

Aus der

Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. Peter

**ERHOLUNG KOGNITIVER UND PSYCHOMOTORISCHER
FUNKTIONEN NACH BALANCIERTER ANÄSTHESIE**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michael Peter Müller

aus

Erlangen

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: **Prof. Dr. med. D. Schwender**

Mitberichterstatter: **Priv. Doz. Dr. med. S. Noachtar**

Mitbetreuung durch die

promovierten Mitarbeiter: **Dr. med. A. Schwartz**

Dr. med. B. Demal

Dekan: **Prof. Dr. med. D. Reinhardt**

Tag der mündlichen Prüfung: **20.10.2005**

INHALTSVERZEICHNIS:**1. Einleitung****2. Methodische Einführung**

2.1. volatile Anästhetika

2.1.1. Isofluran

2.1.2. Sevofluran

2.1.2.1. physikochemische Eigenschaften

2.1.2.2. Pharmakokinetik

2.1.2.3. Pharmakodynamik

2.1.2.4. Narkoseeinleitung

2.1.2.5. Aufrechterhaltung der Narkose

2.1.2.6. Kinderanästhesie

2.1.2.7. unmittelbares Aufwachverhalten

2.1.2.8. Erholung psychomotorischer und kognitiver Fähigkeiten

2.1.2.9. Nebenwirkungen

2.2. Injektionsanästhetikum

2.2.1. Disoprivan

2.3. Analgetikum

2.3.1. Fentanyl

2.4. Muskelrelaxans

2.4.1. Atracurium

2.5. Prämedikation

2.5.1. Lormetazepam

2.5.2. Midazolam

2.6. Kognitive Testverfahren

2.6.1. Befolgen einfacher Kommandos/ Orientierungsfähigkeit zur eigenen Person

2.6.2. Visuelle Analogskalen

2.6.3. Wahlreaktionszeiten

2.6.4. Zahlnachsprechen

2.6.5. Memo-Test

2.6.6. modifizierter Aldrete-Score

3. Methode

3.1. Patienten

3.2. Präoperative Datenerhebung

3.3. Anästhesieverfahren

3.4. Postoperative Datenerhebung

3.5. Hypothesenkomplex

4. Ergebnisse

4.1. Stichprobenmerkmale

4.2. Der Eingriff

4.2.1. Dauer

4.2.2. Pharmakaverbrauch

4.3. Testdaten

4.3.1. Befolgen einfacher Kommandos/ Orientierungsfähigkeit zur eigenen Person

4.3.2. Visuelle Analogskalen

4.3.3. Wahlreaktionszeiten

4.3.4. Zahlnachsprechen

4.3.5. Memo-Test

4.3.6. Modifizierter Aldrete-Score

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methode

5.2. Diskussion der Ergebnisse

6. Zusammenfassung

7. Literaturverzeichnis

8. Lebenslauf

1. Einleitung

Anästhetika beeinflussen in beachtlichem Masse neuropsychologische und mentale Leistungen. Die vollständige Ausschaltung der Perzeption und Verarbeitung äußerer Ereignisse während einer Allgemeinanästhesie ist ein von Anästhesisten und Patienten genauso gewünschter Effekt wie deren möglichst schnelle und vollständige Reversibilität nach Abklingen der Narkose.

Vor allem unter dem steigenden Druck sozioökonomischer Zwänge wird der Ruf zur ambulanten und tageschirurgischen Durchführung von Eingriffen, die früher unter stationären Bedingungen durchgeführt worden wären, immer stärker. Somit wird der behandelnde Anästhesist verstärkt mit der Aufgabe konfrontiert, einerseits eine schonende Narkose mit maximalem Komfort für Patient und Operateur durchzuführen, und andererseits nach wenigen Stunden den Patienten nach Möglichkeit ohne Defizite seiner mentalen und kognitiven Fähigkeiten aus dem Krankenhaus in die häusliche Umgebung zu entlassen.

Für den Anästhesisten ist es nun nicht nur aufgrund haftungstechnischer Belange von entscheidender Bedeutung, von welcher Qualität und Dauer die postnarkotischen mentalen Beeinträchtigungen allgemein sowie im Hinblick auf die verschiedenen Narkoseverfahren für den Patienten sind.

In diesem Zusammenhang ist vor allem das relativ neue volatile Anästhetikum Sevofluran von Interesse, für das aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften ein sehr rasches An- und Abfluten und somit schnellere Ein- und Ausleitungszeiten postuliert

werden. In vielen Studien wurde seit seiner Einführung in die klinische Praxis 1990 in Japan das Aufwachverhalten sowie die Erholung kognitiver und psychomotorischer Fähigkeiten untersucht (z. B. Campbell et al. 1996, Cantillo et al. 1997, Frink et al. 1992, Philip et al. 1996, Smith et al. 1992, Wiesner et al. 1994).

Allerdings beschränkten sich die meisten Studien auf die Erhebung der unmittelbaren Recovery-Parameter wie Augen öffnen oder das Befolgen von Kommandos, hinsichtlich der Überprüfung der motorischen und kognitiven Leistungsfähigkeit kam hauptsächlich der DSST (Digit Symbol Substitution Test) zur Anwendung (z.B. Philip et al. 1996, Scholz et al. 1996), welcher jedoch relativ zeitintensiv ist.

Gerade die postoperative Erholung der kognitiven und psychomotorischen Fähigkeiten stellt jedoch ein dynamisches Geschehen mit schnellen Veränderungen dar.

In einigen Untersuchungen wurden zwar zusätzlich Testverfahren wie der Bilder-Identifizierungs-Test, der p-Deletions-Test oder der PAT (perceptive accuracy test) eingesetzt (z.B. Naidu et al. 1998), dennoch bleibt das Problem, dass gerade bezüglich der Veränderungen der motorischen und kognitiven Leistungsfähigkeit keine standardisierten Testverfahren existieren.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in Zusammenarbeit mit dem Psychologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München eine Kombination aus unterschiedlichen validen Testverfahren zusammenzustellen, die eine schnelle und umfassende Beurteilung eines breiten Spektrums kognitiver Funktionen ermöglichen.

Zudem sollte hierzu der Parameter „Reaktionszeit“ auf seine Anwendung zur Beurteilung der Erholung der Reaktionsfähigkeit nach Allgemeinanästhesie durch ein neu entwickeltes Testverfahren evaluiert werden.

Anhand der zusammengestellten Testverfahren wurde die Erholung kognitiver und psychomotorischer Funktionen nach balancierter Allgemeinanästhesie mit dem volatilen Anästhetikum Sevofluran im Vergleich zu dem schon länger in klinischer Anwendung befindlichem Narkosegas Isofluran untersucht.

2. Methodische Einführung

In der vorliegenden Studie wurde die Erholung kognitiver Fähigkeiten nach balancierter Allgemeinanästhesie mit Isofluran bzw. Sevofluran anhand unterschiedlicher Testverfahren untersucht.

Die folgende methodische Einführung stellt die verwendeten Medikamente und Testverfahren im einzelnen vor. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf den Eigenschaften des Anästhetikums Sevofluran und den bisherigen Untersuchungen bezüglich der postnarkotischen Beeinträchtigungen.

2.1. volatile Anästhetika

2.1.1. Isofluran

Bei dem volatilen Anästhetikum Isofluran (Handelsname Forene[®]) handelt es sich um einen halogenisierten Methyl-Ethyl-Ether, es ist weder brennbar noch explosiv. Seine bei Raumtemperatur flüssige Konsistenz macht einen speziell geeichten Vapor notwendig. Es bewirkt eine reversible Hemmung des Bewusstseins, der Wahrnehmung und der Reflexe bei ausgesprochen geringer Metabolisierungsrate. Sein MAC₅₀-Wert bei Menschen mittleren Alters beträgt 1,2 Vol.%, in Verbindung mit 70% N₂O 0,5 Vol.%. Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient wird mit 1,2-1,5, der ZNS-Blut-Verteilungs-Koeffizient mit 3,7 angegeben. Als therapeutische Konzentration wird 0,2-2,5 Vol.% bei 70% N₂O vorgeschlagen.

Als wichtigste kardiovaskuläre Nebenwirkung ist ein möglicher Blutdruckabfall durch die negative Inotropie sowie den erniedrigten peripheren Gefäßwiderstand zu nennen. Es kann zu einer Steigerung der Herzfrequenz kommen, in hohen Dosen sind bei bestehender koronarer Herzerkrankung regionale Myokardischämien nicht auszuschließen („coronary steel syndrom“). Die Eigenschaft, das Myokard und das Erregungsleitungssystem des Herzens gegenüber Katecholaminen zu sensibilisieren, ist bei Isofluran im Vergleich zu Halothan nur gering ausgeprägt.

Auf das respiratorische System wirkt es dosisabhängig atemdepressiv, bronchodilatatorisch sowie leicht schleimhautreizend.

Bei der Inhalationseinleitung mit Isofluran ist eine vermehrte Speichelsekretion und ein gehäuftes Auftreten von Laryngospasmen beschrieben worden. Als weitere Nebenwir-

kungen ist ein diskreter Anstieg des interkaniellen Blutvolumens und des intrakaniellen Druckes, eine Uterusrelaxation, sowie eine Senkung der glomäkulären Filtrationsrate zu nennen (Forth et al. 1996, Larsen et al. 1999).

2.1.2. Sevofluran

2.1.2.1. physikochemische Eigenschaften

Sevofluran wurde erstmals 1969 synthetisiert, die erste Beschreibung seiner physiko-chemischen Eigenschaften geschah durch Wallin et al. 1975. Es gehört als Fluoro-methyl-Hexafluoroisopropyläther zu der Gruppe der Äther. Im Gegensatz zu Isofluran ist es ausschließlich mit Fluor halogeniert. Es ist ein nicht brennbares, nicht explosives volatiles Anästhetikum mit einem Siedepunkt bei 58,6°C (unter dem Druck von einer Atmosphäre), was die Verwendung eines herkömmlichen Verdampfers möglich macht. Es kann sowohl zur Einleitung als auch zur Aufrechterhaltung einer balancierten Anästhesie verwendet werden.

Wie andere teilhalogenierte Kohlenwasserstoffe kann es zu einer Schädigung der Ozonschicht beitragen, allerdings hat Sevofluran als ausschließlich mit Fluor halogenierte Substanz ein deutlich geringeres Potential zum Abbau der Ozonschicht als zum Beispiel Isofluran (mit Chlor halogeniert) oder Halothan (mit Brom halogeniert) (Conzen et al. 1996).

Nach Herstellerangaben wird als therapeutische Konzentration 1,0 bis 2,0 Vol.% bei 70% N₂O vorgeschlagen.

2.1.2.2. Pharmakokinetik

Der wesentliche Unterschied von Sevofluran im Vergleich zu den meisten anderen volatilen Anästhetika besteht in seinem äußerst niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten von 0,69, welcher nach dem des Desfluran (0,42) und des Lachgases (0,47) den niedrigsten aller anderen Inhalationsnarkotika darstellt (Forth et al. 1996).

Die dadurch bedingte schlechte Löslichkeit im Blut ermöglicht rasche Konzentrationsänderungen in Alveolen, Blut und Gehirn, womit eine schnelle An- und Abflutung des Narkosegases erreicht werden kann. Die Vorteile dieser Eigenschaft bestehen in einer schnellen Ein- und Ausleitung und einer besseren, präziseren Steuerbarkeit während der Operation mit zügigem Modulieren der Narkosetiefe entsprechend wechselnder chirurgischer Stimuli oder kardiovaskulärer Verhältnisse. Dudziak et al. konnten 1996 nachweisen, dass die alveoläre Aufnahme von Sevofluran 20% schneller als die von Isofluran und 66% rascher als die von Enfluran erfolgt (zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Scholz et al. 1996, Wiesner et al. 1995 und Yasuda et al. 1991).

Eger et al. zeigten 1994, dass nach kurzer Anflutungsphase und Narkosegasaufnahme die Verdampfereinstellung F_D nahezu der alveolären Konzentration F_A entspricht. Bei hoher als auch bei niedriger Frischgaszufuhr war der Quotient F_D/ F_A bei Sevofluran (Maß für präzise Steuerbarkeit) um den Faktor 4 besser als bei Isofluran.

Zum Vergleich der Wirkungsstärke volatiler Anästhetika wird der MAC-Wert (minimale alveoläre Konzentration) herangezogen. Er ist als die Konzentration definiert, bei der 50 % der Patienten gerade nicht mehr auf einen Schmerzreiz reagieren. Aufgrund der kompletten Halogenierung Sevoflurans mit Fluor ist mit einer geringeren Lipidlöslichkeit und damit mit einer verminderten anästhetischen Potenz zu rechnen. Sevoflu-

ran weist nun mit einer MAC_{50} von 1,71 ($F_iO_2=1,0$) einen vergleichbaren Wert wie Enfluran auf. Bezogen auf eine F_iO_2 von 0,36 und eine F_iN_2O von 0,64 beträgt der MAC_{50} 0,66 (Dudziak et al. 1996).

In der folgenden Übersicht sind die pharmakologischen Eigenschaften der wichtigsten volatilen Anästhetika gegenübergestellt:

	Blut-Gas-Verteilungs-koeffizient	Dampfdruck bei 20°C (mm Hg)	MAC (Vol%)	Metabolisierungsrate (%)
Isofluran	1,4	240	1,15	0,2
Sevofluran	0,65	160	2	3-5
Desfluran	0,45	669	6	0,02
Halothan	2,4	244	0,75	20
Enfluran	1,8	172	2	2

nach Scholz et al. 1997

Wie bei anderen volatilen Anästhetika ist der MAC-Wert altersabhängig, mit zunehmendem Alter ist eine immer geringere Konzentration notwendig, um die gleiche Wirkung zu erzielen.

Nachfolgende Tabelle beschreibt diesen Zusammenhang bezogen auf einen Lachgaszusatz von 50-70%

	0,5-12 Jahre	18-30 Jahre	31-65 Jahre	70-80 Jahre
Sevofluran (MAC)	2,5	2,4	2,0	1,4

nach Scholz et al. 1997

Die Metabolisierungsrate von Sevofluran beträgt 3 - 5%, seine Eliminierung erfolgt auf hepatischem Wege. Als wesentliche Metaboliten entstehen hierbei Hexafluoroisopropanol und Fluoridionen. Während ersteres kein nennenswertes toxisches Potential besitzt und mittels Glukuronidierung rasch ausgeschieden wird, kann anorganisches Fluorid zu Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Parästhesien führen, in hohen Konzentrationen sind Nervenschädigungen möglich (Scholz et al. 1997).

1973 konnte für das früher häufig verwendete volatile Anästhetikum Methoxyfluran gezeigt werden, dass die hierbei entstehenden Fluoridionen ab einer Schwellendosis von 50 mmol/l eine subklinische Nephrotoxizität mit reversiblem Konzentriereffekt hervorrufen können. Ab einer Dosis von 80 mmol/l sind schwere Fälle klinischer Nierenschädigung beschrieben worden (Cousins et al. 1973).

Diese Ergebnisse lassen sich jedoch nicht auf Sevofluran übertragen. Weder im klinischen Alltag noch bei Untersuchungen an gesunden Patienten (Multicenter-Studie von Stickler et al. 1994 mit 1174 Patienten) wie auch bei Patienten mit präoperativ vorbestehender Nierenschädigung (Conzen et al. 1995, Mc Grath 1995) wurden Veränderungen der Nierenfunktion festgestellt.

Kharasch et al. (1995) führten die Diskrepanz in der Nephrotoxizität zwischen Methoxyfluran und Sevofluran auf die unterschiedliche enzymatische Metabolisierung der beiden Stoffe zurück. So liegt zum einen die hepatische Umsatzrate von Methoxyfluran um ein Vielfaches über der von Sevofluran, wobei erheblich höhere Serumfluoridkonzentrationen erreicht werden. Zum anderen unterliegt Methoxyfluran im Gegensatz

zu Sevofluran einer ausgeprägten renalen Metabolisierung, es entstehen daher bei Metoxyfluran wesentlich höhere intrarenale Fluoridkonzentrationen.

Ein weitere wichtige pharmakokinetische Besonderheit des Sevoflurans besteht in einer möglichen Reaktion mit dem Atemkalk des Absorbers. Infolge seiner Instabilität im basischen Milieu entstehen unter Temperaturentwicklung im trockenem Atemkalk des Narkosegerätes im wesentlichen 5 Abbauprodukte, von denen eines, der Vinyläther Compound A, potentiell toxische Eigenschaften aufweist.

Zielorgan der Toxizität ist, wie Tierversuche an Ratten zeigen, vor allem das Tubulus-system der Niere (Callan et al. 1994, Morio et al. 1992).

Seit seiner Einführung in die klinische Praxis 1990 konnte jedoch weder in wissenschaftlichen Studien noch im klinischen Alltag Hinweise auf ein substanzspezifisches renales Risiko gefunden werden (Bito et al. 1994, Frink et al. 1995, Isner et al. 1993).

Jin et al. kamen 1995 in ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass das Tiermodell der Ratte bezüglich der Nephrotoxizität von Compound A nur schlecht auf den Menschen übertragbar ist, da unterschiedliche Enzymaktivitäten bei Mensch und Ratte ein wesentlich höheres toxisches Potential von Compound A bei Ratten nahelegen.

2.1.2.3. Pharmakodynamik

Effekte auf das Zentralnervensystem (ZNS)

Bezogen auf das ZNS zeigt Sevofluran vergleichbare Wirkungen wie Isofluran. Es kommt zu einer dosisabhängigen Verminderung der EEG-Aktivität, der zerebrale O₂-Verbrauch und der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) nehmen ab. In Untersuchungen an Ratten fand Conzen et al. 1992 für Sevofluran eine größere Neutralität an der zerebralen Gefäßmuskulatur, was sich als vorteilhaft für Patienten mit erhöhtem Hirndruck erweisen könnte. Johnson et al. konnten 1995 in einer klinischen Studie keinen Einfluss von Sevofluran auf den intrakraniellen Druck feststellen. In eine ähnliche Richtung gehen die Ergebnisse von Kitaguchi et al. 1993, die keine Beeinflussung der Autoregulation der zerebralen Perfusion sowie der CO₂-Reaktivität der zerebralen Gefäßmuskulatur durch Sevofluran fanden. Scheller et al. (1990) konnten in Tierversuchen an Hunden im Gegensatz zu Enfluran keinerlei Krampfpotentiale im EEG nachweisen, auch nicht unter Hyperkapnie und intensiven akustischen Reizen.

Pulmonale Effekte und Atemwegsirritationen

Sevofluran hat wie andere volatile Anästhetika atemdepressive Wirkungen. Dosisabhängig kommt es zu einer Abnahme des Atemzugvolumens, die Totraumventilation nimmt zu, die arterielle CO₂- Antwortkurve wird nach rechts verschoben und der CO₂-vermittelte Atemantrieb wird reduziert. Bei einer MAC von 1,5-2 Vol% kann ein Atemstillstand eintreten (Doi et al. 1987, Scholz et al. 1997).

Eger et al. (1987) beschrieben 1987 in einem Tierexperiment an Ratten eine Verminderung der Kontraktilität des Zwerchfells unter Sevofluran.

In einem Vergleich mit Isofluran und Enfluran während spontaner Maskenatmung wurde Sevofluran als deutlich angenehmer eingestuft. Es war die einzige Substanz, bei der hierbei kein Hustenreiz ausgelöst wurde (Doi et al. 1993). Auch andere Untersuchungen konnten die gute Atemwegsverträglichkeit von Sevofluran bestätigen (Funk et al. 1996, Hahnenkamp et al. 1998, Hobbhahn et al. 1993 und 1996).

Kardiovaskuläre Effekte

Die kardiovaskulären Wirkungen von Sevofluran entsprechen im wesentlichen denen von Isofluran. Beide bewirken eine dosisabhängige Senkung des peripheren Widerstandes und damit des mittleren arteriellen Druckes. Allerdings traten im Gegensatz zu Isofluran und vor allem zu Desfluran weder bei freiwilligen Probanden noch bei Patienten unter Sevoflurananästhesie größere Veränderungen der Herzfrequenz auf (Ebert et al. 1993, Ebert et al. 1995 und Holaday et al. 1981).

Ebert et al. berichteten 1993 von einer erhöhten Inzidenz von Tachykardien bei Isofluran und Desfluran bei höheren MAC-Werten, dies war bei Sevofluran nicht festzustellen. Kleinschmidt et al. fanden dagegen 2000 ein nahezu identisches hämodynamisches Profil bezüglich Sevofluran und Desfluran.

Auch bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen zeigte Sevofluran gute Ergebnisse. Die Auswertung zweier Multicenter-Studien ergab bezüglich Inzidenz und Dauer perioperativer Ischämien sowie kardialer Komplikationen keinen Unterschied zwischen Isofluran und Sevofluran (Conzen et al. 1996, Ebert 1997).

Navarro et al. (1994) fanden bezüglich Herzfrequenz, Blutdruck und der Inzidenz von Arrhythmien als Reaktion auf submukös verabreichtes Adrenalin vergleichbare Werte für Isofluran und Sevofluran. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Ebert et al. 1993 für gesunde Patienten (ASA-Gruppe I, II) sowie Smith et al. 1992 für Risikopatienten (ASA-Gruppe III-IV).

Kikura und Ikeda (1993) haben die Effekte von Sevofluran und Enfluran auf die myokardiale Kontraktilität verglichen. In einer klinischen Studie an ASA I-II Patienten stellten sie fest, dass diese unter Sevofluran eine geringere negativ inotrope Wirkung aufwiesen als unter Enfluran. Malan et al. (1994) konnten in einer Untersuchung an gesunden Probanden unter Sevofluran (bis 2 MAC) keine Veränderungen der Kontraktilität feststellen.

Mehrere tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass Sevofluran geringer oder in ähnlichem Umfang wie Isofluran koronardilatierend wirkt (Nakamura et al. 1993, Conzen et al. 1992). Auch ein Coronary steal-Phänomen scheint unter Sevofluran nicht

vorzukommen. Kersten et al. (1994) konnten im Tiermodell keine Reduktion des Blutflusses in ischämiebedrohten Arealen nachweisen.

Hepatische Effekte

Volatile Anästhetika können entweder durch direkt toxische Einflüsse oder aber durch Hypoxie bei Verminderung der Organperfusion die Leber schädigen.

Im Tiermodell konnte für Sevofluran eine Abnahme des hepatischen Blutflusses (bei Konzentrationen von mehr als 1,7 MAC) nachgewiesen werden. Ein Unterschied zur Vergleichsubstanz Isofluran ergab sich nicht (Conzen et al. 1992).

Eine direkte Toxizität wäre durch den Metaboliten Hexafluoroisopropanol möglich, was aber aufgrund seines schnellen Abbaus unwahrscheinlich ist (Conzen et al. 1996).

In einer klinischen Studie bei Patienten mit Leberzirrhose der Klassen Child A und B ließ sich eine Beeinträchtigung der Leberfunktion weder durch Sevofluran noch durch Isofluran feststellen (Frink et al. 1995).

2.1.2.4. Narkoseeinleitung

Neben Halothan ist Sevofluran eines der wenigen volatilen Anästhetika, die sich auch zur Inhalationseinleitung einer Narkose eignen. Neben seinem schon erwähnten niedrigen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten, der einen schnellen Wirkungseintritt ermöglicht, zeichnet Sevofluran ein angenehmer Geruch sowie eine geringe Reizung der Atemwege aus (Wiesner et al. 1995, Funk et al. 1996, Philip et al. 1996).

In mehreren Studien wurde die Qualität der Einleitung mit der von Propofol verglichen, wobei Sevofluran bei geringfügig längerer Einleitungszeit den Vorteil des konstanteren MAD in der Einleitungsphase bot (Jellish et al. 1994 und 1996, Lien et al. 1996, Philip et al. 1996, Smith et al. 1992).

Im Gegensatz zu Enfluran kam es bei Sevofluraneinleitungen zu keinen Exzitationen (Saito et al. 1989).

Aufgrund dieser Eigenschaften vertraten Wiesner et al. 1995 die Meinung, dass Sevofluran besser geeignet für die Einleitung per Inhalationem sei als andere gegenwärtig verfügbare Äthterverbindungen.

Weiterhin wird Sevofluran auch als sehr geeignet für den Einsatz bei inhalativ eingeleiteten Narkosen im Kindesalter beschrieben (Funk et al. 1996, Hobbhahn et al. 1996).

Für die Maskeneinleitung bei Erwachsenen empfahlen Yurino et al. 1993 die „vital capacity single breath“-Technik mit einer Narkosegaskonzentration von 6-8 Vol%. Hierbei wird der Patient aufgefordert, bis zum Erreichen des Residualvolumens auszuatmen, anschließend unter Zugabe des volatilen Anästhetikums einen der Vitalkapazität entsprechenden Atemzug maximal einzutauen und die Luft anzuhalten. Im Vergleich zu der Einleitung bei normaler Spontanatmung zeigte dies deutlich weniger Nebenwirkung wie z.B. Hustenreiz bei signifikant schnellerem Bewusstseinsverlust (52 s versus 41 s bei „vital capacity single breath“-Technik unter 7,5 Vol.%).

2.1.2.5. Aufrechterhaltung der Narkose

Bei den meisten volatilen Anästhetika besteht der klinisch relevante Nachteil, dass bei einer rasch notwendigen Änderung der Narkosetiefe eine Verzögerung bis zum Wirkungseintritt in Kauf genommen werden muss. Sevofluran ist aufgrund des schon angesprochenen niedrigen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten in der Lage, zügige Konzentrationsänderungen ohne Änderungen des Frischgasflows durchzuführen. Dies bietet auch Vorteile bei low-flow-Anästhesien, d.h. Anästhesien mit einem Frischgasflow von weniger als 1 l/min (Motsch et al. 1996). Derzeit gibt es für Sevofluran keine Einschränkung für die Verwendung bei low-flow-Anästhesien. Es könnten dabei zwar geringfügig höhere Compound A-Konzentrationen auftreten, aber Studien ergaben weder kritisch erhöhte Compound A-Werte noch Hinweise auf eventuelle renale Folgeschäden (Bito et al. 1996, Frink et al. 1992, Kharasch et al. 1997).

2.1.2.6. Kinderanästhesie

Der schon erwähnte angenehme Geruch, die geringe Inzidenz von Atemwegsirritationen sowie die schnelle An- und Abflutung machen Sevofluran zu einer interessanten Alternative auch in der Kinderanästhesie. So ist Sevofluran in Japan auf diesem Gebiet das am häufigsten eingesetzte Inhalationsanästhetikum (Conzen et al. 1996). In den letzten Jahren wurde es in mehreren Studien mit dem vorher in den meisten Fällen eingesetzten volatilen Anästhetikum Halothan verglichen. Die Autoren beschrieben übereinstimmend eine meist kürzere Maskeneinleitung und eine in allen Fällen schnellere Ausleitung für Sevofluran (Binstock et al. 1994, Funk et al. 1996, Hobbhahn et al. 1996, Sarner et al. 1995, Taivanen et al. 1994).

Binstock et al. fanden 1994 signifikant bessere Zeiten für Sevofluran bezüglich der Intubation, Extubation, Befolgen von Aufforderungen und der Fähigkeit, ohne Schwindel oder Übelkeit aufrecht zu sitzen. Allerdings äußerten hierbei die Kinder nach Sevoflurannarkosen früher den Wunsch nach Analgetika.

Trotzdem empfanden in einer Untersuchung von Taivanen et al. 1994 signifikant mehr Kinder die Sevoflurananästhesie als angenehm und wünschten im Wiederholungsfalle die gleiche Narkose.

Die konkurrenzlos gute Atemwegsverträglichkeit im Vergleich zu anderen Narkosegasen wurde in allen Studien zu diesem Thema bestätigt (Doi et al. 1993, Hobbhahn et al. 1996, Sarner et al. 1995, Taivanen et al. 1994).

Hinsichtlich der hämodynamischen und kardiovaskulären Stabilität fanden Binstock et al. (1994) und Funk et al. (1996) keinen Unterschied zwischen Halothan und Sevofluran, wogegen einige Autoren (Scholz et al. 1997) für die Anwendung von Sevofluran eine signifikant geringere Inzidenz von Bradykardien beschrieben.

Im Hinblick auf die Narkosesicherheit waren beide Gase vergleichbar.

Aufgrund seiner muskelrelaxierenden Wirkung ist es bei Kindern möglich, bei der Inhalationseinleitung mit Sevofluran auf Muskelrelaxantien zu verzichten (Scholz et al. 1997).

Mehrere Untersuchungen weisen auf gehäuft auftretende Unruhezustände nach Sevoflurananästhesien hin, welche Scholz et al. 1997 auf eventuell frühzeitiger empfundene Schmerzen angesichts des schnelleren Erwachens zurückführte.

Beskow et al. fanden 1999 unter Sevofluran im Vergleich zu Halothan postoperativ auch ein gehäuftes Auftreten von Unruhezuständen, welches in dieser Untersuchung allerdings unabhängig von der Variablen „Schmerz“ erschien. Schwere Agitationszustände traten hier nur bei Kindern unter 7 Jahren auf.

2.1.2.7. Unmittelbares Aufwachverhalten

Seine besonderen pharmakokinetischen Eigenschaften lassen für Sevofluran ein schnelles Aufwachverhalten erwarten. Dies bestätigte sich in vielen Untersuchungen. Zwar konnten Saito et al. 1989 diesbezüglich keinen Unterschied zu Enfluran erkennen, was sie mit der Hypothese einer stärkeren Atemdepression von Sevofluran erklärte. Wiesner et al. (1995) berichtete dagegen über eine signifikant kürzere Aufwachzeit gegenüber Enfluran.

Im Vergleich mit Isofluran zeigten mehrere Studien übereinstimmend signifikant bessere Werte für das unmittelbare Aufwachverhalten (Frink et al. 1992, Katho et al. 1993, Philip et al. 1996, Robinson et al. 1999, Smith et al. 1992, Smith et al. 1999, Scholz et al. 1996, Wiesner et al. 1994).

Auch verglichen mit dem Hypnotikum Propofol zeigte Sevofluran in vielen Studien eine kürzere Aufwachphase (Dubin et al. 1994, Falsini et al. 2000, Fredman et al. 1995, Hong et al. 2002, Motsch et al. 1996, Pregler et al. 1994, Robinson et al. 1999, Smith et al. 1992). Allerdings war in einer Untersuchung von Tang et al. 1999 wie auch von Montes et al. 2002 diesbezüglich kein Unterschied feststellbar.

Motsch et al. war 1996 der Ansicht, dass der Extubationszeitpunkt bei Sevofluran präziser und zuverlässiger vorhersagbar war als bei Propofolnarkosen.

Dagegen ergaben mehrere Untersuchungen für das volatile Anästhetikum Desfluran deutlich schnellere Werte als für Sevofluran bezüglich Extubation, Befolgen von Kommandos und Wiedererlangen der räumlichen wie zeitlichen Orientierung (Dupont et al. 1999, Eger et al. 1997/98, Heavner et al. 2003, Naidu et al. 1998, Nathanson et al. 1995).

Behne et al. fand jedoch diesbezüglich 1999 keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Anästhetika.

2.1.2.8. Erholung psychomotorischer und kognitiver Fähigkeiten

Bei Untersuchungen der psychomotorischen Leistungsfähigkeit kamen im wesentlichen der „Digit Symbol Substitution Test“ (DSST) und der „p-Deletion-Test“ zur Anwendung. Eine Messung der Reaktionszeit erfolgte nur in der Studie von Naidu et al. 1998 mittels des „Single Reaction Test“ (SRT).

Bei dem DSST wird dem Patient ein Blatt mit Zahlen und Symbolen vorgegeben. In einer bestimmten Zeit muss der Proband versuchen, möglichst viele Zahlen durch entsprechende Symbole zu ersetzen. Mit einem Punktescore wird die Anzahl der korrekt ersetzen Zahlen bewertet.

Der p-Deletion-Test besteht aus einem Blatt Papier mit zufällig verteilten Buchstaben, von denen der Proband in einer Zeitspanne von 3 min so viele P's als möglich ankreuzen soll. Gewertet wird die Anzahl der richtig markierten P's.

Im Vergleich mit Isofluran konnten Scholz et al. 1996 keine signifikanten Unterschiede zu Sevofluran bezüglich des DSST bis 120 min postnarkotisch finden. Ähnliche Ergebnisse ergab eine Multicenter Studie von Philip et al. 1996, in der ebenfalls gleiche Werte für beide Narkosegase bis 90 min postop gefunden wurden. Allerdings konnten hier die Patienten der Sevoflurangruppe den Ausgangswert nach 120 min wieder erreichen, was in der Isoflurangruppe nicht gelang.

Vergleichende Untersuchungen zwischen Sevofluran und dem Hypnotikum Propofol zeigen in den meisten Fällen deutliche Vorteile für Sevofluran beim DSST bis 30 min nach Anästhesie, nach 60 min ließen sich keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisen. Die Baseline wurde in beiden Studiengruppen nach 60 min wieder erreicht (Motsch et al. 1996, Peduto et al. 2000, Raeder et al. 1997, Wandel et al. 1995). Dagegen konnten Pregler et al. 1994 und Fredman et al. 1995 keine signifikanten Differenzen beim DSST zwischen Sevofluran und Propofol feststellen. In der Studie von Fredman et al. wurde der Ausgangswert von beiden Patientengruppen erst nach 120 min wieder erlangt, bei Pregler et al. lagen die Werte sowohl beim DSST als auch beim p-deletion-test auch nach 120 min noch deutlich über der Baseline. In einer Untersuchung von Larsen et al. 2000 zeigte dagegen die Propofolgruppe nach 60 min signifikant bessere Werte, nach 90 min war dieser Unterschied nicht mehr nachweisbar.

In mehreren Studien wurde das ebenfalls neuere volatile Anästhetikum Desfluran mit Sevofluran verglichen.

Nathanson et al. (1995) wie auch Heavner et al. (2003) fanden vergleichbare Ergebnisse für beide Narkosegase bezüglich des DSST. In beiden Studiengruppen wurde bei Nathanson et al. hierbei der jeweilige Ausgangswert erst nach 120 min erreicht.

Im Gegensatz dazu stellten mehrere Autoren eine eindeutig schnellere Wiederherstellung der kognitiven Leistungsfähigkeit unter Desfluran fest. Naidu et al. (1998) untersuchten 50 Patienten (ASA I-II), die sich einer ambulanten Kniearthroskopie unterzogen. Die mittlere Anästhesiedauer betrug hierbei 45 min.

Als Testverfahren kamen bei ihnen zum Einsatz:

- DSST
- perceptive accuracy test (PAT)
- simple reaction test (SRT)

Sie begannen ihre postoperativen Messungen 15 min (SRT, PAT) bzw. 30 min (DSST) nach Beenden der Narkosegaszufuhr, der Beobachtungszeitraum ging über 120 min.

Die Patienten der Desflurangruppe schnitten vor allem bei dem PAT und dem DSST innerhalb der ersten 45 min signifikant besser ab als die der Sevoflurangruppe. Die Ergebnisse des SRT zeigten zwar zu jedem Messzeitpunkt vergleichbare Werte, allerdings waren hier in der Sevoflurangruppe 15 min postnarkotisch 13 von 25 Patienten nicht in der Lage, den Test durchzuführen, wogegen in der Desflurangruppe alle dazu fähig waren.

Die Baseline wurde in beiden Gruppen bezüglich des DSST nach 60 min wieder erreicht, beim PAT erreichten die Patienten der Desflurangruppe den Ausgangswert schon nach 45 min, die der Sevoflurangruppe erst nach 75 min.

Naidu et al. postulierten daher eine deutlich schnellere frühe wie intermediäre Erhöhung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit.

Diese Ergebnisse konnten von Eger et al. 1997 und 1998 im wesentlichen bestätigt werden.

2.1.2.9. Nebenwirkungen

Eine wichtige unerwünschte Nebenwirkung volatiler Anästhetika besteht in postoperativer Übelkeit und Erbrechen. Im Vergleich zu Propofol (Dubin et al. 1994, Fredman et al. 1995, Motsch et al. 1996, Philip et al. 1996, Pregler et al. 1994) wie auch zu Enfluran klagten Patienten nach Sevoflurannarkosen signifikant häufiger über Übelkeit, dagegen konnten mehrere Studien keinen Unterschied diesbezüglich zwischen Isofluran und Sevofluran feststellen (Campbell et al. 1996, Scholz et al. 1996).

Sevofluran kann in ähnlichem Masse wie Isofluran den Dosisbedarf nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien wie Vecuronium, Atracurium und Pancuronium verringern und deren Wirkung verlängern (Valinthout et al. 1996)

Ebenso wie für viele andere volatilen Anästhetika besteht für Sevofluran der Verdacht, als Trigger für das Krankheitsbild der Malignen Hyperthermie fungieren zu können. 1995 traten Ducart et al. mit einem Fallbericht an die Öffentlichkeit, bei dem es während einer Sevoflurananästhesie zu einer Manifestation von Symptomen der Malignen

Hyperthermie kam. Durch frühzeitige Therapie mit Dantrolen klangen die Beschwerden innerhalb von 30 min ab.

2.2. Injektionsanästhetikum

2.2.1. Disoprivan

Disoprivan (Propofol[®]) entspricht chemisch dem Phenolderivat 2,6-diisopropylphenol.

In Wasser ist diese Substanz praktisch unlöslich und kommt daher in Form einer 10%igen Öl in Wasser-Emulsion zur intravenösen Anwendung.

Seit 1988 ist es in der Bundesrepublik Deutschland zugelassen. Es ist ein rasch wirkendes, barbituratfreies, intravenöses Hypnotikum ohne analgetische Potenz und kann sowohl zur Einleitung als auch zur Aufrechterhaltung einer Narkose eingesetzt werden.

Es zeichnet sich durch besonders kurze postnarkotische Aufwachzeiten sowie eine relativ geringe postanästhetische mentale Beeinträchtigung aus.

Weiterhin sind als positive Eigenschaften das von den meisten Patienten als angenehm beschriebene Einschlafen und Aufwachen sowie eine postanästhetisch im Vergleich mit anderen Anästhesieverfahren deutlich geringere Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen zu nennen.

Als unerwünschte Wirkungen werden nach Bolusinjektion Blutdruckabfall (aufgrund von Vasodilatation und negativ inotroper Wirkung), ein leichter, reflektorischer Herzfrequenzanstieg, eine vorübergehende Apnoe bei zu schneller Injektion, eine mögliche Histaminfreisetzung und eine Venenreizung an der Injektionstelle beobachtet. In selte-

nen Fällen kam es zur Auslösung von Myoklonien, auch generalisierte Krampfanfälle sowie Bronchospasmus mit lebensbedrohlichem Kreislaufschock sind beschrieben worden.

Propofol wird hepatisch mittels Glucuronidierung und Sulfatierung inaktiviert und anschließend renal eliminiert (Forth et al. 1996, Larsen et al. 1999).

2.3. Analgetikum

2.3.1. Fentanyl

Fentanyl ist ein schon lange in Anästhesie und Intensivmedizin gebräuchliches Opioid mit einer im Vergleich mit Morphin 75- bis 125-fach höheren analgetischen Potenz.

Die gute Lipidlöslichkeit bedingt eine schnelle Permeation durch die Blut-Hirn-Schranke, so dass seine Wirkung schon 20-30 Sekunden nach intravenöser Injektion einsetzt.

Die Wirkdauer beträgt 20 bis 30 Minuten, wobei es zu einer Umverteilung aus dem Gehirn in weniger gut durchblutete Gewebe wie Muskulatur und Fettgewebe kommt.

Der Abbau erfolgt vorwiegend durch hepatische Dealkylierung, Hydroxylierung und Hydrolyse zu inaktiven Metaboliten, die renal eliminiert werden.

Aufgrund seiner guten Steuerbarkeit und seiner hohen analgetischen Potenz ist Fentanyl eines der bevorzugten Opioide in der balancierten Allgemeinanästhesie und im Rahmen einer Analgosedierung in Verbindung mit Midazolam bei Beatmungspatienten.

Als typische Nebenwirkungen sind Atemdepression, Übelkeit, Erbrechen, eine mögliche Thoraxrigidität sowie das sicherzeugende Potential bei wiederholter Anwendung zu nennen (Forth et al. 1996, Larsen et al. 1999).

2.4. Muskelrelaxans

2.4.1. Atracurium

Atracurium (Tracrium[®]) ist ein mittellang wirkendes, nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans. Es ist wie alle nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien enteral schlecht resorbierbar und nicht ZNS-gängig.

Seine Wirkdauer wird nicht wie bei den meisten anderen Muskelrelaxantien seiner Gruppe durch Umverteilungsvorgänge beendet, sondern es erfolgt hier eine nichtenzymatische, organunabhängige Elimination mittels rascher Metabolisation durch spontanen Zerfall (Hofmann-Elimination) sowie einer Esterhydrolyse durch unspezifische Esterasen. Die Halbwertszeit dieser Prozesse beträgt ca. zwanzig Minuten.

Da der Zerfall somit unabhängig von Leber- und Nierenfunktion ist, hat sich Atracurium als sehr gut geeignet bei Leber- und Niereninsuffizienz erwiesen.

Beim Abbau entstehen als wesentliche Metaboliten Monoacrylat und das tertiäre Amin Laudanosin, welche jedoch keine klinisch relevanten neuromukulären oder kardiovaskulären Wirkungen besitzen.

Vor allem bei schneller Injektion in hohen Dosen kann als unerwünschte Nebenwirkung eine Histaminfreisetzung auftreten, mit möglichem Hauterythem, der Gefahr ei-

nes Blutdruckabfalls, einer Tachykardie sowie einer eventuellen Bronchospastik (Forth et al. 1996, Larsen et al. 1999).

2.5. Prämedikation

2.5.1. Lormetazepam

Lormetazepam (Noctamid[®]) entspricht chemisch dem 3-Hydroxy-1,4-benzodiazepin-2-one und gehört mit einer Halbwertszeit von 8-16 Stunden zu den mittellang wirkenden Benzodiazepinen. Es wird rasch und vollständig glukuronidiert und mit einer Eliminationshalbwertszeit von ca. 10 Stunden renal ausgeschieden.

Seine Wirkdauer ist nahezu unabhängig von Alter, Lebererkrankungen oder der Einnahme anderer Medikamente.

Wie alle Benzodiazepine wirkt es dosisabhängig anxiolytisch, antikonvulsiv, muskelrelaxierend, sedierend und hypnotisch.

Ebenso können die typischen Benzodiazepin-Nebenwirkungen wie paradoxe Erregungszustände, dosisabhängige kardiovaskuläre und respiratorische Depression, zentralvenöse Symptome wie Schwindel und Übelkeit sowie die Entwicklung von Toleranz und Abhängigkeit auftreten.

In der Anästhesie kommt es vorwiegend in Rahmen der präoperativen Anxiolyse und Sedierung zum Einsatz (Forth et al. 1996, Larsen et al. 1999).

2.5.2. Midazolam

Midazolam (Dormicum[®]), chemisch zu der Gruppe der Imidazobenzodiazepinen zäh-

lend, ist das Benzodiazepin mit der kürzesten Halbwertszeit (ca. zwei Stunden).

1984 wurde es als erstes wasserlösliches Benzodiazepin in die Klinik eingeführt. Es

kann intravenös, intramuskulär, oral sowie rektal verabreicht werden.

Seine erwünschten wie unerwünschten Wirkungen entsprechen den oben beschriebenen von Lormetazepam, als Unterschied ist neben dem schnelleren Wirkungseintritt die Induktion einer ausgeprägten Amnesie zu nennen.

In der Anästhesie wird es zur Prämedikation, zur Sedierung bei Regionalanästhesien

sowie zur Supplementierung der intravenösen Anästhesie und im Rahmen der Analgo-

sedierung von Beatmungspatienten eingesetzt (Forth et al. 1996, Larsen et al. 1999).

2.6. Kognitive Testverfahren

Bei der Auswahl der Testverfahren mussten folgende Punkte berücksichtigt werden:

Da sowohl die Aufwachphase als auch die Erholung der kognitiven und psychomotorischen Funktionen ein dynamisches Geschehen mit schnellen Veränderungen darstellt, sind zu deren Erfassung Testverfahren erforderlich, welche sich mit wenig Aufwand für den Patienten in möglichst kurzer Zeit durchführen lassen. Dies ist um so wichtiger, da die Möglichkeit besteht, dass sich die Parameter noch während ihrer Erhebung verändern. Des weiteren sollten die Testverfahren inhaltlich ein möglichst breites Spektrum dieser Funktionen abdecken. Deshalb kamen, neben den in ähnlichen Untersuchungen verwandten Tests, auch Verfahren, welche die Leistungsfähigkeit des Gedächtnisses und dessen Lernfähigkeit erfassen, zum Einsatz. Zudem mussten die Tests von den Patienten ohne Probleme im Liegen bearbeitet werden können.

Die ausgewählten Testverfahren werden im folgenden dargestellt.

2.6.1. Befolgen einfacher Kommandos/Orientierungsfähigkeit zur eigenen Person

Nach Beendigung der Zufuhr des volatilen Anästhetikums wurde die Zeit gemessen, bis die Patienten auf Kommando wieder die Augen öffnen und dem Untersucher die Hand drücken konnten. Des weiteren wurde die Zeit festgehalten, nach der die Patienten ihren Namen, ihr Geburtsdatum, den jetzigen Aufenthaltsort und den aktuellen Wochentag nennen konnten. Diese Aufforderungen erfolgten in einminütigem Abstand durch jeweils die gleiche Person.

2.6.2. Visuelle Analogskalen (VAS)

Zusätzlich zu der Fremdbeurteilung durch den modifizierten Aldrete- Score und den objektiven Tests (WRZ, ZNS, MT) wurde mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) eine Eigenbeurteilung der Patienten hinsichtlich der Kriterien Schmerz, Wachheit, Übelkeit, Stimmung und Angst erfasst.

Für jedes einzelne Zielkriterium wurde eine 100 mm lange VAS verwendet, auf der die Probanden ihren subjektiven Zustand hinsichtlich des zu prüfenden Parameter bestimmten, wobei zum Beispiel für das Kriterium Schmerzen 0 mm keine und 100 mm stärkste Schmerzen bedeuteten.

Die Analogskala war auf der Rückseite von 0 bis 100 in Einerschritten unterteilt und vom Versuchsleiter ablesbar.

2.6.3. Wahlreaktionszeiten (WRZ)

Beschreibung und Durchführung

Die Wahlreaktionszeiten wurden mit einem im Institut für Medizinische Psychologie der LMU München entwickelten Gerät gemessen. Dieses Messgerät besteht aus einem portablen Computer, welcher die Steuerung und Aufzeichnung des Messvorgangs zur Aufgabe hat. Über Leitungen damit verbunden sind eine 30 x 15 cm große Metallplatte, auf der im Abstand von 20 cm zwei gelbe Lämpchen montiert sind, sowie eine 20 x 10 cm große Tastatur. Auf dieser befinden sich drei nebeneinander plazierte Tasten, von denen die mittlere die Funktion einer Warteposition innehaltet, die der Patient mit dem Zeigefinger seiner Führungshand während des Versuches gedrückt halten soll. Bei

Aufleuchten eines der beiden Lämpchens soll er so schnell als möglich zu der Taste daneben überwechseln, die der Seite des brennenden Birnchens entspricht.

Das Gerät randomisiert die Reihenfolge, in der entweder das rechte oder das linke Lämpchen aufleuchtet. Der Computer bestimmt die Zeit in Millisekunden, die zwischen Aufleuchten des jeweiligen Lämpchens und dem Drücken der dazu gehörigen Taste vergeht.

Pro Messzeitpunkt wurden 30 einzelne Reaktionszeiten erfasst.

Auswertung und Interpretation

Aus den 30 erhobenen Reaktionszeiten wurde das arithmetische Mittel sowie die dazu gehörige Standardabweichung errechnet.

Die Reaktionszeit wird als Maß für die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und die psychomotorische Leistungsfähigkeit angesehen. Außerdem stellt sie einen Indikator für die Integrität von sensomotorischen Funktionen dar (vgl. Fleishman 1954; Hindmarch und Parrot 1977).

2.6.4. Zahlnachsprechen (ZNS)

Beschreibung und Durchführung

Dieser Test wurde dem Testinventar des HAWIE (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene) entnommen. Er besteht aus einer Liste mit je zwei 3- bis 7-stelligen Zahlenreihen.

Dem Probanden wird vom Versuchsleiter jeweils eine Zahlenreihe mit der Geschwindigkeit von einer Ziffer pro Sekunde vorgelesen, die dieser anschließend sofort reproduzieren soll. Begonnen wird mit der kürzesten Ziffernfolge, bei korrekter Wiedergabe geht der Versuchsleiter zur nächsten Zahlenreihe über. Bei einem Fehler wird dem Patienten die 2. Reihe angeboten, bei einem erneuten Fehlversuch erfolgt der Testabbruch.

Auswertung und Interpretation

Für die auf Anhieb richtige Wiedergabe einer Zahlenreihe erhält der Proband je einen Punkt, für die Reproduktion im zweiten Versuch je einen halben Punkt.

Die Summe aller Punkte stellt den Score des Probanden dar.

Die Höhe desselben gilt als Maß für die Potenz des Zahngedächtnisses.

2.6.5. Memo-Test nach Schaaf (MT)

Beschreibung und Durchführung

Dieser Test wurde von Schaaf, A. et al. 1996 entwickelt und im Beltz-Test-Verlag veröffentlicht.

Er enthält eine Liste bestehend aus 10 Begriffen.

Zu jedem Messzeitpunkt wurde dem Probanden die gleiche Wortliste mit der Aufforderung vorgelesen, sich so viele Wörter als möglich davon zu merken.

Anschließend gaben die Patienten in beliebiger Reihenfolge alle Worte wieder, an die sie sich erinnern konnten.

Auswertung und Interpretation

Die Summe aller korrekten Antworten wurde bestimmt.

Sie wird als Maß für die Leistungsfähigkeit des verbalen Gedächtnisses angesehen.

Eine Zunahme der Anzahl der erinnerten Worte kann als Lernzuwachs im Sinne der Lerntheorie interpretiert werden (vgl. Bredenkamp und Wippich 1977).

2.6.6. modifizierter Aldrete-Score

Mittels diesem erfolgt die Beurteilung von Aktivität, Bewusstseinslage, Sauerstoffsättigung, Blutdruck und Atmung. Je nach Zustand des Patienten werden 0, 1 oder 2 Punkte für jedes Zielkriterium vergeben, so dass maximal ein Score von 10 Punkten erreicht werden kann (Aldrete et al. 1970).

3. Methode

3.1. Patienten

An der Untersuchung nahmen 40 Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München teil, welche sich hier einem chirurgischen Eingriff von maximal vier Stunden Dauer unterzogen.

Die Patienten hatten folgende Voraussetzungen zu erfüllen: ASA (Klassifikation der American Society of Anesthesiologists) Grad I oder II, Alter bis 60 Jahre und Deutsch als Muttersprache (oder vergleichbar gutes deutsches Sprachvermögen).

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Einschränkungen im Hör- oder Sehvermögen, Patienten, deren cerebrale Funktionen durch die Einnahme zentral wirksamer Medikamente, durch Erkrankungen aus dem psychiatrischen Formenkreis oder durch Drogenabusus beeinträchtigt sein könnten. Dies beinhaltet auch perioperativ verabreichte Pharmaka wie Neuroleptika oder zusätzliche, zentral wirksame Analgetika.

Darüberhinaus wurden auch Patienten mit additiven Regionalverfahren wegen der dadurch bedingten möglichen Beeinflussung des Narkotikabedarfs von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 40 Patienten für die Studie gewonnen.

3.2. Präoperative Datenerhebung

Am präoperativen Tag wurden die Patienten im Anschluss an das anästhesiologische Aufklärungsgespräch über das Studienziel sowie über den Ablauf der Untersuchung

informiert. Nach schriftlicher Einwilligung der Patienten wurde die erste Messphase zur Erfassung der präoperativen Ausgangsdaten („Baseline“) durchgeführt.

Zu diesem Messzeitpunkt wurden folgende Daten und Testwerte erhoben:

Alter, Größe, Gewicht, Schulbildung, Dauermedikation, VAS, ZNS, MT, WRZ.

3.3. Anästhesieverfahren

Bei allen Patienten wurde eine balancierte Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die Narkoseverfahren unterschieden sich nur hinsichtlich der verwendeten volatilen Anästhetika.

Die Zuteilung der Patienten zu einer der beiden Untersuchungsgruppen erfolgte nach einem vorgegebenen Randomisierungsschema:

Gruppe I: Volatiles Anästhetikum war Isofluran

Gruppe II: Volatiles Anästhetikum war Sevofluran

Im Rahmen der Prämedikation erhielten die Patienten einheitlich am Vorabend der Operation Lormetazepam (0,5-2 mg) sowie Midazolam (0,1 mg/kg KG) 30-60 Minuten vor Anästhesieeinleitung.

Die Narkoseeinleitung erfolgte nach Präkurarisation mit Atracurium (ca. 0,1 mg/kg KG) mit Disoprivan (2,0-2,5mg/kg KG) und Fentanyl (3-5 μ g/kg KG).

Nach Sicherstellung einer suffizienten Maskenbeatmung wurde mit 0,5-0,6 mg/kg KG Atracurium vollrelaxiert und endotracheal intubiert.

Die maschinelle Beatmung erfolgte unter Normoventilation bei einem endexspiratorischen pCO_2 von 35-40 mm Hg mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch von 60:40 Vol%.

In Abhängigkeit von dem Randomisierungsschema wurde dem Atemgas zur Narkose- aufrechterhaltung entweder Isofluran (0,6-1,2 Vol%) bei Gruppe I oder Sevofluran (1,0-2,0 Vol%) bei Gruppe II beigemengt.

Vor chirurgischer Stimulation und nach Bedarf wurde Fentanyl in Repetitionsdosen von 0,002mg/kg KG gegeben, wobei darauf zu achten war, dass die letzte Dosis nicht weniger als 45 min vor dem zu erwartenden Operationsende gegeben wurde.

Falls der operative Eingriff eine Muskelrelaxation erforderte, wurde Atracurium entsprechend den klinischen Bedürfnissen nachinjiziert.

Bis OP-Ende wurde die Zufuhr von Lachgas und eines der beiden volatilen Anästhetika (Isofluran/ Sevofluran) beibehalten und erst mit der letzten Hautnaht beendet. Die Beatmung erfolgte dann mit reinem Sauerstoff und einem Frischgasflow von 4 l/ min. Die Einstellung der Ventilationsparameter wurde solange beibehalten, bis der Patient spontan am Narkosegerät durch den Tubus atmete und Atemzugvolumina größer 400ml/ Atemzug erreichte.

Nachdem der Patient auf Ansprache gezielt reagierte, erfolgte die Extubation.

Dosierungsschema für beide Studiengruppen:

	Pharmakon	Dosis
Prämedikation	Lormetazepam	0,5-2 mg
	Midazolam	0,1 mg/kg KG
Einleitung	Disoprivan	2-2,5 mg/kg KG
Aufrechterhaltung	N ₂ O – O ₂ Gemisch	60:40
	Isofluran	0,6-1,2 Vol%
oder	Sevofluran	1,0-2,0 Vol%
Analgesie	Fentanyl	3-5 µg/kg KG
Relaxierung	Atracurium	0,5-0,6 mg/kg KG

3.4. Postoperative Datenerhebung

Nach Beendigung der Zufuhr des volatilen Anästhetikums wurde der Patient im Minutenabstand dazu aufgefordert, seine Augen zu öffnen und die Hand des Untersuchers zu drücken. Nach Erwachen des Patienten wurde er nach seinem Namen, seinem Geburtsdatum, seinem jetzigen Aufenthaltsort und dem aktuellen Wochentag gefragt. Diese Aufforderungen wurden jeweils im Abstand von einer Minute wiederholt.

30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten und 240 Minuten nach dem Ende der Narkosegaszufuhr erfolgten die weiteren postoperativen Messungen. Zu diesem Zeitpunkt wurden die Werte bezüglich der Visuellen Analogskalen (VAS), der Wahlreaktionszeiten (WRZ), des Zahlennachsprechens (ZNS), des Memo-Tests (MT) und des Aldrete-Score erhoben.

3.5. Hypothesenkomplex

Es wurde erwartet, dass sich die Patienten der beiden Narkoseregime postnarkotisch in den gemessenen kognitiven und psychomotorischen Werten als auch in den Ergebnissen der VAS unterscheiden.

4. Ergebnisse

4.1. Stichprobenmerkmale

In die statistische Auswertung gingen aus jeder Gruppe die Daten von je 20 Patienten/Patientinnen ein. Die Kennwerte der Variablen Alter, Größe und Gewicht sind nach Gruppen getrennt in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Gruppe	Sevofluran		Isofluran	
	MW	SD	MW	SD
Alter (Jahre)	38,7	12,6	35,0	8,8
Größe (cm)	173,5	10,2	176,8	9,4
Gewicht (kg)	76,0	16,81	77,5	14,2

(MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung)

Sowohl hierbei als auch in der Variablen „Schulbildung“ ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen:

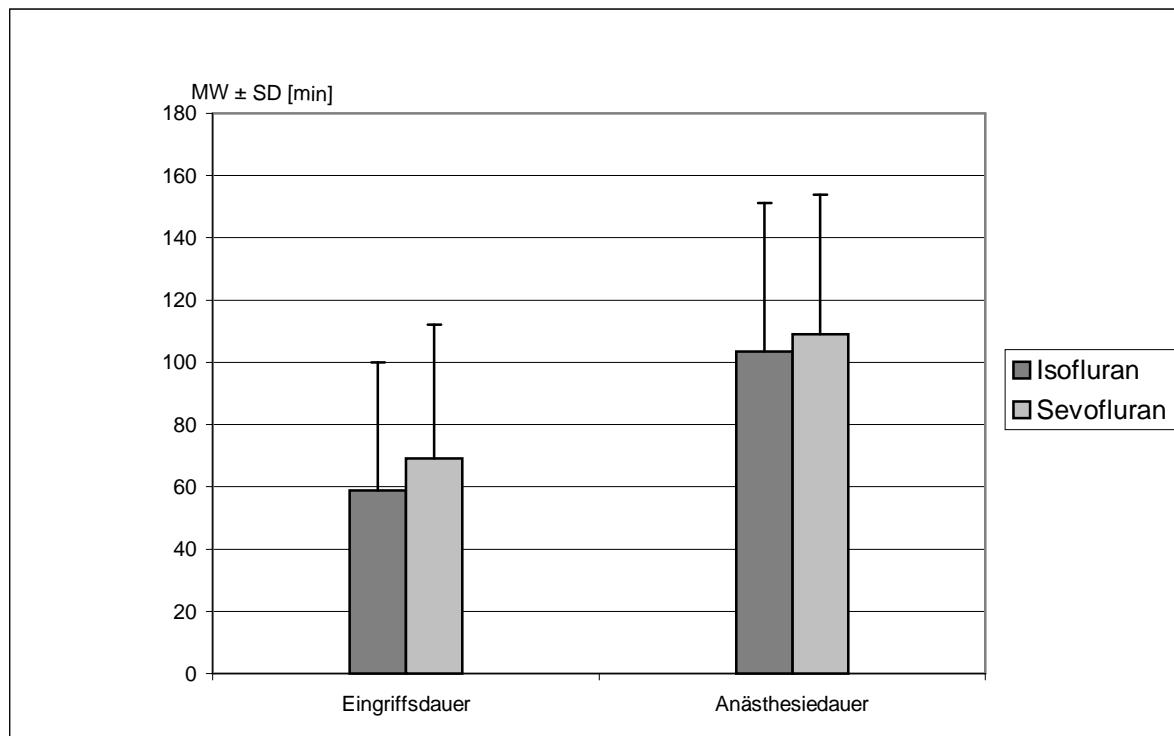
	Hauptschulabschluss	Mittlere Reife	Abitur
Isofluran	8 (40,0 %)	6 (30,0 %)	6 (30,0 %)
Sevofluran	6 (30 %)	7 (35 %)	7 (35 %)

4.2. Der Eingriff

4.2.1. Dauer

Es wurde die Anästhesiedauer (AD) sowie die Eingriffsdauer (ED) erfasst. Die AD bezeichnet die Zeitspanne von der Einleitung bis zur Beendigung der Narkosegaszufuhr, die ED wurde vom Zeitpunkt des ersten Hautschnittes bis zum Wundverschluss gemessen. In der folgenden Grafik sind beide Größen gegenübergestellt.

Gruppe	Sevofluran		Isofluran	
	MW	SD	MW	SD
Anästhesiedauer [min]	109,00	44,94	103,50	47,71
Eingriffsdauer [min]	69,21	42,99	58,75	41,26



4.2.2. Pharmakaverbrauch

In nachfolgender Tabelle sind die durchschnittlich verabreichten Pharmakadosen gegenübergestellt.

	Isoflurangruppe		Sevoflurangruppe	
	Gesamt	pro kg KG	Gesamt	pro kg KG
Midazolam [mg]	7,56 (0,25)	0,10	8,29 (1,57)	0,11
Disoprivan [mg]	222,78 (72,34)	2,88	260,63 (121,85)	3,43
Fentanyl [mg]	0,31 (0,10)	0,0040	0,28 (0,09)	0,0036
Gasdosis [Vol %]	0,62 (0,10)		1,12 (0,24)	

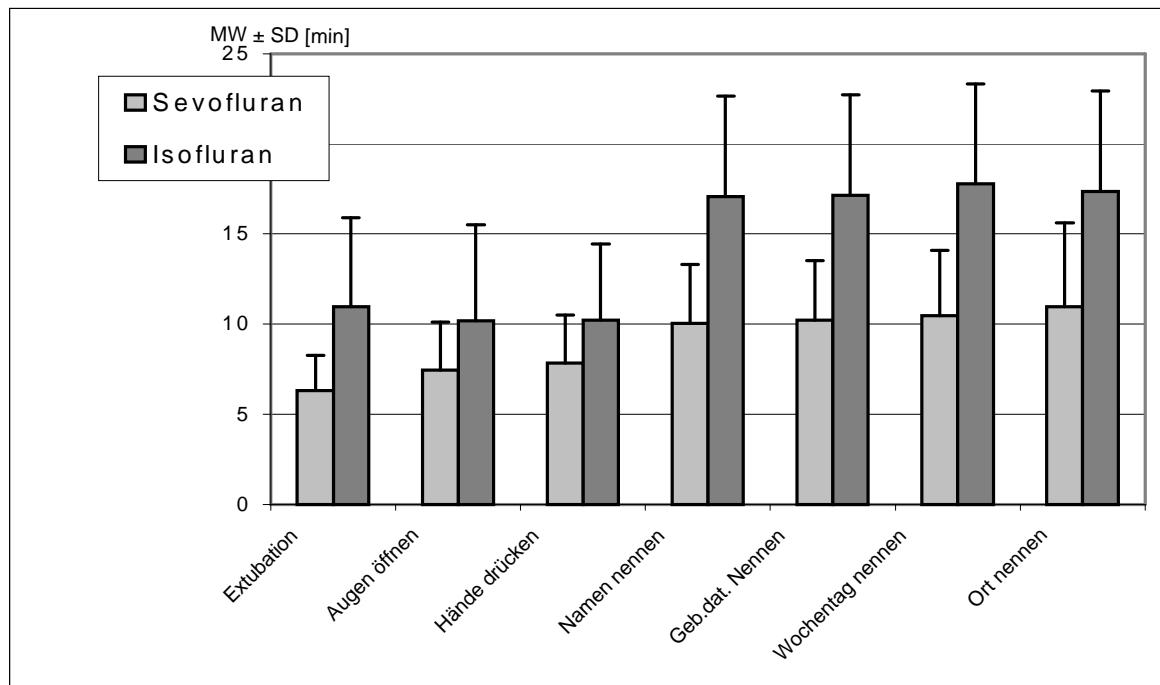
(Standardabweichung in Klammern)

4.3. Testdaten

4.3.1. Befolgen einfacher Kommandos/ Orientierungsfähigkeit zur eigenen Person

Im unmittelbaren Aufwachverhalten zeigte die Sevoflurangruppe in fast allen Punkten signifikant schnellere Werte. Bei den Parametern „Augen öffnen“ und „Hände drücken“ wurden zwar deutlich kleinere Mittelwerte als in der Isoflurangruppe gemessen, diese erwiesen sich jedoch als nicht statistisch signifikant. (Mann-Whitney-U-Test, $p<0,01$)

Gruppe	Sevofluran		Isofluran	
	MW	SD	MW	SD
Extubation [min]	6,30	1,98	10,95	4,97
Augen öffnen [min]	7,45	2,67	10,16	5,36
Hände drücken [min]	7,85	2,64	10,21	4,22
Namen nennen [min]	10,05	3,27	17,07	5,57
Geburtsdatum nennen [min]	10,21	3,31	17,14	5,57
Wochentag nennen [min]	10,47	3,63	17,79	5,54
Ort nennen [min]	10,95	4,67	17,36	5,58

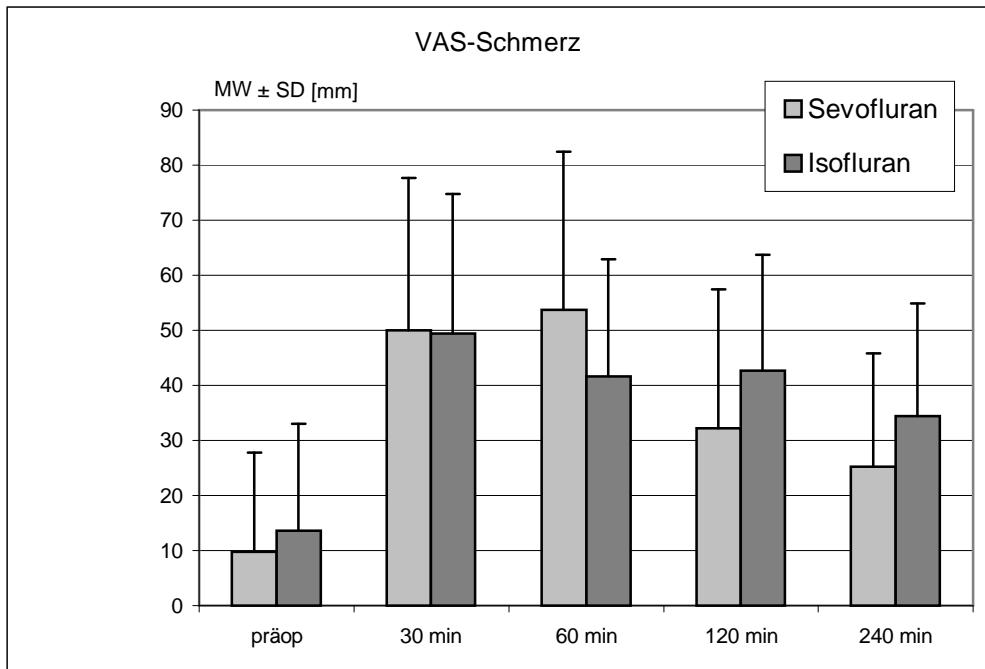


4.3.2. Visuelle Analogskalen

4.3.2.1. VAS-Schmerz

In beiden Gruppen war der Grad des subjektiv erlebten Schmerzes zu allen postoperativen Messzeitpunkten signifikant ausgeprägter als vor dem Eingriff (Wilcoxon-Test, zweiseitig, $p<0,01$).

Im Gruppenvergleich zeigten sich zu keinem Testzeitpunkt signifikante Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test, $p<0,01$).

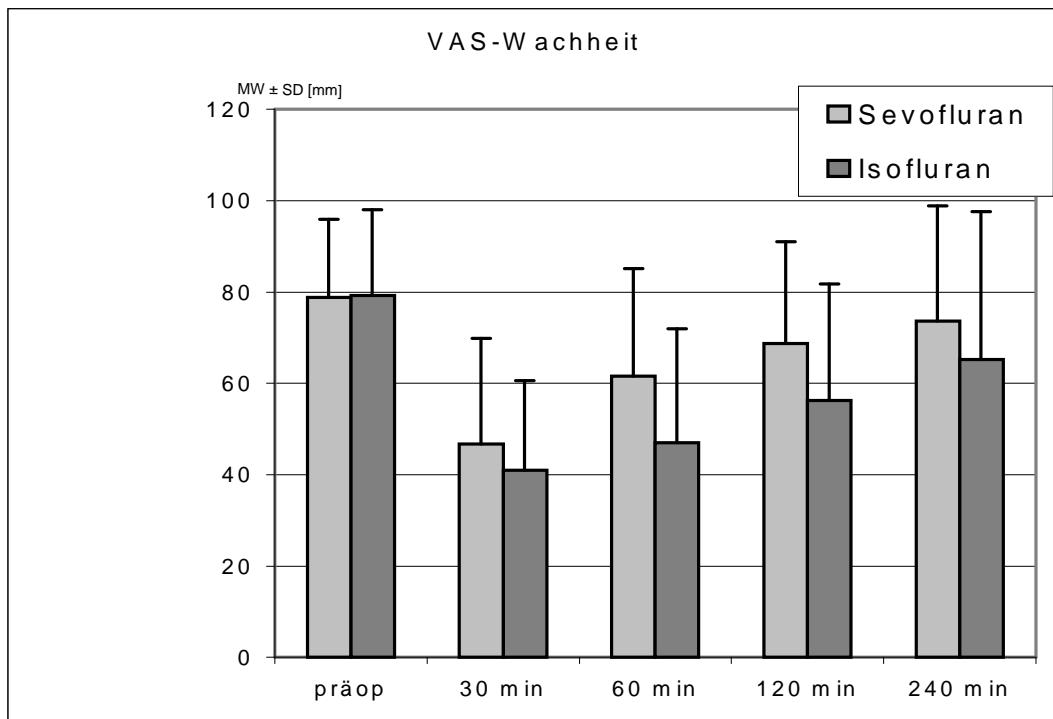


4.3.2.2. VAS-Wachheit

In der Isoflurangruppe war der subjektiv erlebte Wachheitsgrad bis 120 min postoperativ signifikant niedriger als bei der am Vortag erhobenen Baseline, nach 240 min war kein signifikanter Unterschied mehr feststellbar. Vom 30 min-Wert bis zum 120 min-Wert stieg der Wachheitsscore signifikant an, danach erfolgten keine signifikanten Veränderungen mehr (Wilcoxon-Test, zweiseitig, $p<0,04$).

Dagegen zeigte sich in der Sevoflurangruppe schon nach 60 min postoperativ keine signifikante Differenzen des Wachheitsgrades zu dem des Vortages mehr, vom 30 bis zum 240 min-Wert stiegen die Werte signifikant an (Wilcoxon-Test, zweiseitig, $p<0,03$).

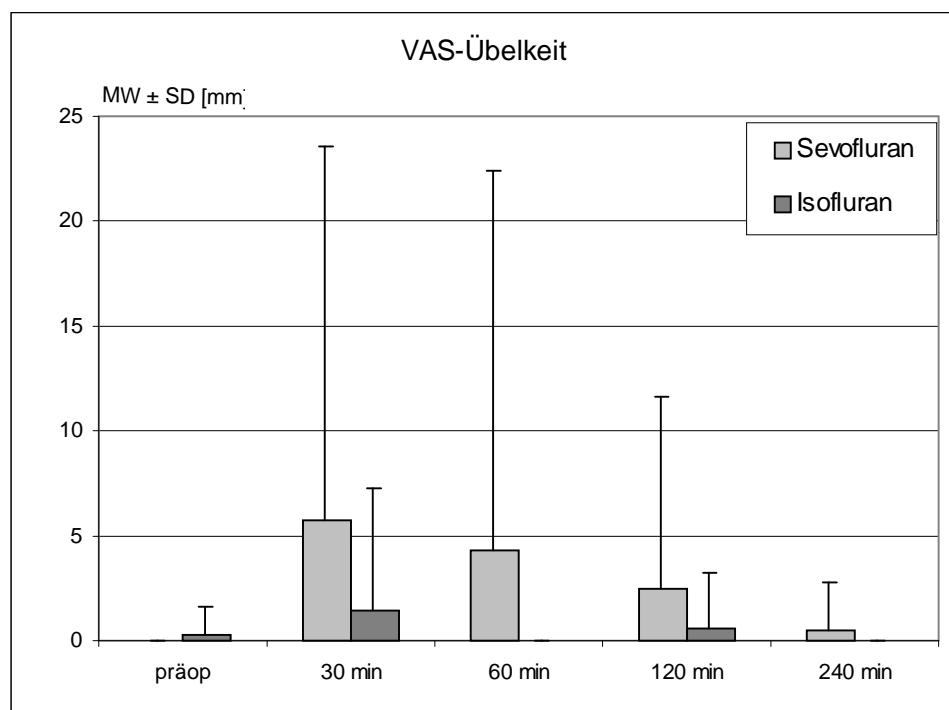
Im Gruppenvergleich zeigten sich allerdings zu keinem Testzeitpunkt signifikante Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$).



4.3.2.3. VAS-Übelkeit

In beiden Gruppen war zu allen postoperativen Messzeitpunkten kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Werten vor dem Eingriff bezüglich des Grades der subjektiv erlebten Übelkeit festzustellen. Zwar wies vor allem die Sevoflurangruppe 30 sowie 60 min postop einen deutlich erhöhten Mittelwert zur Baseline auf, dieser zeigte sich aber nicht signifikant (Wilcoxon-Test, zweiseitig, $p<0,05$).

Im Gruppenvergleich zeigten sich zu keinem Testzeitpunkt signifikante Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test, $p<0,05$).

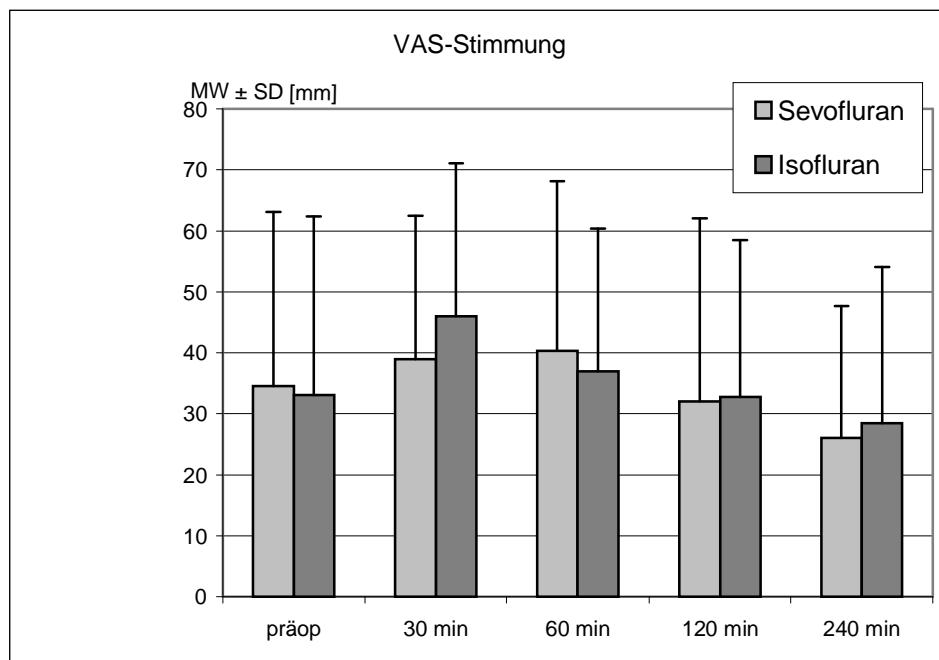


4.3.2.4. VAS-Stimmung

In der Isoflurangruppe kam es 30 min postop zu einem signifikanten Anstieg des subjektiv erlebten Stimmungsgrades im Vergleich zur Baseline, danach liess sich über die Testzeitpunkte 120 min und 240 min ein signifikanter Abfall feststellen.

Dagegen zeigte sich in der Sevoflurangruppe zum 30 min-Wert keine signifikante Veränderung, der 240 min-Wert fiel gegenüber dem 30 wie auch dem 60 min-Wert signifikant ab. (Wilcoxon-Test, zweiseitig, $p<0,05$).

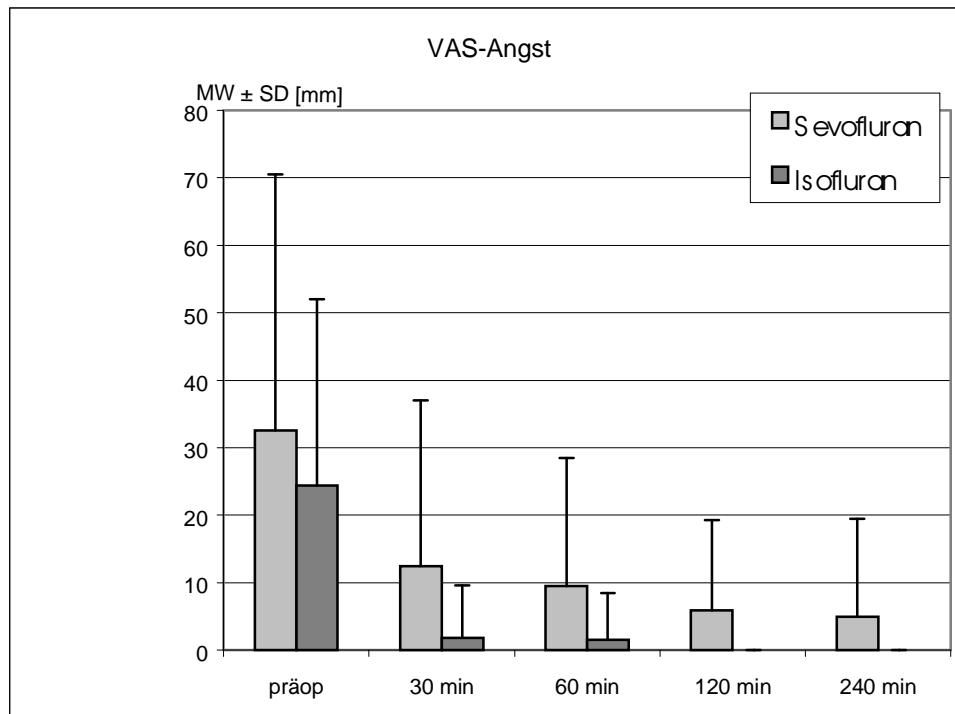
Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen traten zu keinem Testzeitpunkt auf (Mann-Whitney-U-Test, $p<0,05$).



4.3.2.5. VAS-Angst

In beiden Gruppen zeigten sich nach dem Eingriff zu allen Testzeitpunkten signifikant niedrigere Angstscores im Vergleich zum Ausgangswert. In der Isoflurangruppe zeigten sich postoperativ zwar ein Abfall der Mittelwerte, dieser war jedoch nicht signifikant. In der Sevoflurangruppe ließ sich dagegen ein signifikanter Abfall feststellen (Wilcoxon-Test, zweiseitig, $p<0,05$).

Die Mittelwerte der Angstscores zeigten zwar in der Sevoflurangruppe sowohl präop als auch postop höhere Werte, im Gruppenvergleich erwiesen sich diese Unterschiede aber als nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p<0,05$).



4.3.3. Wahlreaktionszeiten (WRZ)

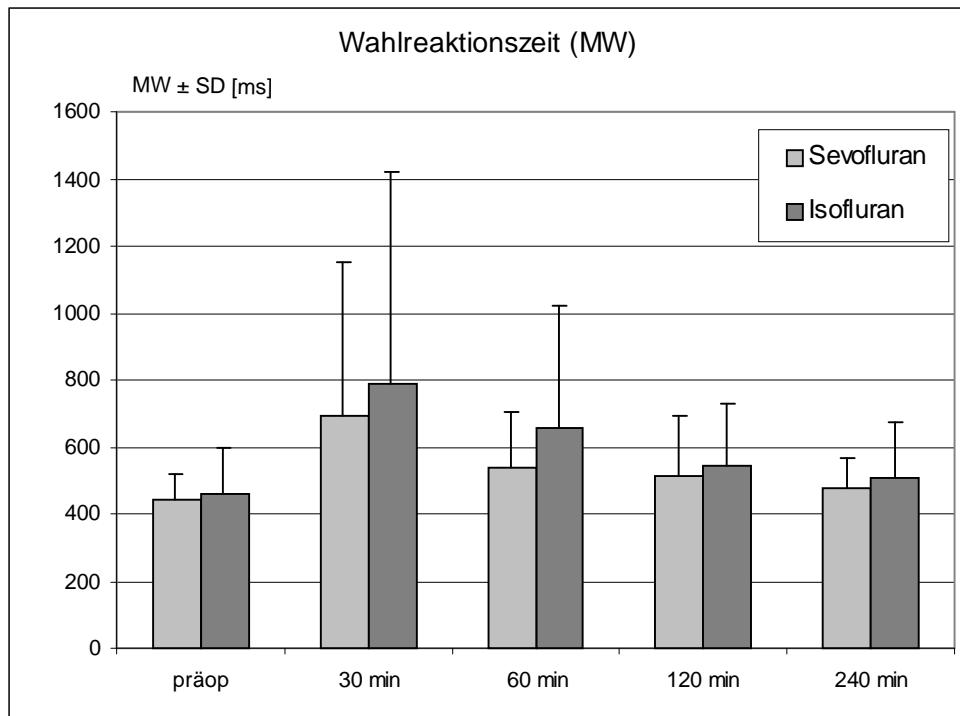
In beiden Gruppen zeigten sich nach dem Eingriff zu allen Testzeitpunkten signifikant höhere Reaktionszeiten im Vergleich zu den Ausgangswerten. In beiden Gruppen nahmen die Werte über alle postoperativen Messzeitpunkte signifikant ab. (Wilcoxon-Test, zweiseitig, $p<0,02$).

Die Sevoflurangruppe wies zwar in allen postoperativen Messungen kürzere Reaktionswerte auf, die Unterschiede waren aber statistisch nicht signifikant. (Mann-Whitney-U-Test, $p<0,05$).

In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte der Wahlreaktionszeiten (mit Standardabweichungen) zu den verschiedenen Messzeitpunkten für beide Gruppen zusammengefasst.

Gruppe	Sevofluran		Isofluran	
	MW	SD	MW	SD
WRZ (MW) präop [ms]	443,10	77,83	459,55	137,83
WRZ (MW) n.30 min [ms]	689,89	464,69	787,67	633,64
WRZ (MW) n.60 min [ms]	538,90	167,82	659,15	358,82
WRZ (MW) n.120 min [ms]	515,35	175,99	543,80	187,40
WRZ (MW) n.240 min [ms]	475,80	89,05	506,50	166,66

In der folgenden Grafik wird der Verlauf der Wahlreaktionszeiten über alle Messzeitpunkte graphisch gegenübergestellt.



4.3.4. Zahlnachsprechen

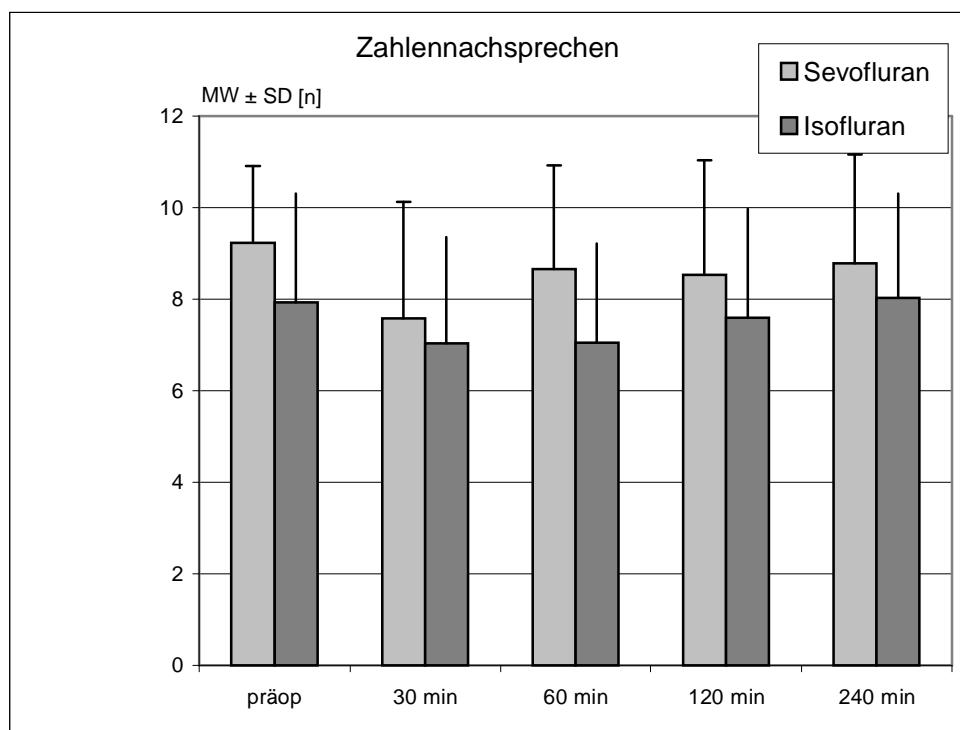
Beim Zahlnachsprechen zeigte sich in der Isoflurangruppe der 30 sowie der 60 min-Wert im Vergleich zur Baseline signifikant vermindert, nach 120 min waren keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar. Es kam zu einem signifikanten Anstieg der memorierten Zahlengröße vom 30 und 60 min-Wert zum 240 min-Wert.

In der Sevoflurangruppe kam es ebenso zu einem signifikanten Abfall nach 30 min postop, aber schon nach 60 min war kein signifikanter Unterschied zur Baseline mehr

feststellbar. Der 240 min-Wert war gegenüber dem 30 min-Wert signifikant höher.

(Wilcoxon-Test, zweiseitig, $p<0,05$).

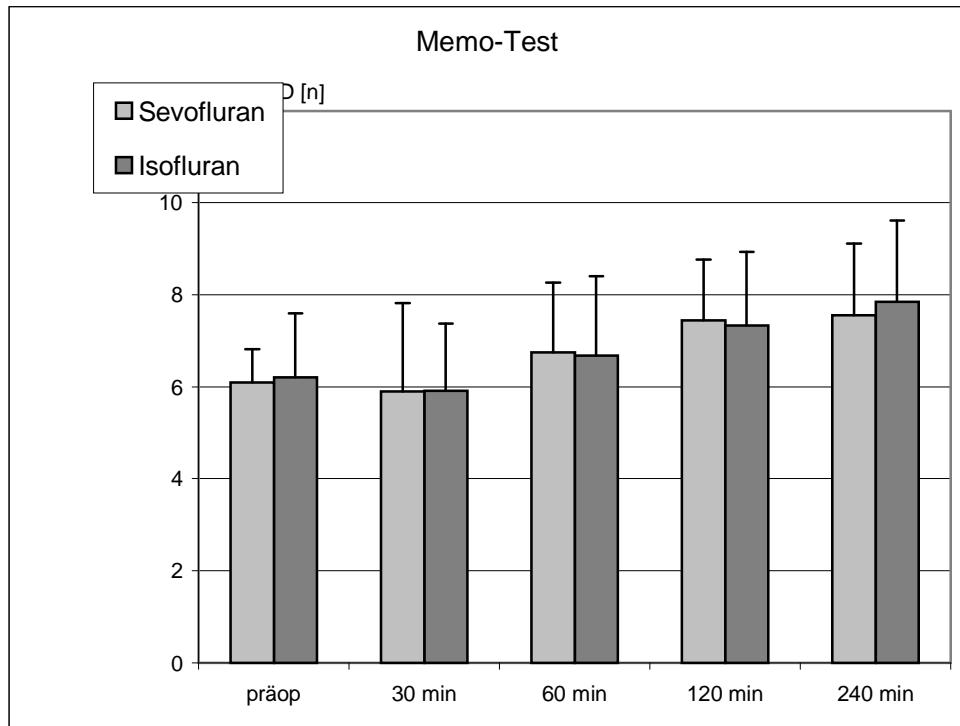
Im Gruppenvergleich konnten allerdings auch hier keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. (Mann-Whitney-U-Test, $p<0,05$).



4.3.5. Memo-Test

In beiden Gruppen zeigte sich zu den Messzeitpunkten nach 30 sowie nach 60 min postop keine signifikanten Veränderungen zur Baseline. Nach 120 min kam es zu einem signifikanten Anstieg, sowohl der 120 min- als auch der 240 min-Wert war signifikant höher als der Ausgangswert (Wilcoxon-Test, zweiseitig, $p<0,01$).

Ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen zueinander konnte nicht beobachtet werden (Mann-Whitney-U-Test, $p<0,05$).



4.3.6. Modifizierter Aldrete-Score

Bezüglich des modifizierten Aldrete-Score gab es weder innerhalb der Gruppen noch im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede zu den einzelnen Messzeitpunkten.

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methode

Beide untersuchten Stichproben sind hinsichtlich relevanter Merkmale vergleichbar, die Anästhesieverfahren – abgesehen von den verwendeten volatilen Anästhetika – unterscheiden sich nicht. In den Untersuchungsgruppen konnte keine signifikante Differenz hinsichtlich der subjektiv empfundenen Parameter „Schmerz“, „Wachheit“, „Übelkeit“, „Stimmung“ und „Angst“, von denen jeder für sich einen Einfluss auf die postanästhetischen Leistungen nehmen könnte, festgestellt werden. Ein Einfluss dieser möglichen Kovarianten auf Gruppenunterschiede in den Leistungsmaßen erscheint deshalb weitgehend ausgeschlossen. Es kann daher angenommen werden, dass aufgetretene Unterschiede in den postanästhetischen Leistungen auf die unabhängige Variable „volatiles Anästhetikum“ zurückzuführen sind.

Unsystematische Fehler wie ein eventueller Unterschied in der Reaktion auf die verabreichten Medikamente bzw. im Metabolismus der applizierten Pharmaka, zum Beispiel bei Patienten mit Drogenabusus, bei Patienten mit Erkrankungen des psychiatrischen

Formenkreises, Patienten mit additiven Regionalverfahren sowie Patienten unter Therapie mit zentral wirksamen Substanzen müssten durch den strikten Ausschluss von Patienten mit eben diesen Merkmalen vermieden worden sein.

Aus demselben Grund wurden auch Patienten von der Untersuchung ausgenommen, die aufgrund eines nicht perfekten deutschen Sprachverständnisses Probleme mit der Ausführung der Tests hätten bekommen können.

Als potentieller systematischer Fehler darf nicht vernachlässigt werden, dass aufgrund der Ergebnisse vieler Studien (z. B. Campbell et al. 1996, Cantillo et al. 1997, Frink et al. 1992, Philip et al. 1996, Smith et al. 1992, Wiesner et al. 1994), in denen ein schnelleres Aufwachverhalten für Patienten nach Sevoflurananästhesie postuliert wurde, der Untersuchungsleiter im Sinne des Rosenthal-Effektes (Rosenthal 1967) die Ergebnisse beeinflusst haben könnte.

In Zusammenarbeit mit dem Psychologischen Institut der LMU München wurde versucht, dem mit der Auswahl von Tests mit hoher Objektivität im Sinne der klassischen Testtheorie zu begegnen (vgl. Lienert 1989).

Anzumerken wäre noch, dass ein Teil der postoperativen Leistungen auf einem Lerneffekt - bedingt durch die viermalige Testwiederholung - beruhen könnte. Dies würde z.B. die signifikante Leistungssteigerung bei einem Teil der Patienten bezüglich des 240 min-Wertes des Memo-Tests im Vergleich zur Baseline erklären.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

Am deutlichsten treten die Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen im unmittelbaren Aufwachverhalten zu Tage.

Die gesamte Aufwachphase erfolgte nach Sevofluran deutlich rascher als nach Isoflurananästhesie. So konnten die Patienten nach kürzerer Zeit extubiert werden ($6,3 \pm 2$ min vs. $10,95 \pm 5$ min), öffneten rascher die Augen ($7,5 \pm 2,7$ min vs. $10,2 \pm 5,4$ min), drückten früher auf Anforderung die Hand ($7,85 \pm 2,6$ min vs. $10,2 \pm 4,2$ min), nannten eher ihren Namen ($10,1 \pm 3,3$ min vs. $17,1 \pm 5,6$ min), ihr Geburtsdatum ($10,2 \pm 3,3$ min vs. $17,1 \pm 5,6$ min), den jeweiligen Wochentag ($10,5 \pm 3,6$ min vs. $17,8 \pm 5,5$ min) und den Aufenthaltsort ($11,0 \pm 4,7$ min vs. $17,4 \pm 5,6$ min).

Allerdings erwiesen sich die Unterschiede bei den Aufforderungen „Augen öffnen“ und „Hand drücken“ trotz deutlicher Differenzen in den Mittelwerten als nicht signifikant. Eine Teststärkenuntersuchung ergab, dass bei einer Erhöhung der Gruppengröße auf 40 Patienten pro Narkosegas ein signifikanter Unterschied zu erwarten wäre. In anderen Studien wurde eine signifikante Differenz dagegen auch bei diesen Parametern festgestellt (z. B. Campbell et al. 1996, Cantillo et al. 1997, Frink et al. 1992, Gauthier et al. 2002, Peduto et al. 1998, Philip et al. 1996, Ranieri et al. 1998, Smith et al. 1992, Wiesner et al. 1994).

Bei der Auswertung der VAS konnte bezüglich des Parameters „Schmerz“ kein Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen gefunden werden.

Für den subjektiv erlebten Wachheitsgrad zeigte sich ein leichter Vorteil für die Sevoflurangruppe. Deren Patienten erreichten den Ausgangswert bereits nach 60 min postoperativ, während Patienten der Isoflurangruppe erst zum Messzeitpunkt nach 240 min einen vergleichbaren Wachheitsgrad wie am Vorabend angaben. Allerdings ist dieser Punkt mit Vorsicht zu werten, da im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten.

Die Patienten beider Gruppen gaben vergleichbare Werte für die empfundene Übelkeit an, es fand sich keine Differenz zwischen Baseline und postoperativen Werten.

Der Parameter Stimmung ergab in der Isoflurangruppe eine Verbesserung der Stimmungslage zum 30 min -Wert, die Sevoflurangruppe zeigte hierbei keine Veränderungen. In beiden Gruppen kam es zu einer Verschlechterung über die späteren Messzeitpunkte.

Beide untersuchten Kollektive gaben nach dem Eingriff niedrigere Scores bezüglich der subjektiv empfundenen Angst an, ein Abnahme des Angstgefühls über sämtliche postoperativen Messungen ließ sich jedoch nur bei der Sevoflurangruppe nachweisen. Aber auch hier konnten im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden.

Ein wesentlicher Punkt, der hierbei bei der vorliegenden Studie nicht außer acht gelassen werden sollte, ist die Motivationslage der Patienten, vor allem zu den letzten beiden Messzeitpunkten nach 120 und 240 min.

Die Analyse der VAS zeigt, dass es vor allem bei diesen Messungen zu einer Verschlechterung der subjektiv empfundenen Stimmungslage kam. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass das Defizit nach 240 min im Vergleich zur Baseline nicht nur auf eventuelle Narkosegasresiduen zurückzuführen wäre, sondern dass auch eine Verschlechterung der Motivationslage nach drei- bzw. viermaliger Absolvierung der Testbatterie dazu beigetragen haben könnte.

Der Memo-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden volatilen Anästhetika. Es kam hier allerdings zu keiner postoperativen Verschlechterung im Vergleich zur Baseline, sowohl in der Isoflurangruppe als auch in der Sevoflurangruppe stiegen die memorierte Wortanzahl 120 min postnarkotisch sogar an. Dies führten wir auf einen Lerneffekt bei der mehrfachen Anwendung des nur in einer Single-Version vorliegenden Tests zurück.

In den Ergebnissen des Zahlnachsprechens zeigte sich ein Abfall der Werte beider Studiengruppen 30 min postoperativ. Die Patienten der Sevoflurangruppe erreichten jedoch schon nach 60 min wieder den Ausgangswert, die der Isoflurangruppe benötigten hierfür bis zum 120 min-Messpunkt.

Die Globalbeurteilung des postoperativen Zustandes mittels des modifizierten Aldrete-Score ergab keine Verschlechterung zum präoperativen Zustand, auch hier zeigten sich

beiden Studiengruppen vergleichbar. Allerdings wurde hier die erste Messung erst 30 min nach Anästhesieende durchgeführt, in einer Untersuchung von Motsch et al. 1996 zeigte sich eine signifikante Beeinträchtigung des Aldrete-Score einer Sevofluran Patientengruppe vor allem in den ersten 15 min, nach 30 min war der Höchstwert von 10 nahezu erreicht. Eine Studie von Song et al. 1998 konnte diese Ergebnisse bestätigen.

Bei den Wahlreaktionszeiten zeigte die Sevoflurangruppe zwar bei allen postoperativen Messungen bessere Ergebnisse, allerdings erwiesen sich diese Unterschiede als nicht signifikant. Eine Erhöhung der Gruppengröße könnte hier wahrscheinlich ebenso wie bezüglich des unmittelbaren Aufwachverhaltens zu dem Auftreten einer Signifikanz führen, der Nachweis hierfür bleibt allerdings zukünftigen Untersuchungen vorbehalten.

Andere vergleichende Studien zwischen Sevofluran und Isofluran verwendeten für die Messung der psychomotorischen Veränderungen vor allem den DSST.

Auch hierbei konnten Scholz et al. 1996 keine signifikanten Unterschiede bis 120 min postnarkotisch finden. Ähnliche Ergebnisse ergab eine Multicenter Studie von Philip et al. 1996, in der ebenfalls gleiche Werte für beide Narkosegase bis 90 min postoperativ ermittelt wurden. Allerdings konnten hier die Patienten der Sevoflurangruppe den Ausgangswert nach 120 min wieder erreichen, was in der Isoflurangruppe nicht gelang.

In der vorliegenden Untersuchung wurde auch nach 240 min in keiner der beiden Studiengruppen der Ausgangswert wieder erreicht, es ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen Baseline und 240 min-Wert feststellen.

Bei in früheren Studien verwendeten Tests war dies jedoch in den meisten Fällen der Fall. So konnten Motsch et al. 1996 und Raeder et al. 1997 unter Sevofluran bezüglich des DSST (Digit Symbol Substitution Test) schon nach 60 min postoperativ keinen signifikanten Unterschied zur Baseline mehr feststellen.

Sowohl beim DSST, als auch beim SRT (simple reaction test) und beim PAT (perceptive accuracy test) wurde in einer Studie von Naidu et al. 1998 der Ausgangswert spätestens nach 75 min erreicht. Eger et al. (1998) konnte dies allerdings nur für eine Anästhesiedauer von 2 Stunden bestätigen, bei Narkosen von 4 bzw. 8 Stunden erreichte das Sevoflurankollektiv sowohl beim DSST als auch beim p-Deletion-Test innerhalb des Beobachtungszeitraums von 60 min die Baseline nicht.

Andere Autoren berichteten bezüglich des DSST von dafür notwendigen 120 min (Fredman et al. 1995, Nathanson et al. 1995).

Nur bei Pregler et al. (1994) erlangten die Patienten auch nach 120 min den Ausgangswert nicht.

In einer Untersuchung von Biedler et al. (2000), in der mehrere psychometrische Tests (Worte-Lernen-, Stroop Farb-Wort-, Buchstaben-Ziffern-Ersetzen- und Vier-Felder-Test) zum Einsatz kamen, fanden sich dagegen noch bis vier Stunden nach Anästhesieende signifikante kognitive Störungen.

Nach Propofol/ Remifentanylanästhesie waren diese Beeinträchtigungen bis zu zwei Stunden bei dem Worte-Lernen-Test und bis zu vier Stunden bei den übrigen Testverfahren nachweisbar.

Bei den Patienten der Sevofluran/ Fentanylgruppe dauerten die kognitiven Beeinträchtigungen im Vier-Felder-Test gleich lange an, im Stroop- und im Buchstaben-Ziffern-

Ersetzen-Test dagegen kürzer. Im Worte-Lernen-Test waren dagegen schon nach 30 Minuten keine Störungen mehr nachweisbar.

Es zeigte sich, dass nach balancierter Anästhesie mit Sevofluran und Fentanyl zumindest in Teilespekten der kognitiven Funktionen die Erholung schneller verlief als nach totaler intravenöser Anästhesie mit Propofol und Remifentanyl.

Wie in unserer Untersuchung waren in beiden Gruppen allerdings auch nach vier Stunden die präoperativen Ausgangswerte noch nicht erreicht.

Dies ist vor allem bezüglich der in der Einleitung dieser Arbeit angesprochenen ambulanten Eingriffen von Bedeutung. Auch unter Verwendung moderner, gut steuerbarer Anästhetika wie Disoprivan oder Sevofluran zeigt sich die kognitive Leistungsfähigkeit auch vier Stunden nach Anästhesieende noch beeinträchtigt.

Interessant war zudem die Tatsache, dass ein rascheres unmittelbares Aufwachverhalten, wie es unter Propofol/ Remifentanyl registriert wurde, nicht gleichbedeutend ist mit einer ebenso schnellen Rückkehr der kognitiven Funktionen, welche wiederum unter Sevofluran/ Fentanyl zum Teil schneller vonstatten ging.

Zusammenfassend zeigten sich die in Zusammenarbeit mit dem Psychologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München entwickelte Kombination von validen Testverfahren als sehr gut geeignet, die Erholung der kognitiven und psychomotorischen Fähigkeiten in der frühen wie späteren postanästhetischen Phase zu erfassen.

Hier erwies sich vor allem der erstmals für das volatile Anästhetikum Sevofluran untersuchte Parameter der Wahlreaktionszeit als besonderes sensibel, auch feinere Veränderungen der psychomotorischen Leistungsfähigkeit zu registrieren. Während vier Stunden nach Anästhesieende in den anderen Testverfahren die Ausgangswerte schon

wieder erreicht waren, fand sich in den Wahlreaktionszeiten noch eine signifikante Beeinträchtigung.

Hervorzuheben ist zudem, dass durch die schnelle Durchführbarkeit der aller Tests eine wesentliche Veränderung der untersuchten Parameter im Rahmen eines Testdurchlaufs weitgehend vermieden werden konnte.

Es existiert somit eine in der Praxis erprobte, sinnvoll aufeinander abgestimmte, schnell durchführbare Zusammenstellung von validen Testverfahren zur umfassenden Beurteilung der wesentlichen kognitiven und psychomotorischen Funktionen.

Bei Etablierung dieser Testbatterie als Standard könnte erreicht werden, dass Untersuchungen verschiedener Studiengruppen direkt miteinander vergleichbar werden würden.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden offenen, randomisierten und prospektiven Studie wurde die Erhöhung der kognitiven und psychomotorischen Leistungsfähigkeit nach einer balancierten Anästhesie mit Isofluran und Sevofluran untersucht.

Durch den deutlich niedrigeren Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten des neuen Inhalationsanästhetikums Sevofluran wurde ein schnelleres An- und Abfluten und damit verbunden ein schnelleres Wiedererlangen der geistigen Leistungsfähigkeit erwartet.

Vierzig Patienten, welche sich einem allgemeinchirurgischen Eingriff in balancierter Anästhesietechnik unterziehen mussten, wurden randomisiert zwei Studiengruppen zugewiesen. Die eine Gruppe erhielt als volatiles Anästhetikum Isofluran, die andere Sevofluran. Das übrige Pharmaregime bezüglich Prämedikation, Narkoseeinleitung und -führung war für beide Untersuchungsgruppen identisch.

Als neuropsychologische Parameter wurden erfasst:

Aufwachzeit und Wiedererlangen der Orientierung nach Anästhesieende, Wahlreaktionszeiten, Memo-Test nach Schaaf, Zahlennachsprechen, Visuelle Analogskalen für Schmerz, Wachheit, Übelkeit, Stimmung und Angst und Aldrete Score. Die Tests wurden zu 5 Messzeitpunkten durchgeführt, am Tag vor dem Eingriff, sowie 30, 60, 120 und 240 min nach Beendigung der Narkosegaszufuhr.

Die Patientengruppen waren hinsichtlich demographischer Daten (Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Schulbildung) und ASA-Klassifikation (I, II) vergleichbar. Eindeutige Vorteile für die Sevoflurananästhesie waren vor allem in den Parametern des unmittelbaren Aufwachverhaltens zu finden. So konnten die Patienten nach kürze-

rer Zeit extubiert werden ($6,3$ vs. $10,95 \pm 5$ min), öffneten rascher die Augen ($7,5 \pm 2,7$ min vs. $10,2 \pm 5,4$ min), drückten früher auf Anforderung die Hand ($7,85 \pm 2,6$ min vs. $10,2 \pm 4,2$ min), nannten eher ihren Namen ($10,1 \pm 3,3$ min vs. $17,1 \pm 5,6$ min), ihr Geburtsdatum ($10,2 \pm 3,3$ min vs. $17,1 \pm 5,6$ min), den jeweiligen Wochentag ($10,5 \pm 3,6$ min vs. $17,8 \pm 5,5$ min) und Aufenthaltsort ($11,0 \pm 4,7$ min vs. $17,4 \pm 5,6$ min).

Die Wahlreaktionszeiten waren zu allen postoperativen Messzeitpunkten im Vergleich zur Baseline signifikant verlängert, der Ausgangswert wurde in beiden Untersuchungsgruppen auch nach 240 min nicht erreicht (Wilcoxon-Test, zweiseitig, $p<0,02$). Die Zeitwerte der Isoflurangruppe lagen zwar nach dem Eingriff deutlich höher als die der von Sevofluran, die Unterschiede erwiesen sich aber als nicht statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p<0,05$).

Sowohl beim Memo-Test nach Schaaf als auch beim Zahlennachsprechen fanden sich keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Gruppen. (Mann-Whitney-U-Test, $p<0,05$).

Ebenso zeigten die visuellen Analogskalen der beiden Untersuchungsgruppen in ihrem Verlauf keine wesentlichen Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test, $p<0,05$).

Beide gaben in allen postoperativen Messungen einen höheren Schmerzscore im Vergleich zur Baseline an, der Parameter Angst wurde hierbei sämtlich niedriger bewertet.

Der subjektiv erlebte Grad der Übelkeit erlebte in beiden Studiengruppen keine Veränderungen über die Zeit, bezüglich der empfundenen Stimmung ließ sich allgemein eine Verschlechterung zu den beiden letzten Testzeitpunkten feststellen. Einzig bei der Variablen Wachheit zeigte sich ein leichter Vorteil für die Sevoflurangruppe. Hier wurde

der Ausgangswert schon nach 60 min wieder erreicht, die Isoflurangruppe benötigte hierfür 120 min.

Die Ergebnisse zeigen ein deutlich schnelleres Aufwachverhalten nach Sevofluran-anästhesie. Hinsichtlich der Beeinträchtigung kognitiver und psychomotorischer Funktionen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Isofluran und Sevofluran. Es zeigten sich in der Tendenz zwar leichte Vorteile für Sevofluran, ein statistischer Beleg hierfür bleibt weiterführenden Studien vorbehalten. Das erstmals für das volatile Anästhetikum Sevofluran angewendete Testverfahren der Wahlreaktionszeiten erwies sich als sehr sensitives Mittel zur Untersuchung der postanästhetischen psychomotorischen Leistungsfähigkeit.

7. Literaturverzeichnis

Adachi M., Ikemoto Y., Kubo K., Takuma C. (1992). Seizure-like movements during induction of anaesthesia with sevoflurane. *Br J Anaesth* 68 (2), 214-215.

Aldrete J.A., Kroulik D. (1970). A postanesthetic recovery score. *Anesth Anal*, 49/6, 924-933.

Aldrete J.A. (1994). Discharge criteria. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology*, Vol.8, No.4, 763-773.

Amthauer, R. (1955). Intelligenz-Struktur-Test 2., erweiterte und verbesserte Auflage, 1. Auflage 1953, Göttingen, Hogrefe.

Azar I., Karambelkar D.J., Lear E. (1984). Neurologic state and psychomotor function following anesthesia for ambulatory surgery. *Anesthesiology*, 60, 347-349.

Bach A., Böhrer H., Schmidt H. Motsch J., Martin E. (1997). Ökonomische Aspekte beim Einsatz moderner Inhalationsanästhetika am Beispiel des Sevofluran. *Anaesthetist*, 46, 21-28.

Baker K.Z. (1997). Desflurane and sevoflurane are valuable additions to the practice of neuroanesthesiology. *J Neurosurg Anesthesiol* 9 (1), 66-68.

Behne M., Wilke HJ., Lischke V. (1999). Recovery and pharmacokinetic parameters of desflurane, sevoflurane, and isoflurane in patients undergoing urologic procedures. *J-Clin-Anesth.*, 11 (6), 460-465.

Bennett, S.R., Griffin S.C. (2001). Sevoflurane versus isoflurane in patients undergoing valvular cardiac surgery. *Journal-of-cardiothoracic-and-vascular-anesthesia*, 15 (2), 175-178.

Bennett S.R., Griffin S.C. (1999). Sevoflurane versus isoflurane in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a hemodynamic and recovery study. *J-Cardiothorac-Vasc-Anesth.*, 13 (6), 666-672.

Beskow A., Westrin P. (1999). Sevoflurane causes more postoperative agitation in children than does halothane. *Acta Anaesthesiol Scand* 43, 536-541.

Biedler A., Juckenhofel S., Feisel C., Wilhelm W., Larsen R. (2000). Cognitive impairment in the early postoperative period after remifentanil-propofol and sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anaesthetist*, 49 (4), 286-90.

Binstock W.B., Berkowitz R., Eyrich K., Hannallah R.S., Apfelbaum J.L. (1994). A comparison of sevoflurane and halothane for induction and maintenance of anesthesia in pediatric ASA I and II outpatients. *Anesthesiology* 81, A 1313.

Bito H., Ikeda K. (1996). Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Anesth Analg*, 82, 173-176.

Bito H., Ikeda K. (1994). Long-duration, low-flow sevoflurane anesthesia using two carbon dioxide absorbents. *Anesthesiology*, 81, 340-345.

Blanco E., Vidal M.I., Fagundo S., Campana O., Alvarez J. (1995). Comparison of maintenance and recovery characteristics of sevoflurane-nitrous oxide and enflurane-nitrous oxide anesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 12/5, 517-523.

Bond A. &Ladder M. (1974). The use of analog scales in rating subjective feeling. Journal of Medical Psychology, 47, 211-218.

Bosch T. (1996). Nephrotoxizität und Fluorid aus der Sicht des Nephrologen. Anaesthesist, (Suppl. 1), 41-45.

Bredenkamp J. & Wippich W. (1977). Lern- und Gedächtnispsychologie. Stuttgart: Kohlhammer.

Callan C., Prokocimer P., Delgado-Herrera L., Friedman M., Keller K. (1994). Effect of Compound A on the kidney of Sprague-Dawley rats. Anesthesiology (Abstr.) 81, A 1284.

Campbell C., Andreen M., Battito M.F., Camporesi E.M., Goldberg M.E., Grounds R. M., Hobbhahn J., Murray J.M., Solankui D.R., Heard S.O. (1996). A phase III, multi-center, open-label, randomized, comparative study evaluating the effect of sevoflurane versus isoflurane on the maintenance of anesthesia in adult ASA class I, II, III patients. J Clin Anesth, 8/7, 557-563.

Campbell C., Nahrwold M.L., Miller D.D. (1995). Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane when administered with nitrous oxide for surgical procedures of intermediate duration. Can J Anesth, 42/10, 884-890.

Cantillo J., Goldberg M.E., Larijani G.E., Vekeman D. (1997). Recovery parameters after sevoflurane and isoflurane anesthesia. Pharmacotherapy, 17/4, 779-782.

Cetica P., Falchi S., Falsini S., Giradi G., Melani A. M., Pieraccioli E., Novelli G. P. (1997). Anesthesia con sevoflurano vs propofol nella chirurgia d'elezioni extracavitaria. Minerva Anestesiol, 63/1-2, 47-56.

Chen X., Zhao M., White P.F., Li S., Tang J., Wender R-H., Sloninsky A., Naruse R., Kariger R. (2001). The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesthesia-and-analgesia*, 93 (6), 1489-94.

Chiu C.L., Chan Y.K., Ong G.S.Y., Delikan A.E. (2000). A comparison of the maintenance and recovery characteristic of sevoflurane-nitrous oxide against isoflurane-nitrous oxide anaesthesia. *Singapore-Medical-Journal*, 41/11, 530-533.

Conzen P., Nuscheler M. (1996). Neue Inhalationsanästhetika. *Anaesthetist*, 45, 674-693.

Conzen P.F., Nuscheler M., Melotte A., Verhaegen M., Leupolt T., Van Aken H. (1995). Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. *Anesth Analg* 81(3), 569-575.

Conzen P.F., Vollmar B, Habazettl H, Frink E.J., Peter K, Messmer K. (1992). Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesth Analg* 74, 79-88.

Cousins M.J., Mazze R.I. (1973). Methoxyflurane nephrotoxicity. A study of dose response in man. *JAMA*, 225, 1611-1616.

Crawford M.W., Lerman J, Saldivia V, Carmichael F.J. (1992). Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. *Anesth Analg* 75, 1000-1006.

Daunderer M., Schwender D., Finsterer U., Peter K. (1997). Dose dependent changes of the power spectrum of the EEG during anaesthesia with isoflurane, desflurane and sevoflurane. *Br J Anaesth* 78 (Suppl. 1), 26.

Doi M., Ikeda K. (1993). Airway irritation produced by volatile anesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anesth*, 40, 122-126.

Doi M., Ikeda K. (1987). Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg*, 66, 241-244.

Dubin S.A., Huang S., Martin E., List W., Schachter S.A. (1994). Multicenter comparative study evaluation sevoflurane versus propofol in anesthesia maintenance and recovery in adult outpatients. *Anesthesiology*, 81, A2.

Ducart A., Adnet P., Renaud B., Riou B., Krivosic-Horber R. (1995). Malignant hyperthermia during sevoflurane administration. *Anesth Analg* 80 (3), 609-611.

Dudziak R., Vettermann J. (1996). Aufnahme, Verteilung und Metabolismus von Sevofluran. *Anaesthesist*, 45 (Suppl. 1), 1-9.

Duncan A.H., Smith F. (1981). Clinical characteristics and biotransformation of Sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology*, 54, 100-106.

Dupont J., Tavernier B., Ghosez Y., Durinck L., Thevenot A. (1999). Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane. *Br J Anaesth* 82 (3), 355-359.

Ebert T.J., Kharasch E.D., Rooke G.A., Shroff A. (1997). Myocardial ischemia and adverse cardiac outcomes in cardiac patients undergoing noncardiac surgery with Sevoflurane and Isoflurane. *Anesth Analg*, 85, 993-999.

Ebert T.J., Harkin C.P., Muzi M. (1995). Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg* 81, 11-22.

Ebert T.J., Muzi M. (1993). Cardiovascular effects of sevoflurane. *Anesthesiology*, 79, 444.

Eger II E.I., Weiskopf R.B. (1998). No Evidence of Sevoflurane-Induced Renal Injury in Volunteers. *Anesth Analg*, 86, 228-234.

Eger II E.I., Gong D., Koblin D., Bowland T., Ionescu P., Weikopf R.B. (1998). 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*, 86, 414-421.

Eger II E.I., Bowland T., Ionescu P., Laster M.J., Fang Z., Gong D. (1997). Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. *Anesthesiology*, 87, 517-26.

Eger II E.I., (1994). New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*, 80, 906-922.

Eger II E.I., Johnson B.H. (1987). Rates of awakening from anesthesia with I-653, halothane, isoflurane, and sevoflurane. *Anesth Analg*, 66, 977-982.

Eriksson H., Haasio J., Korttila K. (1995). Recovery from sevoflurane and isoflurane anaesthesia after outpatient gynaecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 39 (3):377-380.

Falsini S., Giradi G., Melani A.M., Novelli G.P. (2000). Emerge and postoperative course after anesthesia with sevoflurane versus propofol. *Minerva Anestesiol* 66 (1-2) 25-32.

Fleishman, E.A. (1954). Dimensional analysis of psychomotor abilities. *Journal of Experimental Psychology*, 48, 437-454.

Förster H., Dudziak R. (1997). Über die Ursachen der Reaktion zwischen trockenem Atemkalk und halogenierten Inhalationsanästhetika. *Anaesthesist*, 46, 1054-1063.

Förster H., Warnken U.H., Asskali F. (1997). Unterschiedliche Reaktion von Sevofluran mit einzelnen Komponenten von Atemkalk. *Anaesthesist*, 46, 1071-1075.

Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K. (1996). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 7. Auflage, Heidelberg, Berlin, Oxford. Spektrum Akademischer Verlag.

Fredman B., Nathanson M.H., Smith I., Wang J., White P.F. (1995). Sevoflurane for outpatient anesthesia: A comparison with propofol. *Anesth Analg*, 81/4, 823-828.

Frink E.J., Malan T.Ph., Atlas M. (1992). Clinical comparison of Sevoflurane and Isoflurane in healthy patients. *Anesth Analg*, 74, 241-245.

Frink E.J. (1995). The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg*, 81 (Suppl. 6), 46 - 50

Fujibayashi T., Sugiura Y., Yanagimoto M., Harada J., Goto Y. (1993). Brain energy metabolism and blood flow during sevoflurane and halothane anesthesia: effects of hypocapnia and blood pressure fluctuations. *Acta Anaesthesiol Scand* 37 (8), 806-810.

Füllgraf G., Palm D. (1995). Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie. 9. Auflage, Stuttgart. Gustav-Fischer-Verlag,

Funk W., Moldaschi J., Fujita Y., Targer K., Hobbhahn J. (1996). Sevofluran und Halothan bei inhalativ eingeleiteten Narkosen im Kindesalter. *Anaesthesist*, 45, 22-30.

Gauthier A., Girard F., Boudreault D., Ruel M., Todorov A. (2002). Sevoflurane provides faster recovery and postoperative neurological assessment than isoflurane in long-duration neurosurgical cases. *Anesth Analg* 95 (5), 1384-1388, table of contents.

Godet G., Watremez C., Kettani CE., Soriano C., Coriat P. (2001). A comparison of sevoflurane, target-controlled infusion propofol, and propofol/isoflurane anesthesia in patients undergoing carotid surgery: A quality of anesthesia and recovery profile. *Anesthesia-and-Analgesia*, 93 (3), 560-565.

Gonsowski B.S., Lesser M.J., Eger E.I., Ferrell L.D., Kerschman R.L. (1994). Toxicity of Compound A in rats. *Anesthesiology*, 80, 556-565.

Hahnenkamp K., Goldmann K., Thomas O., Braun U. (1998). Kann Sevofluran den klinischen Ablauf beschleunigen? *Anaesthesist*, 47, 335-338.

Heavner J.E., Kaye A.D., Lin B.K., King T. (2003). Recovery of elderly patients from two or more hours of desflurane or sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth.* 91 (4), 502-506.

Heinzel, S. (1995). Neues Inhalationsanästhetikum Sevofluran. *Krankenhauspharmazie*, 16. Jahrgang, Nr. 9, 387-389.

Hindmarch I., Bhatti J.Z. (1987). Recovery of cognitive and psychomotor function following anaesthesia. A review. *Aspects of Recovery from Anesthesia*, edited by I. Hindmarch, J.G. Jones and E. Moss, London: John Wiley & Sons Ltd., 113-123.

Hindmarch I., Parrot, A.C. (1977). Repeated dose comparisons of Nomifensine, Imipramine and placebo on subjective assessments of sleep and objective measures of psychomotor performance. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 4, 167-179.

Hobbhahn J., Schwall B., Prasser C., Vogel H., Taeger K. (1997). Der Einfluss von Sevofluran und Desfluran auf die Einleitungs- und Aufwachphase- Ein Vergleich mit den herkömmlichen Inhalationsanästhetika und Propofol. Anästhesiol Intensivmed, 38/12, 607-615.

Hobbhahn J., Funk W. (1996). Sevofluran in der Kinderanästhesie. Anaesthesist, 45 (Suppl. 1), 22-27.

Hobbhahn J., Schulte-Steinberg H., Conzen P., Taeger K. (1993). Nebenwirkungen von Inhalationsanästhetika und ihre Prävention. Klin Anästh Intensivther. 42, 25-39.

Holaday D.A., Smith F.R. (1981). Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. Anesthesiology, 54, 100-106.

Hong J.Y., Oh J.I., Kim S.M. (2002). Comparison of sevoflurane-nitrous oxide and target-controlled propofol with fentanyl anesthesia for hysteroscopy. Yonsei Med J, 43 (4):420-426.

Huang S., Wong C.H., Yang J.C., Wu W. (1994). Comparison of emergence and recovery times between sevoflurane and propofol as maintenance anesthetics in adult outpatient surgeries. Anesthesiology, 81, A 6.

Inada T., Shingu K., Uchida M., Kawachi S., Tsushima K., Niitsu T. (1996). Changes in the cerebral arteriovenous oxygen content difference by surgical incision are similar during sevoflurane and isoflurane anaesthesia. Can J Anaesth 43 (10), 1019-1024.

Isner R.J., Malan T.P., Brown E.R., Morgan S.E., Brown B.R. (1993). Quantification of inhaled Compound A concentrations during prolonged sevoflurane anesthesia in volunteers. Anesthesiology, A 349.

Janshon G.P., Dudziak R. (1997). Interaktion von trockenem Atemkalk mit Enfluran und Sevofluran. *Anaesthesist*, 46, 1050-1053.

Jellish W.S., Lien C.A., Fontenot H.J., Hall R. (1996). The comparative effects of sevoflurane versus propofol in the induction and maintenance of anesthesia in adult patients. *Anesth Analg*, 82/3, 479-485.

Jellish W.S., Lien C.A., Fontenot H.J., Hall R. (1994). Sevoflurane versus propofol for anesthesia induction and maintenance in adult in patients. *Anesthesiology*, 81, A 367.

Jin L., Baillie A., Davis M.R., Kharach E.D. (1995). Nephrotoxicity of sevoflurane compound A [fluoromethyl-2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl) vinyl ether] in rats: evidence for glutathione and cysteine conjugated formation and the role of renal cysteine conjugate β -lyase. *Biochem Biophys Res Commun* 210, 498-506.

Johnson J.O., Sperry R.J., Lam A., Artru A. (1995). A phase III, randomized, open-label study to compare sevoflurane and isoflurane in neurosurgical patients. *Anesth Analg*, 80, S 214.

Jones R.M., Conzen P. (1996). Toxikologie und klinische Bedeutung der basenkatalisierten Degradation von Sevofluran zu Compound A. *Anaesthesist*, 45 (Suppl. 1), 10-13.

Juckenhofel S., Feisel C., Schmitt HJ., Biedler A. (1999). TIVA with propofol-remifentanil or balanced anesthesia with sevoflurane-fentanyl in laparoscopic operations. Hemodynamics, awakening and adverse effects. *Anaesthetist*. 1999 48 (11), 807-812.

Karlsen K.L., Persson E., Wennberg E., Stenqvist O. (2000). Anaesthesia, recovery and postoperative nausea and vomiting after breast surgery. A comparison between

desflurane, sevoflurane and isoflurane anaesthesia. *Acta-Anaesthesiol-Scand.*, 44 (4), 489-493.

Katoh T., Suguro Y., Ikeda T., Kazama T., Ikeda K. (1993). Influence of age on awakening concentrations of sevoflurane and isoflurane. *Anesth Analg*, 76/2, 348-352.

Kersten J.R., Brayer A.P., Pagel P.S., Tessmer J.P., Warltier D.C. (1994). Perfusion of ischemic myokardium during anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology*, 81, 995-1004.

Kharasch E.D. (1996). Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. *Acta Anesthesiol Belg*, 47, 7-14.

Kharasch E.D., Frink Jr E.J., Zager R., Bowdle T.A., Artu A., Nogami W.M. (1997). Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. *Anesthesiology*, 86, 1231-1237.

Kharasch E.D., Hankins D.C., Thummel K.E. (1995). Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. *Anesthesiology*, 82, 689-699.

Kikura M., Ikeda K. (1993). Comparison of effects of sevoflurane/ nitrous oxide and enflurane/ nitrous oxide on myocardial contractility in humans.

Kitaguchi K., Oshumi H., Kuro M., Nakajima T., Hayashi Y. (1993). Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Anesthesiology*, 79, 704-709.

Kleinschmidt S., Grundmann U., Rauber K., Bauer M. (2000). Anaesthesia using remifentanil in combination with Desflurane or Sevoflurane for lumbar vertebral disc resection. *Anaesthesiologie und Reanimation*, 25/6, 151-157.

Kobayashi Y., Ochiai R., Takeda J., Sekiguchi H., Fukushima K. (1992). Serum and urinary inorganic fluoride concentrations after prolonged inhalation of sevoflurane in humans. *Anesth-Analg*, 74/5, 753-757.

Korttila K.T. (1995). Post-anaesthetic psychomotor and cognitive function. *Eur J Anesthesiol (Suppl. 10)*, 43-46.

Kuroda Y., Murakami M., Tsuruta J., Murakawa T., Sakabe T. (1996). Preservation of the ration of cerebral blood flow/metabolic rate for oxygen during prolonged anesthesia with isoflurane, sevoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 84 (3), 555-561.

Larsen B., Seitz A., Larsen R. (2000). Recovery of cognitive function after remifentanil-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth-Analg.*, 90 (1), 168-174.

Larsen R. (1999). *Anästhesie*. 6. Auflage, München, Wien, Baltimore. Urban & Schwarzenberg.

Lien C.A., Hemmings H.C., Belmont M.R., Abalos A., Hollmann C., Kelly R.E. (1996). A comparison: The efficacy of sevoflurane-nitrous oxide or propofol-nitrous oxide for the induction and maintenance of general anesthesia. *J Clin Anesth*, 8/8, 639-643.

Lienert G.A. (1989). *Testaufbau und Testanalyse*. München: Psychologie Verlags Union.

Madler M., Müller A., Ilmberger J. (1991). Kognitive und psychomotorische Leistungseinbußen nach Narkose. Propofol vs. Thiopental/ Isofluran. [Abstract] *Anaesthesia* 40, 131.

Mahmoud N.A., Rose D.J.A., Laurence A.S. (2001). Desflurane or sevoflurane for gynaecological day-case anaesthesia with spontaneous respiration?. *Anaesthesia* 56 (2), 171-174.

Malan T.P., Di Nardo J.A., Isner R.J., Frink E.J., Goldberg M., Brown E.A., Depa R. (1994). Cardiovascular effects of sevoflurane in volunteers. *Anesth Analg*, 78, S 262.

Matsukawa N., Naganuma T., Segawa T., Suda C., Kawai K., Tanaka K. (1993). A clinical study of the recovery process from anesthesia with isoflurane or sevoflurane, nitrous oxide, and oxygen. *J Jpn Dent Soc Anesthesiol*, 21/2, 399-406.

Mazze, R.I., Jamison, R.L. (1997). Low-flow (1l/min) Sevoflurane. *Anesthesiology*, 86, 1225-1227.

Mc Grath B. Hodgins L. (1995). The effects of sevoflurane vs. isoflurane on renal function in patients with renal insufficiency. *Anesth Analg*, 80, S 312.

Millar K. (1987). Assessment of memory for anesthesia. *Aspects of Recovery from Anesthesia*, edited by I. Hindmarch, J.G. Jones and E. Moss, John Wiley & Sons Ltd., 75-89.

Montes F.R., Trillo J.E., Giraldo J.C., Rincon J.D. (2002). Comparison of total intravenous anesthesia and sevoflurane-fentanyl anesthesia for outpatient otorhinolaryngeal surgery. *J Clin Anesth.*, 14 (5), 324-328).

Morio M., Fujii K., Imai M. (1992). Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime: toxicity of byproducts. *Anesthesiology*, 77, 1155-1164.

Motsch J., Wandel C., Neff S., Martin E. (1996). Eine vergleichende Untersuchung zum Einsatz von Sevofluran und Propofol bei tageschirurgischen Eingriffen. *Anaesthetist* 45 (Suppl 1), 57-62.

Motsch J., Breitbarth J., Salzmann R., Bach A., Martin E. (1992). Kognitive und psychomotorische Leistungsfähigkeit nach Isofluran-, Midazolam/ Alfentanil- und Propofol- Anästhesie. *Anaesthetist* 41, 185-191.

Naidu-Sjövärd K., Sjöberg F., Gupta A. (1998). Anesthesia for videoarthroskopy of the knee. A comparison between desflurane and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand*, 42, 464-471.

Nakamura K., Toda H., Hatano Y., Mori K. (1993). Comparisons of the direct effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on isolated canine coronary arteries. *Can J Anaesth*, 40, 257-261.

Nathanson M.H., Fredman B., Smith I., White P.F. (1995). Sevoflurane versus desflurane for outpatient anesthesia: a comparison of maintenance and recovery profiles. *Anesth Analg* 81, 1186-1190.

Nathanson M.H., Fredman B., Smith I., White P.F. (1995). Sevoflurane versus desflurane for outpatient anesthesia: a comparison of maintenance and recovery profiles. *Anesth Analg* 81 (6), 1186-1190.

Navarro R., Weiskopf R.B., Moore M.A., Lockhart S., Eger E.I. II (1994). Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology* 80(3), 545-549.

Nelskyla K., Korttila K., Yli-Hankala A. (1999). Comparison of sevoflurane-nitrous oxide and propofol-alfentanil-nitrous oxide anaesthesia for minor gynaecological surgery. *Br-J-Anaesth.*, 83 (4), 576-579.

Nielsen J., Jenstrup M., Gerdes N.U., Rasmussen L.S., Fruergaard K, Wilberg-Jorgensen F. (1991). Awakening and recovery of simple cognitive and psychomotor functions 2 h after anaesthesia for day-case surgery - total intravenous anaesthesia with propofol-alfentanil versus thiopentone-alfentanil. *Eur J Anaesth* 8, 219-225.

Nociti J.R. (1998). A multicenter evaluation of sevoflurane. *Revista-Brasileira-Anesthesiologia*, 48/1, 29-36.

Nuscheler M., Conzen P., Schwender D., Peter K. (1996). Fluoridinduzierte Nephrotoxizität: Fakt oder Fiktion? *Anaesthetist*, 45 (Suppl. 1), 32-40.

O'Hara D.A., DeAngelis V., Lee H., Zedie N., Seuffert P.A., Amory D.W. (1996). The effects of sevoflurane and isoflurane on recovery from outpatient surgery. *Pharmacotherapy*, 16/3, 446-452.

Patel S.S., Goa K.L. (1996). Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs* 51 (4), 658-700.

Peduto V.A., Peli S., Amicucci G, Giardina B, Pasetto A. (1998). Maintenance of and recovery from anaesthesia in elderly patients. A clinical comparison between sevoflurane and isoflurane. *Minerva-Anestesiol.*, 64 (9 Suppl 3), 18-25.

Peduto V.A., Mezzetti D., Properzi M., Giorgini C. (2000). Sevoflurane provides better recovery than propofol plus fentanyl in anaesthesia for day-care surgery. *Eur-J-Anesthesiol.*, 17 (2), 138-143.

Pensado-Castineiras A., Rama-Maceiras P., Molins-Gauna N., Figueira-Moure A., Vazquez-Fidalgo A. (2000). Recovery and psychomotor function of patients after prolonged anesthesia with desflurane, sevoflurane or isoflurane. *Revista-Espanola-de-Anestesiologia-Reanimacion*, 47 (9), 286-392.

Philip B.K., Kallar S.K., Bogetz M.S., Scheller M.S., Wetchler B.V. (1996). A multi-center comparison of maintenance and recovery with sevoflurane or isoflurane for adult ambulatory anesthesia. *Anesth Analg*, 83, 314-319.

Pregler J., Stead S.W., Beatie C.D., Keyes M., Miller J. (1994). Return of cognitive functions after sevoflurane and propofol general anesthetics. *Anesthesiology*, 81, A 1.

Quinn A.C., Newman P.J., Hall G.M., Grounds R.M. (1994). Sevoflurane anaesthesia for major intra-abdominal surgery. *Anaesthesia*, 49/7, 567-571.

Raeder J., Gupta A., Pedersen F.M. (1997). Recovery characteristics of sevoflurane,- or propofol-based anaesthesia for day-care surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 41, 988-994.

Ranieri R., Martinelli G., Pagani I., Dell-Casa P. (1998). Maintenance and recovery characteristics of sevoflurane anesthesia in adult patients. A multicenter, randomized comparison with isoflurane. *Minerva-Anestesiol.*, 64 (9 Suppl 3), 7-11.

Robinson B.J., Uhrich T.D., Ebert T.J. (1999). A review of recovery from sevoflurane anaesthesia: Comparisons with isoflurane and propofol including meta analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 43, 185-190.

- Rodino S., Rama P., Pensado A., Devila ML., Molins N., Fraga M. (1999). Comparison of sevoflurane and propofol in the maintenance of and recovery from anaesthesia. *Rev-Esp-Anestesiol-Reanim.*, 46 (10), 427-432.
- Rolf N., Van Aken H. (1996). Kardiovaskuläre Effekte von Sevofluran. *Anaesthesist*, 45 (Suppl. 1), 14-21.
- Rosenthal R. (1967). Covert communication in the psychological experiment. *Psychological Bulletin*, 67, 356-367.
- Saito S., Goto F., Kadoi Y., Takahashi T., Fujita T. (1989). Comparative clinical study of induction time in Sevoflurane and Enflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 33, 389-390.
- Schaaf A., Kessler J., Grond M., Fink G.-R. (1992). Memo-Test. Weinheim, Beltz-Test-Verlag.
- Sano K., Fujii-Matsui K.T., Kitano T., Kanri T. (1996). A study of recovery from sevoflurane anaesthesia and isoflurane anaesthesia. *J Jpn Dent Soc Anesthesiol*, 24/1, 32-39.
- Sarner J.B., Levine M., Davis P.J., Lerman J., Cook D.R., Motoyama E.K. (1995). Clinical characteristics of sevoflurane in children. A comparison with halothane. *Anesthesiology*, 82, 38-46.
- Scheller M.S., Nakakimura K., Fleischer J.E., Zornow M.H. (1990). Cerebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane. *Br J Anaesth*, 65, 388-392.

Schindler E., Thiel A., Muller M., Milosevic M., Langer C., Hempelmann G. (1996). Changes in somatosensory evoked potentials after sevoflurane and isoflurane. *Anaesthesist* 45, (Suppl. 1), 52-56.

Schindler E., Hempelmann G. (1996). Einflüsse von Sevofluran auf Leber und Splanchnikusgebiet. *Anaesthesist* 45, (Suppl 1), 28-31.

Schindler E., Benson M., Junger A., Muller M., Sticher J., Hempelmann G. (2000). Recovery of balanced anesthesia with various inhalation anesthetics in comparison to intravenous anesthetics: a retrospective analysis of 20,060 patients. *Anesthesiol-Intensivmed-Notfallmed-Schmerzther.*, 35 (6), 375-380.

Scholz J., Bischoff P., Szafarczyk W., Heetel S., Schulte J. (1996). Comparison of sevoflurane and isoflurane in ambulatory surgery. *Anaesthesist*, 45 (Suppl. 1), 63-70.

Scholz J., Tonner P.H. (1997). Desfluran und Sevofluran. *Anaesthesist*, 46, 816-825.

Schwender D., Klasing S., Conzen P., Finsterer U., Pöppel E., Peter K. (1995). Effects of anaesthesia with increasing endexpiratory concentrations of sevoflurane on mid-latency auditory evoked potentials. *Anesth Analg*, 81, 817-822.

Schwender D., Müller A., Madler M., Faber-Züllig E., Ilmberger J. (1993). Erholung psychomotorischer und kognitiver Funktionen nach Anästhesie. Propofol/Alfentanil und Thiopental/Isofluran/Alfentanil. *Anaesthesist* 42, 583-591.

Shin T., Morimoto A. (1994). Anaphylactoid reaction to sevoflurane. *Anaesth Resusc*, 30/4, 317-318.

Sloan M.H., Conard P.F., Karsunky P.K., Gross J.B. (1996). Sevoflurane versus isoflurane: induction and recovery characteristics with single-breath inhaled inductions of anesthesia. *Anesth Analg*, 82/3, 528-532.

Smith I., Thwaites, A.J. (1999). Target controlled propofol vs. sevoflurane: A double-blind, randomised comparison in day-case anaesthesia. *Anaesthesia* 54/8, 745-762.

Smith I., Ding Y., White P. (1992). Comparison of induction, maintenance, and recovery characteristics of Sevoflurane-N₂O and Propofol-Sevoflurane-N₂O with Propofol-Isoflurane-N₂O anesthesia. *Anesth Analg*, 74, 253-259.

Song D., Joshi G.P., White P.F. (1998). Fast-Track eligibility after ambulatory anesthesia: a comparison of desflurane, sevoflurane, and propofol. *Anesth Analg*, 86, 267-273.

Stickler R., Callan C., Sayre J., Blahunka K., Prokocimer P. (1994). Incidence of inorganic fluoride concentration $\geq 50 \text{ } \mu\text{mol/l}$ in sevoflurane comparative clinical studies. *Anesthesiology* 81: A 1283.

Taivanen T., Tiainen P., Meretoja O.A., Räihä L., Rosenberg P.H. (1994). Comparison of the effects of sevoflurane and halothane on the quality of anaesthesia and serum glutathione transferase alpha and fluoride in paediatric patients. *Br J Anaesth*. 76, 389-395.

Tang J., Chen L., White P.F., Watcha M.F., Wender R.H. (1999). Recovery profile, costs, and patient satisfactory with propofol and sevoflurane for fast-track office-based anesthesia. *Anesthesiology* 91/1, 253-261.

Tarazi E.M., Philip B.K. (1998). A comparison of the recovery after sevoflurane or desflurane in ambulatory anesthesia. *J Clin Anesth*, 10/4, 272-277.

Tempelhoff R. (1997). The new inhalational anesthetics desflurane and sevoflurane are valuable additions to the practice of neuroanesthesia. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 9 (1), 69-71.

Terasako K., Ishii S. (1996). Postoperative seizure-like activity following sevoflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 40, 953-954.

Thiel A., Schindler E., Dyckmans D., Hempelmann G. (1997). Transcranial doppler sonography. Effect of sevoflurane in comparison to isoflurane. *Anaesthetist* 46, 29-33.

Thiel A., Schindler E., Dyckmans D., Hempelmann G. (1997). Transkranielle Dopp- lersonographie. Effekte von Sevofluran im Vergleich zu Isofluran. *Anaesthetist*, 46, 29-33.

Thwaites A., Edmends S., Smith I. (1997). Inhalation induction with sevoflurane: A double-blind comparison with propofol. *Br J Anesth*, 78/4, 356-361.

Umbrain V., Keeris J., D' Haese J., Verborgh C., Debing E., VanDen-Brande P. (2000). Isoflurane, desflurane and sevoflurane for carotid endarterectomy. *Anaesthesia*, 55 (11), 1052-1057.

Valinthout L.E.H., Booij L.H.D.J., Van Egmond J., Robertson E.N. (1996). Effect of isoflurane and sevoflurane on the magnitude and time course of neuromuscular block produced by vecuronium, pancuronium and atracurium. *Br J Anaesth.*, 76, 389-395.

von Steinbüchel N., Wittmann M., Pöppel E. (1996). Timing in perceptual and motor tasks after disturbances of the brain. *Elsevier Science B. V.* 281-304.

Wandel C., Neff S., Bohrer H., Browne A., Motsch J., Martin E. (1995). Recovery characteristics following anaesthesia with sevoflurane or propofol in adults undergoing out-patient surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 48, 185-188.

Wagner B.K.J., O'Hara D.A. (1997). Pharmacoeconomic analysis of sevoflurane versus isoflurane anesthesia in elective ambulatory surgery. *Pharmacotherapy*, 17/5 I, 1006-1010.

Walker S.M., Haugen R.D., Richards A. (1997). A comparison of sevoflurane with halothane for pediatric day case surgery. *Anesth Intensive Care*, 25/6, 643-649.

Watters M.P., McKenzie J.M. (1997). Inhalational induction with sevoflurane in an adult with severe complex central airways obstruction. *Anaesth Intensive Care*, 25/6, 704-706.

Wallin R.F., Regan B.M., Napoli M.D., Stern I.J. (1975). Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg*, 54, 758-766.

Wiesner G., Schwürzer S., Hörauf K., Hobbhahn J. (1994). Aufwachzeiten, Kreislaufverhalten und unerwünschte Wirkungen von Sevofluran und Isofluran. *Anaesthesist*, 43, 587-593.

Wiesner G., Wild K., Merz M., Hobbhahn J. (1995). Aufwachzeiten, Kreislaufverhalten und unerwünschte Wirkungen bei Anwendung von Sevofluran und Enfluran. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.*, 30, 290-296.

Wiesner G., Wild K., Schwürzer S., Merz M., Hobbhahn J. (1996). Serumfluoridkonzentrationen und exokrine Nierenfunktion bei Anwendung von Sevofluran und Enfluran. *Anaesthesist*, 45, 31-36.

Wulf H., Klose R., Hempel V. (1995). Praxis des Monitorings und Entlassungskriterien bei ambulanter Regionalanästhesie. *Anästh und Intensivmed*, 36, 211-215.

Yasuda N., Lockhart S.H., Eger II E.I., Weiskopf R.B., Liu J. (1991). Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991 72 (3), 316-324.

Young C.J., Apfelbaum J.L. (1995). Inhalational anesthetics: desflurane and sevoflurane. *J Clin Anesth* 7 (7), 564-577.

Yurino M., Kimura H. (1993). Vital capacity rapid inhalation technique: A comparison of sevoflurane and halothane. *Can J Anaesth*, 40/5, 440-443.

Zacny J.P., Yajnik S., Lichtor J.L., Klafta J.M., Young C.J., Thapar P., Rupani G., Coalson D.W., Apfelbaum J.L. (1996). The acute and residual effects of subanesthetic concentrations of isoflurane/nitrous oxide combinations on cognitive and psychomotor performance in healthy volunteers. *Anesth Analg* 82 (1), 153-157.

8. Lebenslauf

Name: Michael Peter Müller

Geboren am: 19.08.1967

Geburtsort: Erlangen

Adresse: Clemensstr. 78, Rgb.
80796 München

Schulische Ausbildung: 09/73-08/77 Grundschule Hannberg
09/77-08/86 Gymnasium Herzogenaurach
08/86 Abitur

Zivildienst: 10/86-06/88 Chirurgische Universitätsklinik Erlangen

Berufsausbildung/

Studium: 09/88-08/90 Berufsfachschule für Musik in
Dinkelsbühl
08/90 Abschluss: „staatlich geprüfter Musikleiter“
09/90-08/91 Meistersingerkonservatorium in Nürnberg
08/91 Vordiplom „Staatlich geprüfter
Musikpädagoge“
10/91 Studium der Medizin an der Universität
Hamburg
08/93 Physikum
08/94 I. Staatsexamen
08/96 II. Staatsexamen

04/97 Wechsel zum Praktischen Jahr an die Ludwig-Maximilians-Universität München
05/98 III. Staatsexamen

Berufliche Tätigkeit: 10/98-03/00 Arzt im Praktikum in der II. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses 3. Orden in München
seit 04/00 Weiterbildungsassistent Innere Medizin in der II. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses 3. Orden in München

München, den 20.10.2005