \text{ l/min}$ ) unterbrochen wurde, wurde die Infusion von Propofol und Remifentanil erst nach der letzten Hautnaht beendet. Als unerwünschte Spontanbewegungen wurden Aktivitäten der mimischen Muskulatur, Husten, Schlucken, Pressen sowie Extremitätenbewegungen im Zeitraum zwischen erfolgter Intubation und Beendigung der Anästhetikazufuhr gewertet.

Zur Infusionstherapie erhielten die Patienten  $10\text{--}20 \text{ ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}$  einer kristalloiden Lösung (Sterofundin<sup>®</sup>, Braun

Melsungen). Die Narkosebeatmung (Leon Plus, Heinen + Löwenstein Bad Ems) wurde im PCV-Modus durchgeführt. Der maximale Beatmungsdruck (Pmax) wurde auf 20 cm H<sub>2</sub>O begrenzt. Zur Aufrechterhaltung der Temperaturhomöostase der Patienten wurde ein Warmluft-Gebläsesystem (Bair Hugger 500<sup>®</sup>) eingesetzt. Zwanzig Minuten vor Ende der OP wurde den Patienten ein Oxycodon-Bolus von 0,05–0,1 mg intravenös verabreicht. Zum OP-Ende erhielt jeder Patient gewichtsadaptiert 1–2 g Metamizol intravenös. Bei bestehenden Kontraindikationen wurden alternativ 1 g Paracetamol oder 40 mg Parecoxib intravenös verabreicht. Die weitere Schmerztherapie erfolgte bedarfssadaptiert.

Nach Beendigung der Anästhetikazufuhr wurden die Patienten solange aufgefordert, ihre Augen zu öffnen, bis es eine adäquate Reaktion gab. Der Endotrachealtubus oder der supraglottische Atemweg wurden entfernt, wenn die Patienten wach und reflexaktiv waren und eine suffiziente Spontanatmung wiedererlangt hatten. Die Extubationszeit wurde definiert als Zeit zwischen der vollständigen Unterbrechung der Anästhetikazufuhr (Hypnotika, Opoid) und der Entfernung des künstlichen Atemwegs.

### Postoperative Phase

Alle postoperativen Studiendaten wurden durch unabhängige Personen erfasst, die nicht in die Durchführung der Anästhesie involviert waren. Sowohl das Auftreten von PONV (ja/nein) als auch dessen Intensität wurden bei allen Patienten zu den nachfolgenden Zeitpunkten ermittelt:

- 1) unmittelbar nach Eintreffen im Aufwachraum (AWR),
- 2) kurz vor Verlegung aus dem Aufwachraum,
- 3) zwei Stunden nach Rückübernahme auf die periphere Station.

Die Klassifikation der PONV-Intensität erfolgte anhand von 4 Schweregraden (leicht, moderat, schwer, Erbrechen) per Selbsteinschätzung durch die Patienten. Außerdem wurden der Bedarf an Antiemetika, die Schmerzintensität (Nume-

rische Rating-Skala/NRS: von 0=kein Schmerz bis 10=stärkster vorstellbarer Schmerz), der Schmerzmittelbedarf (Opioide/Nichtopioide-Analgetika) und die Aufenthaltsdauer im Aufwachraum erfasst. Darüber hinaus wurde anhand eines Patientenfragebogens evaluiert, ob es in den ersten 24 Stunden postoperativ weitere PONV-Episoden oder Erinnerungsdefizite gab.

### Statistik

Um eine weitgehende Vergleichbarkeit beider Gruppen zu garantieren, wurde eine Matched-Pair-Analyse durchgeführt. Als Matching-Kriterien wurden angewandt:

1. präoperative Risikoeinstufung (ASA-Klassifikation I–III)
2. Geschlecht (weiblich/männlich)
3. Patientenalter (<40 J, 40–49 J, 50–59 J, ≥60 J)
4. Body-Mass-Index (<20 kg·m<sup>-2</sup>, 20–30 kg·m<sup>-2</sup>, 30–40 kg·m<sup>-2</sup>, >40 kg·m<sup>-2</sup>)
5. PONV-Risiko (Apfel-Score-Grad I–IV)
6. operativer Eingriff (Einteilung in 9 Eingriffsgruppen).

Für alle statistischen Analysen galt jeweils ein Signifikanzniveau von 5%. Bei einem p-Wert kleiner oder gleich 0,05 wurde von statistischer Signifikanz ausgegangen. Mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests erfolgte die Untersuchung auf Normalverteilung. Die Vergleichsanalysen bei normalverteilten Zielgrößen wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Die Analyse nicht normalverteilter Daten erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test. Der Datenvergleich mehrerer Gruppen erfolgte mittels Varianzanalyse oder Kruskal-Wallis-Test. Häufigkeiten wie OP-Verfahren, Komplikationen, intraoperative Bewegungen, Medikamentengaben, PONV etc. wurden mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson sowie dem exakten Test nach Fisher ausgewertet. Zur Ermittlung von Abhängigkeiten zwischen verschiedenen Parametern wurde der lineare Zusammenhang mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht. Zusam-

menhänge zwischen nominalen und intervallskalierten Merkmalen wurden mittels punkt-biserialen Koeffizienten berechnet. In Abhängigkeit von der Normalverteilung werden die Ergebnisse als Mittelwerte±Standardabweichung oder als Median (Interquartilsabstand [Spannweite]) präsentiert. Die Abschätzung der Fallzahl basierte auf einer retrospektiven Datenerhebung an 60 Patienten (Kombinationsnarkose: n=30, TIVA: n=30). Dabei wurde die PONV-Rate als primärer Zielpunkt betrachtet und es zeigte sich ein Unterschied von 10% zwischen beiden Anästhesieverfahren zugunsten der Kombinationsnarkose. Dementsprechend wurde eine Power-Analyse durchgeführt ( $p<0,05$ ; Power 80%; Chi-Quadrat Test). Ein Unterschied von 10% in der PONV-Rate wurde als klinisch relevant betrachtet.

### Ergebnisse

#### Patienten

Unter Berücksichtigung der Matched-Pair-Kriterien wurden die Daten von jeweils 270 Patienten jeder Gruppe (Kombinationsnarkose vs. TIVA) miteinander verglichen. Entsprechend dem gewählten Studiendesign gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede im Hinblick auf demografische Daten, Vorerkrankungen, Narkoserisiko, operative Prozeduren und PONV-Risiko (Tab. 1).

In wenigen Ausnahmefällen (n=12) konnte hinsichtlich des Matching-Kriteriums „Operativer Eingriff“ keine direkte Zuordnung gemäß der gewählten Einteilung nach Eingriffsgruppen vorgenommen werden. In diesen Fällen wurde darauf geachtet, dass Anästhesiedauer und Invasivität des operativen Eingriffs vergleichbar waren.

#### Anästhesie-assozierte Daten

Einundzwanzig Anästhesisten, deren Berufserfahrung im Median 7 Jahre (6–8 [1–32]) betrug, waren in die Studie involviert (TIVA: n=19, Kombinationsnarkose: n=17; n.s.). Alle beteiligten Anästhesisten bewerteten die Kombinationsnarkose als genauso gut steuerbar wie die TIVA. Die überwiegende Mehr-

**Tabelle 1**

Demografische Daten und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer.

	<b>TIVA (n=270)</b>	<b>Kombination (n=270)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahre); Median (IQR[Range])</b>	55 (49–64 [20–84])	57 (51–68 [24–85])	n.s.
<b>Körpergewicht (kg); MW±SD</b>	79±17	81±20	n.s.
<b>Körpergröße (cm); MW±SD</b>	169±19	170±20	n.s.
<b>Geschlecht; weiblich/männlich (n)</b>	167/103	167/103	n.s.
<b>ASA-Klassifikation; Median (IQR[Range])</b>	2 (2–2 [1–3])	2 (2–2 [1–3])	n.s.
<b>Body-Mass-Index (<math>\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}</math>); MW±SD</b>	28±5	28±7	n.s.
<b>PONV-Score präop.; Median (IQR[Range])</b>	2 (2–3 [0–4])	2 (2–3 [0–4])	n.s.
<b>Operationen (n):</b>			
Hernienchirurgie	30	28	n.s.
plastische Chirurgie	6	7	n.s.
laparoskopische Eingriffe	46	45	n.s.
Brustchirurgie	21	23	n.s.
Hüft- und Knieendoprothetik	57	59	n.s.
Traumatologie	22	22	n.s.
gynäkologische Eingriffe	35	35	n.s.
Laparotomien	50	47	n.s.
Sonstiges	3	4	n.s.

**Tabelle 2**

Intraoperative Daten.

	<b>TIVA (n=270)</b>	<b>Kombination (n=270)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anästhesiedauer (min); Median (IQR [Range])</b>	85 (65–120 [35–240])	90 (74–123 [30–290])	n.s.
<b>Remifentanil-Infusionsrate (<math>\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}</math>); Median (IQR [Range])</b>	0,25 (0,19–0,32 [0,05–0,62])	0,22 (0,16–0,28 [0,05–0,48])	n.s.
<b>Narcotrend-Index (keine Dimension); Median (IQR [Range])</b>	41 (37–45 [5–74])	43 (38–47 [8–69])	n.s.
<b>arterieller Mitteldruck (mmHg); Median (IQR [Range])</b>	72 (67–80 [42–130])	76 (69–82 [50–110])	n.s.
<b>Herzfrequenz (<math>\text{min}^{-1}</math>); Median (IQR [Range])</b>	64 (59–68 [30–125])	67 (62–70 [38–105])	n.s.
<b>Bedarf an Vasopressoren (n)</b>	184/270 (68%)	121/270 (45%)	p<0,001
<b>Cafedrin-Dosis (mg); Median (IQR [Range])</b>	80 (20–100 [0–260])	40 (0–80 [0–300])	p<0,001
<b>prophylaktische Dexamethasongabe (n)</b>	205/270 (76%)	195/270 (72%)	n.s.
<b>prophylaktische Ondansetrongabe (n)</b>	45/270 (17%)	41/270 (15%)	n.s.
<b>Sevofluran-Konzentration (Vol% endtidal); Median (IQR [Range])</b>	-	0,7 (0,6–1,2 [0,3–2,0])	-
<b>minimale alveolare Konzentration (Vol%); Median (IQR [Range])</b>	-	0,4 (0,3–0,6 [0,2–1,0])	-
<b>Propofol-Infusionsrate (<math>\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}</math>); Median (IQR [Range])</b>	8 (7–8 [5–14])	2 (2–2 [1–3])	p<0,001
<b>spontane Bewegungen während der Anästhesie (n)</b>	38/270 (14%)	8/270 (3%)	p<0,001
<b>Extubationszeit (min); Median (IQR [Range])</b>	10 (8–12 [2–22])	8 (6–11 [2–15])	p=0,012

heit der Patienten wurde endotracheal intubiert (TIVA: 238/270, Kombinationsnarkose: 245/270; n.s.). Muskelrelaxanzien wurden in der Regel nur für die endotracheale Intubation verwandt. Repetitionsdosen von Rocuronium wurden in 28 Fällen verabreicht (TIVA: n=16, Kombinationsnarkose: n=12; n.s.). Supraglottische Atemwege (LMA-proseal, LMA-classic, LMA-fasttrach) kamen bei 32 Patienten der TIVA-Gruppe und 25 Patienten der Kombinationsnarkose-Gruppe zum Einsatz (n.s.). Anästhesiebedingte Komplikationen wurden in keinem Fall beobachtet.

### Intraoperative Daten

In Tabelle 2 sind Informationen zum intraoperativen Verlauf zusammengefasst. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden bei der Häufigkeit unerwünschter Spontanbewegungen der Patienten, beim Vasopressorenbedarf und bei der Extubationszeit zugunsten der Kombinationsnarkose gesehen. Der Narcotrend-Index zum Hautschnitt betrug 36 (32–41 [7–55]) in der TIVA-Gruppe und 38 (35–43 [10–53]) in der Kombinationsnarkose-Gruppe (n.s.). Zum Zeitpunkt der Hautnaht waren die Werte wie folgt: 50 (46–55 [20–74]) in der TIVA-Gruppe und 56 (51–60 [31–69]) in der Kombinationsnarkose-Gruppe (n.s.).

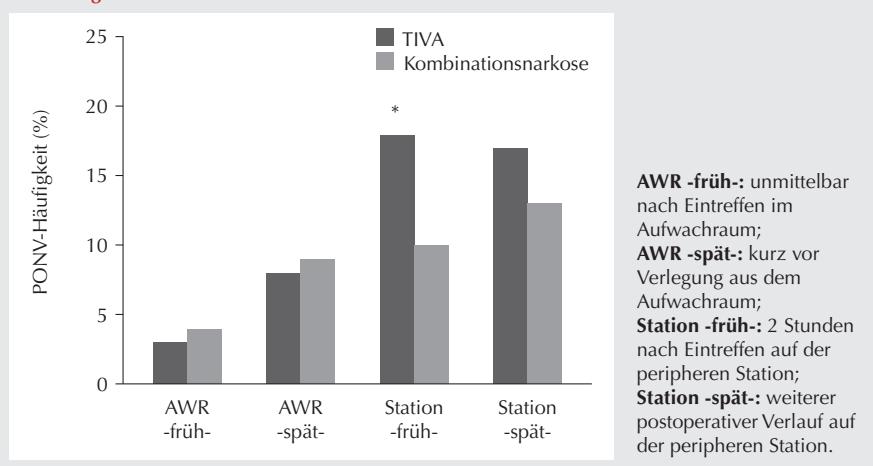
### Postoperative Daten

Die Tabelle 3 gibt einen Überblick über den Verlauf in der unmittelbaren postoperativen Phase. Während das präoperative PONV-Risiko und die prophylaktische Dexamethason- und Ondansetronmedikation in beiden Gruppen vergleichbar waren, wurden nach der Operation in der TIVA-Gruppe mehr PONV-Episoden beobachtet, mit einem Häufigkeitsgipfel zwei Stunden nach Rückübernahme auf die periphere Station (Abb. 2). Während des Aufenthalts im Aufwachraum wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede beobachtet, obwohl PONV-Episoden in dieser Phase etwas häufiger in der Kombinationsnarkose-Gruppe registriert wurden. Von den TIVA-Patienten mit PONV zeigten 42 (50%) leichte, 25 (30%) moderate und

**Tabelle 3**

Postoperative Daten.

	<b>TIVA (n=270)</b>	<b>Kombination (n=270)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Aufenthaltsdauer im Aufwachraum (min); Median (IQR [Range])</b>	45 (35–60 [25–210])	45 (35–60 [30–190])	n.s.
<b>Schmerzintensität nach Aufnahme (NRS); Median (IQR [Range])</b>	4 (3–5 [0–7])	4 (3–5 [0–9])	n.s.
<b>Schmerzintensität nach 30 Minuten (NRS); Median (IQR [Range])</b>	4 (3–6 [0–10])	5 (4–6 [0–10])	n.s.
<b>Oxycodon-Verbrauch (mg); Median (IQR [Range])</b>	9 (8–10 [0–18])	9 (8–10 [0–16])	n.s.
<b>postoperative Übelkeit und Erbrechen (n)</b>	84/270 (31%)	59/270 (22%)	p=0,015
<b>Antiemetika-Bedarf (n)</b>	57/270 (21%)	35/270 (13%)	p=0,012
<b>Erinnerungsdefizite; Selbstbewertung durch die Patienten (n)</b>	40/270 (15%)	38/270 (14%)	n.s.

**Abbildung 2**

11 (13%) schwere Verläufe. Erbrechen wurde bei 6 Patienten (7%) beobachtet. In der Kombinationsnarkose-Gruppe litten 27 Patienten (46%) an leichten, 22 Patienten (37%) an moderaten und 6 Patienten (10%) an schweren Symptomen. Erbrechen geschah in dieser Gruppe bei 4 Patienten (7%). Diesbezüglich gab es keinen signifikanten Gruppenunterschied. Der postoperative Bedarf an Nicht-Opioidanalgetika (Metamizol) betrug 3,2 g (2,8–3,6 [0–6,7]) in der TIVA-Gruppe und 3,4 g (2,9–4,1 [0–7]) in der Kombinationsnarkosegruppe (n.s.). Die obligatorische intraoperative Gabe von 1–2 g Metamizol i.v. wurde bei dieser Bilanz nicht berücksichtigt.

## Diskussion

In dieser Studie konnte der Nachweis erbracht werden, dass die kombinierte Gabe von Sevofluran, low-dose-Propofol und Remifentanil ein sicheres und praktikables Verfahren zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie darstellt. Im Vergleich zur TIVA zeigten die Patienten der Kombinationsnarkose-Gruppe eine größere hämodynamische Stabilität, weniger unerwünschte Spontanbewegungen, eine geringere PONV-Häufigkeit sowie eine kürzere Extubationszeit.

## Kombinierte Anwendung von Propofol und Inhalationsanästhetika

Die Kombination von Propofol und Inhalationsanästhetika zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde bislang vor allem in tierexperimentellen Studien untersucht [29,30]. Darüber hinaus gibt es vereinzelte Berichte über die Anwendung am Menschen [31,32]. Neben unserer Untersuchung gibt es drei weitere klinische Studien, die sich mit dieser Thematik auseinandersetzt haben [20–22]. Diese basieren jedoch auf wesentlich geringeren Patientenzahlen. So haben Luo und Mitarbeiter bei erwachsenen Patienten zeigen können, dass die zusätzliche Infusion von Propofol dosisabhängig zu einer Reduktion der minimalen alveolären Konzentration (MAC) von Sevofluran führt [21]. Die Autoren steuerten die Anästhesie im TCI-Modus, wobei steigende Plasma-Zielkonzentrationen für Propofol zwischen 1 und 6  $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  angestrebt wurden. Im Ergebnis kam es zu einer Verminderung des MAC-Werts für Sevofluran um bis zu 73%. In unserer Studie wurde die Plasma-Zielkonzentration für Propofol auf 1  $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  festgelegt und die Narkosetie ausschließlich über die Sevoflurankonzentration gesteuert. Unter dieser Bedingung benötigten die Patienten der Kombinationsnarkose-Gruppe im Median einen MAC-Wert von 0,4 Vol% für eine adäquate Narkosetie. Vergleicht man dieses Ergebnis mit den Resultaten anderer Arbeitsgruppen, die unter Verzicht auf Lachgas mit Sevofluraninhalation und der Gabe von Remifentanil in vergleichbarer Dosierung gearbeitet haben, dann zeichnet sich eine signifikante Reduktion des Sevofluranbedarfs ab [33,34]. Allerdings erlaubt das Design unserer Studie keine definitiven Aussagen zu pharmakokinetischen Aspekten sowie darüber, ob Sevofluran und Propofol bioäquivalent eingesetzt wurden.

## Postoperative Übelkeit und Erbrechen

Dieses Phänomen wurde in der TIVA-Gruppe häufiger beobachtet als in der Kombinationsnarkose-Gruppe. In der frühen postoperativen Phase, im Aufwachraum, traten allerdings kaum PONV-Ereignisse auf. Diese hatten mit zweistündiger Verzögerung ihren Häufigkeitsgipfel auf der peripheren Station. Wir interpretieren dieses Ergebnis als Hinweis darauf, dass die kontinuierliche low-dose-Applikation von Propofol zu einer signifikanten Reduktion des PONV-Risikos bei Inhalationsanästhesien führt und dass dieser Effekt auch nach Beendigung der Narkose für mehrere Stunden anhält. Dies und die konsequente, bedarfssadaptierte PONV-Prophylaxe haben mutmaßlich dazu beigetragen, dass die TIVA im Hinblick auf den antiemetischen Effekt keinen Vorteil gegenüber der Kombinationsnarkose gezeigt hat. Seit den späten 1990er Jahren gelten Inhalationsanästhetika als Risikofaktor für die Entwicklung von PONV. Im Gegensatz dazu reduziert eine intravenöse Anästhesie mit Propofol das relative PONV-Risiko um 19% [17]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Propofol auch in subnarkotischen Dosierungen zu einer verringerten PONV-Rate führt und zwar ohne ungünstige hämodynamische oder sedierende Effekte [35]. In letzter Zeit wird die Rolle der TIVA als „Goldstandard“ zur Vermeidung von PONV differenzierter betrachtet. Dazu hat unter anderem der weitgehende Verzicht auf Lachgas beigetragen, einem Anästhetikum mit ausgeprägter emetischer Wirkung. Apfel und Mitarbeiter konnten eindrucksvoll zeigen, dass auch bei einer Inhalationsanästhesie die Verwendung eines Luft-Sauerstoff-Gemisches statt eines Lachgas-Sauerstoff-Gemisches für die Narkosebeatmung zu einer deutlichen Reduktion des PONV-Risikos führt [36]. Dieses Risiko kann noch weiter reduziert werden durch die prophylaktische Gabe von Antiemetika wie Dexame-thason, Ondansetron, Droperidol oder Dimenhydrinat. Jede dieser Substanzen vermag das relative PONV-Risiko um

26% zu senken [36]. Im Ergebnis einer Meta-Analyse randomisierter Studien kamen Schaefer und Mitarbeiter zu dem Schluss, dass es auch bei Patienten mit erhöhtem PONV-Risiko nicht notwendig ist, auf Inhalationsanästhetika zu verzichten, da die Gabe von einem oder mehreren Antiemetika den gleichen (oder einen größeren) Effekt hat wie die Durchführung einer Propofol-basierten TIVA [37]. In unserer Studie wurden alle Patienten einem präoperativen Risiko-Screening unterzogen und es wurde eine risikoadaptierte Prophylaxe durchgeführt. Im Hinblick auf die beobachtete PONV-Häufigkeit sind unsere Ergebnisse vergleichbar mit den Resultaten anderer Arbeitsgruppen [38]. Neben der von uns gewählten risikoadaptierten Prophylaxe-Strategie zur Verminderung von PONV gibt es risikounabhängige Strategien, bei denen alle Patienten präoperativ ein Antiemetikum bekommen. Bislang konnte jedoch nicht gezeigt werden, dass eine der beiden Strategien überlegen ist [37].

## Unerwünschte Spontanbewegungen und hämodynamische Stabilität

Die Unterschiede zwischen TIVA und Kombinationsnarkose im Hinblick auf die Häufigkeit unerwünschter Spontanbewegungen und die hämodynamische Stabilität während der Anästhesie sind vermutlich auf unterschiedliche pharmakodynamische Eigenschaften der Substanzen zurückzuführen [16]. Von Bedeutung ist dabei, dass Bewusstseinsverlust, Immobilität und vegetative Stabilität, als gewünschte Effekte der Allgemeinanästhesie, auf verschiedenen Ebenen des Zentralnervensystems vermittelt werden [9–11]. Während Hypnose und Amnesie durch die Blockade kortikaler Strukturen zustande kommen, werden Antinoizeption, Immobilität und vegetative Stabilität vor allem durch die Inhibition spinaler Neurone vermittelt [9,10]. Diesbezüglich scheinen Propofol und Sevofluran in unterschiedlicher Weise zu wirken. Während die hypnotischen Effekte beider Substanzen vergleichbar sind, scheint Sevofluran vor allem in höherer Dosierung spinale Reflexe stär-

ker zu unterdrücken als Propofol [10]. Klinische Studien, die über eine größere vegetative Stabilität unter Sevofluran-anästhesie berichten, bestätigen diese Beobachtung [39–41]. Mehrere Autoren konnten zeigen, dass die kombinierte Anwendung von Propofol und Sevofluran eine additive Wirkung auf die Immobilität während operativer Eingriffe hat [13,21]. Dies wurde mit der Interaktion beider Substanzen am GABAA-Rezeptor begründet. Der Rezeptor besitzt eine  $\alpha$ - und eine  $\beta$ -Untereinheit, die jeweils als Bindungsort für eines der beiden Hypnotika fungieren [42,43]. Ob diese unterschiedlichen Bindungsorte eine klinische Relevanz besitzen, ist unklar. Im Hinblick auf die signifikant höhere Rate an unerwünschten Spontanbewegungen in der TIVA-Gruppe sind unsere Ergebnisse in Übereinstimmung mit den Resultaten anderer Autoren, die zum Teil über Inzidenzen zwischen 30% und 65% bei Propofolanästhesien berichten [4–6]. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Dosierung des Opioids für diese Phänomene ebenfalls eine wichtige Rolle spielt. In unserer Studie war die Remifentanildosisierung in beiden Gruppen jedoch vergleichbar, so dass diesbezüglich eine Fehlinterpretation der Ergebnisse weitgehend auszuschließen ist.

## Extubationszeit und kognitive Funktion

Etwa 15% der Patienten beider Gruppen berichteten in unserer Untersuchung über vorübergehende Erinnerungslücken. Zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung wurden jedoch keine kognitiven Defizite mehr vermeldet. Insofern bewerten wir sowohl die TIVA als auch die Kombinationsnarkose als Anästhesieverfahren, die eine schnelle postoperative Erholung ermöglichen. Die Extubationszeit war nach einer Kombinationsnarkose im Durchschnitt 2 Minuten kürzer als nach einer TIVA. Dies könnte im hohen Standardisierungsgrad begründet sein, mit dem die Kombinationsnarkosen durchgeführt wurden. Die Sevofluranzufuhr wurde systematisch

20 Minuten vor Ende der Operation unterbrochen und die low-dose-Propofolinfusion wurde gemeinsam mit der Remifentanilgabe bis zur Hautnaht fortgeführt. Dieser Vorgehensweise lag die Überlegung zugrunde, dass es bei einer Niedrigflussnarkose über ein Rückatmungssystem mit einem Frischgasfluss  $\leq 1$  l/min und einem Rückatemanteil von mindestens 50% nur zu einer langsamem Verminderung der inspiratorischen Sevoflurankonzentration kommt, die mehrere Minuten dauert. Der nachlassende hypnotische Effekt sollte wiederum durch die low-dose-Propofolinfusion bis zum Ende der Operation supplementiert werden. Verglichen mit der Kombinationsnarkose fiel bei der TIVA eine wesentlich größere Streuung (Spannweite) der Extubationszeiten zwischen 2 und 22 Minuten auf. Eine größere interindividuelle Variabilität des Aufwachverhaltens nach Propofolnarkosen könnte der Grund dafür sein.

### Limitationen der Studie

Unsere Untersuchung hat einige Einschränkungen, die Erwähnung finden müssen. Zunächst muss betont werden, dass die Studie nicht den Anspruch erhebt, einen pharmakologischen Vergleich zwischen beiden Hypnotika anzustellen. Vielmehr ging es darum, die Praktikabilität eines alternativen Verfahrens zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie unter rein klinischen Aspekten zu testen und dieses Verfahren unter praktischen Kriterien mit der TIVA zu vergleichen. Unterschiede zwischen den Studiengruppen sollten ausschließlich unter dieser Prämisse betrachtet werden.

Das Fehlen einer Randomisierung beeinträchtigt die Aussagekraft unserer Ergebnisse. Allerdings haben wir versucht, durch eine Matched-Pair-Analyse weitgehend homogene, strukturgleiche Gruppen zu schaffen. Auf diese Weise konnte zum Beispiel der Einfluss un-

terschiedlicher operativer Eingriffe auf Häufigkeit und Schwere von PONV-Ereignissen minimiert werden. Auch die große Zahl der eingeschlossenen Patienten erhöht die Schlüssigkeit unserer Aussagen.

Ein weiteres Manko besteht im Fehlen einer zweiten Vergleichsgruppe, in der die Aufrechterhaltung der Anästhesie ausschließlich mit Sevofluran, Remifentanil und einem Luft-Sauerstoff-Gemisch realisiert wurde. Angesichts eigener Erfahrungen mit dieser Anästhesietechnik sowie unter Berücksichtigung von Daten aus der Literatur kann man jedoch davon ausgehen, dass durch die low-dose-Propofolinfusion eine 50% bis 70%ige Reduktion des Sevofluranverbrauchs möglich ist [21]. Angesichts der unterschiedlichen Ausleitungsmodalitäten muss auch der Unterschied bei den Extubationszeiten zwischen beiden Gruppen zurückhaltend bewertet werden. Das standardisierte Ausleitungsregime in der

Kombinationsnarkose-Gruppe wurde bereits diskutiert. In der TIVA-Gruppe hätte eine frühzeitige Unterbrechung der Propofol- und Remifentanilinfusion wahrscheinlich zu vergleichbaren Extubationszeiten wie in der Kombinationsnarkose-Gruppe geführt.

## Fazit

**Die kombinierte Anwendung von Sevofluran und Propofol zur Aufrechterhaltung der Narkose stellt eine sichere Anästhesietechnik dar, die auf additiven Effekten beider Hypnotika zu basieren scheint. Es gibt eine Reihe von klinischen Situationen, die ein solches Vorgehen durchaus berechtigt erscheinen lassen. Unter der Prämisse, dass das PONV-Risiko durch die kontinuierliche low-dose-Propofolinfusion gesenkt wird, sind folgende Einsatzmöglichkeiten für die Kombinationsnarkose denkbar:**

- **Fälle mit erhöhtem Awarenessrisiko, bei denen kein Narkosetiefenmonitoring verfügbar ist**
- **beidseitige Armanlagerung während der Operation notwendig (periphervenöser Zugang schlecht erreichbar, höheres Diskonnektionsrisiko)**
- **Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung (bronchodilatatorischer Effekt des Sevofluran)**
- **hämodynamische Stabilität während der Operation besonders wichtig (geriatrische und/oder kardiovaskulär eingeschränkte Patienten)**
- **Verlängerung der Wirkung von Muskelrelaxanzien bei gleichzeitigem Verzicht auf Repetitionsdosen (Hüftendoprothetik, Chirurgie großer Bauchwandhernien).**

**Ob die Wirkung beider Hypnotika zusammen höher ist als die Einzelwirkungen, oder ob sich die Effekte sogar potenzieren, bleibt jedoch unbeantwortet. Im Idealfall würden sich die Wirkungen beider Substanzen ergänzen, während gleichzeitig die Nebenwirkungen der jeweiligen Substanz reduziert würden. Diese Praxis-relevante Fragestellung sollte in zukünftigen Studien detailliert untersucht werden.**

## Literatur

1. Langley MS, Heel RC: Propofol: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs* 1988;35:334–372
2. Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS: Evaluation of the predictive performance of a 'Diprifusor' TCI system. *Anaesthesia* 1998;53:61–67
3. Errando CL, Sigl JC, Robles M, Calabuig E, Garcia J, et al: Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *Br J Anaesth* 2008;101:178–185
4. Ashworth J, Smith I: Comparison of desflurane with isoflurane or propofol in spontaneously breathing ambulatory patients. *Anesth Analg* 1998;87:312–318
5. Watson KR, Shah MV: Clinical comparison of 'single agent' anaesthesia with sevoflurane versus target controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 2000;85:541–546
6. Smith I, Thwaites AJ: Target-controlled vs. sevoflurane: a double-blind, randomised comparison in day-case anaesthesia. *Anaesthesia* 1999;54:745–752
7. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, et al: Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002;88:659–668
8. Yu D, Chai W, Sun X, Yao L: Emergence agitation in adults: risk factors in 2,000 patients. *Can J Anaesth* 2010;57:843–848
9. Mourisse J, Lerou J, Struys M, Zwarts M, BOIJ: Multi-level approach to anaesthetic effects produced by sevoflurane or propofol in humans: 1. BIS and blink reflex. *Br J Anaesth* 2007;98:737–745
10. Mourisse J, Lerou J, Struys M, Zwarts M, BOIJ: Multi-level approach to anaesthetic effects produced by sevoflurane or propofol in humans: 2. BIS and tetanic stimulus-induced withdrawal reflex. *Br J Anaesth* 2007;98:746–755
11. Rampil IJ, King BS: Volatile anaesthetics depress spinal motor neurons. *Anesthesiology* 1996;85:129–134
12. Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC, Flood P, Gray AT, Harris RA, et al: Inhaled anaesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anaesthetic concentration. *Anesth Analg* 2003;97:718–740
13. Harris RS, Lazar O, Johansen JW, Sebel PS: Interaction of propofol and sevoflurane on loss of consciousness and movement to skin incision during general anesthesia. *Anesthesiology* 2006;104:1170–1175
14. Diz JC, Del Rio R, Lamas A, Mendoza M, Duran M, Ferreira LM: Analysis of pharmacodynamics interaction of sevoflurane and propofol on bispectral index during general anaesthesia using a response surface model. *Br J Anaesth* 2010;104:733–739
15. Shafer SL, Hendrickx JF, Flood P, Sonner J, Eger EI 2nd: Additivity versus synergy: a theoretical analysis of implications for anesthetic mechanisms. *Anesth Analg* 2008;107:507–524
16. Hendrickx JF, Eger EI 2nd, Sonner JM, Shafer SL: Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg* 2008;107:494–506
17. Apfel CC, Stoecklein K, Lipfert P: PONV: a problem of inhalational anaesthesia? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005;19:485–500
18. Costi D, Ellwood J, Wallace A, Ahmed S, Waring L, Cyna A: Transition to propofol after sevoflurane anaesthesia to prevent emergence agitation: a randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth* 2015;25:517–523
19. van Hoff SL, O'Neill ES, Cohen LC, Collins BA: Does a prophylactic dose of propofol reduce emergence agitation in children receiving anesthesia? A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth* 2015;25:668–676
20. Sun DX, Zheng YH, Zhou AX, Hu MP: The best concentration ratio of propofol controlled-infusion combined with sevoflurane in anesthesia for patients undergoing laparoscopy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008;88:3186–3188
21. Luo LL, Zhou LX, Wang J, Wang RR, Huang W, Zhou J: Effects of propofol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane for immobility at skin incision in adult patients. *J Clinical Anesth* 2010;22:527–532
22. Xu R, Zhou S, Yang J, Li H, Zhang Q, Zhang G, et al: Total intravenous anesthesia produces outcomes superior to those with combined intravenous-inhalation anesthesia for laparoscopy. *Anesthetic drug interaction: an overview*. *J Clinical Anesth* 1997;9:27S–32S
23. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N: A simplified

- risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999;91:693–700
24. Rüschi D, Eberhart LHJ, Wallenborn J, Kranke P: Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia – An evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:733–741
25. Bein B, Christ T, Eberhart LHJ: Cafedrine/Theodrenaline (20:1) is an established alternative for the management of arterial hypotension in Germany – a review based on a systematic literature search. *Front Pharmacol* 2017;8:1–8
26. Heller AR, Radke J, Koch T: Proof of efficacy and dose-response relationship of Akrinor® in patients during general and regional anaesthesia. *Anästh Intensivmed* 2008;49:308–317
27. Eckle VS, Schneider G: Is it worth to monitor anaesthetic depth? *Anästh Intensivmed* 2017;58:542–548
28. Tünsmeyer J, Hopster K, Kästner SB: Clinical use of a multivariate electroencephalogram (Narcotrend) for assessment of anaesthetic depth in horses during isoflurane-xylazine anaesthesia. *Front Vet Sci* 2016;3:25. DOI:10.3389/fvets.2016.00025
29. Singsank-Coats J, Seddighi R, Rohrbach BW, Cox SK, Egger CM, Doherty TJ: The anesthetic interaction of propofol and sevoflurane on the minimum alveolar concentration preventing motor movement (MACNM) in dogs. *Can J Vet Res* 2015;79:95–100
30. Dzikiti BT, Stegmann FG, Cromarty D, Dzikiti LN, Hellerbrekers LJ: Effects of propofol on isoflurane minimum alveolar concentration and cardiovascular function in mechanically ventilated goats. *Vet Anaesth Analg* 2011;38:44–53
31. Harris RS, Lazar O, Johansen JW, Sebel PS: Interaction of propofol and sevoflurane on loss of consciousness and movement to skin incision during general anesthesia. *Anesthesiology* 2006;104:1170–1175
32. Wang Q, Li YH, Wang TL, Feng H, Cai B: Protective effects of low-dose sevoflurane inhalation and propofol anesthesia on the myocardium after carotid endarterectomy: A randomized controlled trial. *Chin Med J* 2015;128:1862–1866
33. Albertin A, Casati A, Bergonzi PC, Moizo E, Lombardo F, Torri G: The effect of adding nitrous oxide on MAC of sevoflurane combined with two target-controlled concentrations of remifentanil in women. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:431–437
34. Zou ZY, Zhao YL, Yang XL, Zhang GY, Zhou HG: Effects of different remifentanil target concentrations on MAC BAR of sevoflurane in gynaecological patients with CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum stimulus. *Br J Anaesth* 2015;114:634–639
35. Ewelenko P, Janny S, Dejonckheere M, Andry G, Wyns C: Antiemetic effect of subhypnotic doses of propofol after thyroidectomy. *Br J Anaesth* 1996;77:463–467
36. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder J et al: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004;350:2441–2451
37. Schaefer MS, Kranke P, Weibel S, Kreysing R, Kienbaum P: Total intravenous anaesthesia versus single-drug pharmacological antiemetic prophylaxis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:750–760
38. Park SK, Cho EJ: A randomized controlled trial of two different interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting: total intravenous anaesthesia using propofol and remifentanil versus prophylactic palonosetron with inhalational anaesthesia using sevoflurane-nitrous oxide. *J Int Med Res* 2011;39:1808–1815
39. Moran AP, Stock K, Jenkins C, Uncles D, Panayiotou S, Spring C, et al: Co-induction of anaesthesia with 0.75 mg kg propofol followed by sevoflurane: a randomized trial in the elderly with cardiovascular risk factors. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:183–187
40. Neukirchen M, Kienbaum P: Sympathetic nervous system: evaluation and importance for clinical general anesthesia. *Anesthesiology* 2008;109:1113–11131
41. Hernandez-Palazon J, Izura V, Fuentes-Garcia D, Piqueras-Perez C, Domenech-Asensi P, Falcon-Arana L: Comparison of the effects of propofol and sevoflurane combined with remifentanil on transcranial electric motor-evoked and somatosensory-evoked potential monitoring during brainstem surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2015;27:282–288
42. Jurd R, Arras M, Lambert S, Drexler B, Siegwart R, Crestani F, et al: General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta 3 subunit. *FASEB J* 2003;17:250–252
43. Benke D, Fritschy JM, Trzeciak A, Bannwarth W, Mohler H: Distribution, prevalence, and drug binding profile of gamma-aminobutyric acid type A receptor subtypes differing in the beta-subunit variant. *J Biol Chem* 1994;269:27100–27107.

### Korrespondenz-adresse

**Priv.-Doz. Dr. med.  
Mario Hensel**



Chefarzt der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Park-Klinik Weißensee  
Schönstraße 80  
13086 Berlin, Deutschland  
Tel.: 030 9628 3502  
Fax: 030 9628 3505  
E-Mail: hensel@park-klinik.com