

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Zentrumsleiter/Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Untersuchung zum Einfluss der topischen Applikation von Lidocain/Naphazolin auf die Qualität der In- und Extubation bei Totalen Intravenösen Anästhesien

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

vorgelegt von:
Nicole Richter
aus Oberhausen

Hamburg 2021

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 15.12.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Oliver Mann

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Christian Zöllner

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Arbeitshypothese und Fragestellung	11
2 Material und Methoden	12
2.1 Screening	12
2.2 Präoperative Vorbereitung und Randomisierung	15
2.3 Narkosedurchführung und Datenerhebung.....	16
2.4 Datenverarbeitung	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Basisdaten der Patienten aus der Placebo- und Verumgruppe	23
3.1.1 Alter.....	24
3.1.2 Body-Mass-Index	25
3.1.3 Geschlecht	26
3.1.4 Anästhesiologische Risikoverteilung.....	27
3.1.5 Raucherstatus	28
3.1.6 Induktionsdosis Propofol	29
3.1.7 Induktionsdosis Remifentanil	31
3.1.8 Mittlerer arteriellen Blutdruck und Herzfrequenz	33
3.1.9 Vasopressortherapie	36
3.2. Auswertung der primären Zielgrößen.....	38
3.2.1 Laryngoskopiebedingungen	38
3.2.2 Stimmbandbewegung während der Intubation	40
3.2.3 Hustenreiz während der Intubation	42
3.2.4 Hustenreiz während der Extubation	44
3.2.5 Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz	46
3.3 Auswertung der sekundären Zielgrößen.....	49
4 Diskussion.....	50
4.1 Diskussion der Ergebnisse	50
4.3 Diskussion der klinischen Relevanz	67
5 Zusammenfassung.....	69
6 Abkürzungsverzeichnis	73

7 Literaturverzeichnis	74
8 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	93
9 Anhang.....	97
10 Danksagung.....	109
11 Lebenslauf.....	110
12 Eidesstattliche Versicherung	112

1 Einleitung

Die endotracheale Intubation führt zur Stimulation der laryngealen Mucosa mit mucosaler Sekretion, Tracheo- und Bronchokonstriktion und kann einen Husten- und Expirationsreflex auslösen (Tomori und Widdicombe 1969). Sie erfolgt deshalb im Rahmen einer Allgemeinanästhesie nach Gabe eines Analgetikums, eines Hypnotikums und eines Muskelrelaxanses. Diese Medikamentenkombination soll die Schutzreflexe unterdrücken, die Intubationsbedingungen verbessern, und die autonome Stressantwort reduzieren (Tomori und Widdicombe 1969).

In bestimmten klinischen Situationen wird eine Intubation ohne Verwendung eines Muskelrelaxanses angestrebt. Hierzu zählen Operationen von kurzer Dauer mit zu erwartendem Relaxansüberhang sowie Kontraindikationen für die Gabe eines Muskelrelaxanses. Das optimale Vorgehen und die Medikamentenkombination, die gute Intubationsbedingungen schaffen und den Hustenreflex ohne Blockade der efferenten Reflexantwort durch Muskelrelaxation unterdrücken, werden kontrovers diskutiert (Sneyd und Sullivan 2010, Lundström et al. 2009, Lundström et al. 2018, Woods und Allam 2004) und sind Gegenstand dieser Arbeit.

Husten ist ein wichtiger Reflex zum Schutz der Atemwege vor eindringenden Fremdkörpern und irritierenden Aerosolen. Der Hustenreflex wird über eine mechanische oder chemische Stimulation afferenter vagaler Fasern mit Lokalisation im Bereich des Larynx, der Trachea und der großen Bronchien vermittelt. Im Bereich des Respirationstraktes lassen sich anhand von Lokalisation, Myelinisierung, Leitungsgeschwindigkeit und neurochemischen Eigenschaften unterschiedliche Rezeptoren unterscheiden.

Hierzu zählen *rapidly adapting receptors (RAR)*, *slowly adapting stretch receptors (SAR)* und C-Fasern. Der Begriff des *cough receptors* wird in der Literatur uneinheitlich gebraucht. Unklar ist, ob es sich hierbei lediglich um extrapulmonale *RAR* oder einen eigenen Subtyp mit zentraler Rolle in der Vermittlung des Hustenreflexes handelt (Mazzone 2005, Canning et al. 2014).

Die zentrale Verschaltung der vagalen Afferenzen erfolgt im Nucleus tractus solitarii des Hirnstamms. Eine Vernetzung mit höheren, kortikalen Zentren ermöglicht die bewusste Wahrnehmung und Unterdrückung des Hustenreflexes. Auf zentraler Ebene findet eine komplexe Modulation statt. Hier greifen auch die meisten antitussiv wirksamen Medikamente wie z.B. GABA- und δ -Opioid-Rezeptoragonisten an (Canning 2007). Efferente Impulse aus dem Nucleus ambiguus und dem Nucleus retroambiguus erreichen über den Nervus vagus, den Nervus phrenicus und spinale Nerven die Effektororgane Zwerchfell, Bauch-, Thorax- und Glottismuskulatur (Polverino et al. 2012).

Die mechanische Stimulation der laryngealen Mucosa löst eine Reihe von Reflexen aus. Hierzu gehören neben dem Husten- und Expirationsreflex, die Tracheo- und Bronchokonstriktion, Stimmbandverschluss, Schleimsekretion, Hypertonie und Bradykardie. Eine mechanische Stimulation der Trachea führt ebenfalls zu einer Tracheo- und Bronchokonstriktion und vermehrter Schleimsekretion. Sie löst jedoch eine Tachykardie aus (Sant' Ambrogio und Widdicombe 2001).

Husten erschwert die Intubation (Stevens und Wheatley 1998, Kim et al. 2013) und kann während der Allgemeinanästhesie und zum Zeitpunkt der Extubation zu unerwünschten Patientenbewegungen, Hypertension, Tachykardie, Arrhythmien und Blutungen führen. Zusätzlich erhöht sich der intrakranielle und intraokuläre Druck (Gonzalez et al. 1994). Postoperative Heiserkeit und Stimmbandschädigungen nehmen zu (Mencke et al. 2003) und auch das Risiko für Trachealverletzungen steigt.

Durch die Einführung von Muskelrelaxantien in den klinischen Alltag Anfang der vierziger Jahre wurde die Intubation deutlich erleichtert (Griffith und Johnson 1942). Muskelrelaxantien entspannen die Kiefermuskulatur und unterdrücken den efferenten Schenkel des Husten- und Stimmbandverschlussreflexes. Auf diesem Weg lassen sich die Intubationsbedingungen verbessern und Stimmbandschädigungen reduzieren (Mencke et al. 2003, Lundström et al. 2009). Die Gabe von Muskelrelaxantien hat jedoch eine Reihe unerwünschter Effekte.

Alle Muskelrelaxantien können zu Hypersensitivitätsreaktionen führen. Klinische Symptome sind neben dem Auftreten eines gesichts- und stammbetonten Exanthems eine Hypotonie mit Tachykardie und ein Bronchospasmus (Peroni et al. 2011, Mertes und Laxenaire 2002, Mertes et al. 2011). Auch wenn Hypersensitivitätsreaktionen während einer Allgemeinanästhesie insgesamt selten sind, die Inzidenz wird mit 1:1250 bis 1:13000 beschrieben (Claudius 2009), werden Muskelrelaxantien noch vor Latex und Antibiotika als häufigste Auslöser beschrieben (Mertes et al. 2011, Karila et al. 2005).

Weiterhin ist die Gabe von Muskelrelaxantien einer der führenden Risikofaktoren für das Auftreten von *Awareness* während einer Allgemeinanästhesie. Eine prospektive Datenanalyse des *5th National Audit Project on accidental awareness during general anaesthesia (NAP5)* an britischen und irischen Krankenhäusern im Jahr 2012/13 konnte zeigen, dass die Inzidenz von *Awareness* durch die Applikation von Muskelrelaxantien von 1:135900 auf 1:8200 steigt (Pandit et al. 2014).

Neben diesen zwar relativ seltenen, aber doch potentiell schwerwiegenden Komplikationen ist die residuale muskuläre Blockade gerade bei kurzen Eingriffen ein häufig auftretendes Problem. Studien zeigen, dass ein solcher Überhang nach Muskelrelaxation, definiert als TOF-Ratio < 0.9 , sich bei circa 40% der Patienten im Aufwachraum findet (Naguib et al. 2007). Häufig kommt es zu genereller Muskelschwäche, visuellen Problemen und Sprachschwierigkeiten, die von den Patienten als sehr unangenehm

empfundener werden (Murphy et al. 2013). Auch wenn die meisten Patienten sich nach einem leichten Relaxansüberhang problemlos erholen, kann es doch zu schwerwiegenden pulmonalen Komplikationen wie Hypoxämie, Atelektasen, Aspiration und Pneumonie kommen (Berg et al. 1997, Murphy et al. 2008, Sauer et al. 2011, Asai und Isono 2014).

Bei der einmaligen Gabe des Muskelrelaxans Succinylcholin entsteht aufgrund der ultrakurzen Wirkdauer von 7 +/-2 Minuten bei 1 mg/kg KG (Latorre et al. 1996) in der Regel kein Überhang. Seine Anwendung sollte jedoch aufgrund der schweren Nebenwirkungen wie Hyperkaliämie, Maligne Hyperthermie und Rhabdomyolyse auf bestimmte Situationen wie die *Rapid Sequence Induction* oder den respiratorischen Notfall beschränkt werden (DGAI, aktualisierte Stellungnahme 2002).

Mit der Zulassung des Hypnotikums Propofol 1986 in den USA und der Einführung auf dem deutschen Markt in den neunziger Jahren stand nun eine Alternative zur Intubation ohne Muskelrelaxation zur Verfügung (Alcock et al. 1993, Coghlan et al. 1993). Propofol entfaltet seine zentrale Wirkung vor allem über eine Verstärkung der gabaergen Neurotransmission und Hemmung der exzitatorischen Aminosäure Glutamat und führt zu einer ausgeprägten zentralen Dämpfung laryngealer Reflexe. Besonders eine Kombination mit dem potenten, schnell und ultrakurz wirksamen Opioidagonisten Remifentanil führt zu guten Intubationsverhältnissen (Stevens und Wheatley 1998, Alexander et al. 1999). Studien zeigen jedoch, dass hierzu relativ hohe Dosen Remifentanil notwendig sind (Erhan et al. 2003, Stevens und Wheatley 1998, Alexander et al. 1999). Diese können zu induktionsbedingten, signifikanten Hypotonien und Bradykardien führen. Propofol und Remifentanil haben hierbei einen synergistischen Effekt.

Um die Irritation der Stimmbänder und der Trachealschleimhaut auf den Tubusreiz zu reduzieren, wird die lokale und systemische Applikation von Lidocain vor der Intubation propagiert. Durch dieses Vorgehen soll zusätzlich der afferente Schenkel des Husten- und Stimmbandverschlussreflexes unterdrückt werden.

Lidocain ist ein 1943 durch die schwedischen Chemiker Löfgren und Lundquist synthetisiertes Lokalanästhetikum der Aminoamidgruppe. Lokalanästhetika blockieren die spannungsgesteuerten Natriumkanäle in neuronalen Membranen und verhindern die Entstehung und Fortleitung eines Aktionspotentials. Diese neuronalen Natriumkanäle sind transmembranöse Proteinkomplexe, die sich aus einer α - und einer β -Einheit zusammensetzen. Die α -Einheit besteht aus vier sogenannten Domänen mit sechs helikalen Segmenten, die aufgrund ihrer räumlichen Anordnung einen zentralen Porus bilden. Hier scheint die Bindungsstelle der meisten Lokalanästhetika zu liegen (Zink und Graf 2003). Die intravenöse Applikation von Lidocain hemmt den Hustenreflex vorwiegend zentral. Die hierfür notwendigen Plasmaspiegel sind hoch (Serumspiegel $> 3 \mu\text{g/ml}$) und können zu einer über das Anästhesieende hinaus anhaltenden Sedierung führen (Gonzalez et al. 1994, Lee und Park 2011). Zudem ist die antitussive Wirkung nur von kurzer Dauer. Yukioka und Mitarbeiter konnten in einer Studie zeigen, dass die Inzidenz eines intubationsbedingten Hustenreizes nach intravenöser Gabe von Lidocain kontinuierlich von null Prozent nach einer Minute auf 53% nach 15 Minuten anstieg (Yukioka et al. 1985). Die intravenöse Gabe von Lidocain zur Suppression des tubusassoziierten Hustenreizes hat sich deshalb im klinischen Alltag nicht durchgesetzt.

Studien belegen, dass eine topische Applikation von Lidocain ebenfalls die Intubationsbedingungen verbessert (Bülow et al. 1996, Kim et al. 2013). Ein peripherer Wirkungsansatz wird angenommen (Sant' Ambrogio und Widdicombe 2001, Kim et al. 2013). In den Studien variieren Dosis, Applikationsort und Einwirkzeit des Lidocains. Entsprechend unterschiedlich fallen die Effekte auf die verschiedenen Aspekte der Intubationsqualität wie die laryngoskopische Einstellbarkeit der Stimmbandebene, die Stimmbandbewegung und Husten durch den mechanischen Reiz bei der Tubusplatzierung aus.

Auch der extubationsbedingte Hustenreiz kann durch die topische Applikation von Lidocain reduziert werden (Minogue et al. 2004). Husten während der Extubation kann ebenfalls zu Stimmbandläsionen und postoperativer Heiserkeit führen und sollte vermieden werden (Mencke et al. 2014).

Die Dauer der Lidocainwirkung nach topischer Applikation ist nicht untersucht. Techniken wie die Installation in den Cuff des endotrachealen Tubus (D`Aragon et al. 2013, Bousselmi et al. 2014) oder die Verwendung spezieller LITA-Tuben, die ein erneutes Besprühen mit Lidocain am Ende der Operation ermöglichen (Yamasaki et al. 2013, Soltani und Aghadavoudi 2002, Diachun et al. 2001), zielen darauf, wirksame Lidocainkonzentrationen zum Zeitpunkt der Extubation zu erreichen. Der Effekt ist jedoch auf die Extubation beschränkt, da Lidocain erst nach Platzierung des Tubus installiert wird. Beide Verfahren konnten sich im klinischen Alltag nicht etablieren.

Auch in der pädiatrischen Anästhesie findet die topische Applikation von Lidocain zur Erleichterung der orotrachealen Intubation Anwendung (Abouleish et al. 1999, Mihara et al. 2014, Li et al. 2016). Bei Kindern sind die Studienergebnisse jedoch uneinheitlich. Anders als bei Erwachsenen wird das Auftreten unerwünschter respiratorischer Ereignisse wie Laryngospasmus, Bronchospasmus, Husten und Desaturierung beschrieben und die Anwendung kontrovers diskutiert (von Ungern-Sternberg et al. 2010, Hamilton et al. 2012).

In der vorliegenden Arbeit erfolgt die topische Lokalanästhetikaapplikation unter definierten Bedingungen. Patienten mit erschwerter Laryngoskopiebedingungen (Cormack Lehane Grad III-IV) wurden ausgeschlossen, da bei diesen Patienten eine sichere Applikation des Lokalanästhetikums auf Stimmbandebene und Trachea nicht möglich ist. Da eine Einwirkzeit von unter einer Minute als unzureichend beurteilt wird (Kim et al. 2013), wurden, wie in der Arbeit von Bülow und Mitarbeitern (Bülow et al. 1996), 90 Sekunden gewählt.

Lidocain wurde mit dem α -Sympathomimetikum Naphazolinhydrochlorid kombiniert. Naphazolinhydrochlorid wirkt als Vasokonstriktor schleimhautabschwellend und findet als Arzneistoff häufig in Augen- und Nasentropfen Anwendung. Der Zusatz eines Vasokonstriktors kann bei lokaler Applikation die Resorption einer Substanz verzögern und so zu einer verlängerten und verstärkten Wirkung führen. Dieses Prinzip soll genutzt werden, um den Effekt des bei der Einleitung topisch applizierten Lidocains auf die Extubation auszudehnen.

1.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

In der vorliegenden Studie wird untersucht, ob durch die topische Applikation einer niedrig dosierten Kombination aus Lidocain und dem Vasokonstriktor Naphazolin die In- und Extubationsbedingungen bei Eingriffen mit einer maximalen Dauer von einer Stunde im Vergleich zur Kontrollgruppe verbessert werden.

Zielgrößen waren die Qualität der Laryngoskopie, die Stimmbandbewegung bei der Tubusplatzierung und Husten während der In- und Extubation.

Weiter wurde untersucht, ob die topische Applikation von Lidocain/Naphazolin das Auftreten eines Bronchospasmus oder Laryngospasmus verringert und einen Einfluss auf die Entwicklung postoperativer Heiserkeit hat.

Blutdruck und Herzfrequenz wurden vor und nach Applikation der Einleitungs-dosis von Propofol und Remifentanil dokumentiert, um zu untersuchen, ob es unter der gewählten Dosierung zu signifikanten Hypotonien oder Bradykardien kommt.

2 Material und Methoden

2.1 Screening

Bei der Untersuchung handelt es sich um eine monozentrische, prospektive, doppelblinde, randomisierte klinische Studie. Es wurde die topische Applikation von Lidocain/Naphazolin (Verumgruppe) vor der Intubation versus die topische Applikation von NaCl als Kontrollgruppe untersucht. Die Studie wurde nach Zustimmung durch die zuständige Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg im HNO-OP des Marienkrankenhauses Hamburg durchgeführt (PV4508).

Die folgenden Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Informierte Einwilligung
- Volljähriger (≥ 18 Lebensjahre) und einwilligungsfähiger Patient
- Definierte, elektive HNO-Operation:
 - o Tonsillektomie (TE),
 - o Septorhinoplastik (SRP) mit oder ohne Muschelkappung (MK)
- Operationsdauer ≤ 1 Stunde
- Gesunde ASA 1-2 Patienten (siehe Tabelle 1)
- Voraussichtlich gute Intubationsbedingungen
 - o Mallampati I-II (siehe Tabelle 2),
 - o Cormack Lehane Grad I-II (siehe Tabelle 3)
- Keine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen die verwendeten Substanzen (Lidocain, Naphazolin, Remifentanil, Sufentanil und Propofol)

Die folgenden Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Alle Patienten, bei denen die Einschlusskriterien nicht erfüllt sind
- Auftreten einer Nachblutung mit der Notwendigkeit der operativen Blutstillung
- Auftreten einer relevanten anästhesiologischen Verlaufsbeobachtungen (siehe Tabelle 4)
- Präoperative Heiserkeit

Tabelle 1: Risikoklassifikation der American Society of Anesthesiology (ASA)

ASA 1	Normaler, gesunder Patient
ASA 2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
ASA 3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
ASA 4	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist
ASA 5	Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
ASA 6	Hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

Tabelle 2: Klassifikation nach Mallampati

I:	weichen Gaumen, Uvula, Schlund sowie vorderes und hinteres Tonsillenbett sichtbar
II:	weicher Gaumen und Uvula sichtbar
III:	weicher Gaumen und Basis der Uvula sichtbar
IV:	weicher Gaumen nicht sichtbar

Tabelle 3: Klassifikation der Laryngoskopie nach Cormack Lehane

I	gesamte Stimmritze einstellbar
II	Stimmritze teilweise sichtbar (hintere Kommissur)
III	Stimmritze nicht einstellbar, nur Epiglottis (Kehlideckel) sichtbar
IV	auch Epiglottis nicht einstellbar, nur Zungengrund sichtbar

Tabelle 4: Relevanz anästhesiologischer Verlaufsbeobachtungen (aktueller Kerndatensatz, Version 3.0/2010 nach DGAI und BDA)

AVB1	Verlängerter Aufenthalt im AWR und/oder besondere Nachbeobachtung auf der Allgemeinstation
AVB2	Problem kann im AWR nicht zufriedenstellend gelöst werden und bedingt Verlegung auf Intensiv- oder Wachstation
AVB3	Tod des Patienten

Im Zeitraum von Januar bis Juni 2014 wurden insgesamt 131 Patienten, davon 69 Patienten mit Tonsillektomie und 62 Patienten mit Septorhinoplastik und Muschelkappung in die Studie eingeschlossen. Die Anästhesie wurde durch vier vor Beginn festgelegte Fachärzte/Fachärztinnen für Anästhesiologie durchgeführt, die in die Studie eingewiesen waren. Eine Fallzahlanalyse für die Studie war im Vorfeld durchgeführt worden (siehe Kapitel 2.4 Datenverarbeitung).

2.2 Präoperative Vorbereitung und Randomisierung

Patienten, die die Einschlusskriterien für die Studie erfüllten, wurde in der Tagesklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde vorab ein Aufklärungsbogen (siehe Anhang) mit Beschreibung der Studie und ein Bogen zur Datenschutzbestimmung (siehe Anhang) ausgehändigt.

Im Prämedikationsgespräch wurden die Patienten über die Möglichkeit aufgeklärt, an der Studie teilzunehmen. Es wurde das aktuelle Standardverfahren der Intubation in tiefer Allgemeinanästhesie und die typischen Nebenwirkungen wie Hustenreiz, Heiserkeit, Broncho- und Laryngospasmus dargestellt. Den Patienten wurde erklärt, dass das Verfahren der topischen Applikation von Lidocain/Naphazolin vor der Intubation eine Behandlungsoption bietet, wenn bei einer Allgemeinanästhesie auf die Anwendung eines Muskelrelaxans verzichtet werden soll. Des Weiteren wurden die voraussichtlichen Vorteile der Methode dargestellt. Hierzu gehören die Reduktion der tubusbedingten lokalen Nebenwirkungen wie Schwellung der Stimmbänder und Bronchialschleimhaut und die Verminderung systemischer Komplikationen wie Hustenreiz, Broncho- und Laryngospasmus sowie Reduktion der sympathikotonen Kreislaufreaktionen durch die Intubation. Darüber hinaus wurden die Patienten über Studienziel, Placeboapplikation von Kochsalz, Randomisierung, Datenaufarbeitung und Veröffentlichung der anonymisierten Ergebnisse informiert. Das Einverständnis wurde auf dem vorab ausgeteilten Aufklärungsbogen schriftlich fixiert. Die Aufklärungsbögen wurden im Sekretariat der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Marienkrankenhauses archiviert.

Patienten, die an der Studie teilnahmen, wurden auf dem OP-Plan markiert. Durch Auswürfeln erfolgte die zufällige Zuordnung der Patienten in die Verumgruppe V (Lidocain/Naphazolin) und die Placebogruppe P (NaCl 0,9%)

Am Morgen der Operation bereitete die Anästhesiefachpflegekraft im Aufwachraum die Spray-Ansätze vor:

- Gruppe V (Verumgruppe): Lidocain 8% Lösung plus Naphazolin 1% Lösung.
2 Sprühstöße (0,5 ml) des Ansatzes enthielten 20 mg Lidocain und 0,25 mg Naphazolin
- Gruppe P (Placebogruppe): NaCl 0,9%
2 Sprühstöße (0,5 ml)

Beide Lösungen waren klar und optisch nicht zu unterscheiden.

Studennummer des Patienten, Name des Patienten und Gruppenzugehörigkeit zur Gruppe V oder P wurden auf einem Randomisierungsbogen dokumentiert.

2.3 Narkosedurchführung und Datenerhebung

Den an der Studie beteiligten Ärzten/Ärztinnen für Anästhesiologie wurde ein personalisiertes Patientenprotokoll und ein ungekennzeichneter Sprühansatz für den jeweiligen Studienpatienten ausgehändigt. Alle Patienten wurden mit Midazolam (7,5 mg) und Diclofenac (75 mg ret.) per os prämediziert. Die Anästhesie wurde nach hausinternem Standard als Totale Intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol, Sufentanil und Remifentanil durchgeführt.

Zunächst wurden die Patienten mit einem 20 G Zugang, einer Pulsoxymetrie, einem EKG und einer nichtinvasiven Blutdruckmessung versorgt. Blutdruck und Herzfrequenz wurden vor Narkosebeginn auf dem Patientenprotokoll dokumentiert. Nach Präoxygenierung mit 100% Sauerstoff erfolgte die Narkoseeinleitung nach definierten Kriterien mit 10 mg Sufentanil i.v. bei einem Körpergewicht über 40 kg und 5 mg Sufentanil bei weniger als 40 kg Körpergewicht. Anschließend wurde ein Perfusor mit einer Laufrate von 0,6

ml/kgKG/h gestartet (Ansatz: 10 mg/ml Propofol und 20 µg/ml Remifentanyl, Medikamentendosierung: 6 mg/kgKG/h Propofol, 12 µg/kgKG/h Remifentanyl). Aus dem Perfusor wurde ein Bolus in nachfolgender, gewichtsadaptierter Dosierung (im Mittel 1,3 µg/kgKG Remifentanyl) appliziert:

Tabelle 5: Gewichtsadaptierte Dosierung des Perfusors Remifentanyl/Propofol

Gewicht (kg)	Bolus (ml)	Remifentanyl (µg)	Propofol (mg)
40	3,0	60	30
50	3,5	70	35
60	4,0	80	40
≥ 70	5,0	100	50

Danach wurde die Induktionsdosis Propofol (2 mg/kgKG) intravenös verabreicht. Nach Sicherstellung der ausreichenden Narkosetiefe (Ausfall des Ciliarreflexes, gute Ventilation über die Maske mit kapnometrisch messbarem, expiratorischen CO₂) erfolgte die Laryngoskopie. Zwei Sprühstöße aus dem vorbereiteten Sprühansatz wurden auf die geöffneten Stimmbänder appliziert. Für die topische Applikation wurde ein gerader Zerstäuber mit graduiertem Behälter für Lokalanästhetikum und Gummigebläse der Firma Storz verwendet.

Nachfolgend wurde 90 Sekunden mit der Maske beatmet. In dieser Phase wurden erneut Blutdruck und Herzfrequenz gemessen und auf dem Studienprotokoll dokumentiert. Nach Ablauf der 90 Sekunden erfolgte die Laryngoskopie zur Intubation. Die Patienten wurden mit einem Lo- Contour Tubus der Größe 7,0 mm für Frauen und 8,0 mm für Männer intubiert.



Abbildung 1: Storz gerader Zerstäuber mit graduiertem Behälter für Lokalanästhetikum und Gummigebläse

Die Intubationsbedingungen wurden nach den folgenden semiquantitativen Kriterien beurteilt:

- Qualität der Laryngoskopie:
 - sehr gut,
 - gut,
 - schlecht
- Bewegung der Stimmbänder während der Tubuspassage:
 - keine Bewegung,
 - geringe Bewegung,
 - Verschluss
- Hustenreiz während der Intubation:
 - nicht vorhanden,
 - gering (≤ 2 Hustenstöße),
 - stark (> 2 Hustenstöße)

Während der Operation wurde die Narkose als TIVA (Propofol 6 mg/kgKG/h und Remifentanyl 12µg/kgKG/h) fortgeführt. Alle Patienten erhielten zur Schmerztherapie intraoperativ 1-2 g Metamizol. Patienten, bei denen eine Tonsillektomie durchgeführt wurde, erhielten zusätzlich 8 mg Dexametason intravenös. Etwa 10 Minuten vor dem vom Operateur angekündigten Operationsende wurde der Propofol/Remifentanyl-Perfusor abgestellt. Es erfolgte eine operative Wundkontrolle und Absaugen des Pharynx unter Sicht. Nach Einsetzen der Spontanatmung und des Schluckreflexes wurden die Probanden ohne endotracheale Absaugung extubiert.

Die Extubationsbedingungen wurden vom Anästhesisten nach den folgenden Kriterien beurteilt:

- Hustenreiz während der Extubation:
 - o nicht vorhanden,
 - o gering (≤ 2 Hustenstöße),
 - o stark (> 2 Hustenstöße)
- Auftreten eines Laryngospasmus
 - o ja
 - o nein
- Auftreten eines Bronchospasmus
 - o ja
 - o nein

Anschließend wurden alle Patienten im Aufwachraum versorgt. Für den Studienverlauf relevante Ereignisse wie Nachblutungen und anästhesiologische Verlaufsbeobachtungen wurden im Studienprotokoll dokumentiert. Nach Stabilisierung der Vitalparameter und Schmerzbehandlung erfolgte die Verlegung der Patienten auf die periphere Station. Am ersten postoperativen Tag wurden alle Studienpatienten auf der Station visitiert und nach dem Auftreten von Heiserkeit (Kriterium: ja/nein) befragt. Nach Abschluss der Einzelfalldokumentation wurden die Studienprotokolle der Verum- oder Kontrollgruppe zugeordnet und anschließend anonymisiert.

2.4 Datenverarbeitung

Die Auswertungen der vorliegenden Daten wurden mit der Statistik- und Analysesoftware SPSS 22.0 erstellt.

Im Vorfeld war eine Fallzahlplanung für die vorliegende Studie durchgeführt worden. Hierzu wurde in einer nicht verblindeten Verlaufsbeurteilung bei 84 HNO-Patienten vor der Intubation Lidocain/Naphazolin versus NaCl 0,9% in der Placebogruppe topisch appliziert. Die Inzidenz des Hustenreizes zum Zeitpunkt der In- und Extubation wurde ermittelt. Husten während der Intubation trat bei 39% in der Placebogruppe versus 14% in der Verumgruppe auf. Husten bei der Extubation zeigte sich bei 71% in der Placebogruppe und 21% in der Verumgruppe. Wir ermittelten nach Fisher- und Chi-Quadrat-Test bei zweiseitiger Testausrichtung, einem Signifikanzniveau von 0,5% und einer Power von 80% ein Stichprobenumfang von 56 Patienten für die Intubation und 19 Patienten für die Extubation. Da durch die fehlende Verblindung in der Voruntersuchung möglicherweise ein Bias zugunsten der Verumgruppe erfolgte, wurde die Gruppengröße für die geplante Studie auf 60 Probanden pro Placebo- und Kontrollgruppe angehoben. Zusätzlich wurde eine drop-out Rate von 10% durch unerwartet schwierige Intubation (Cormack Lehane Grad III und IV), anästhesiologische Verlaufsbeobachtungen oder unvollständige Dokumentation angenommen.

Bei der Überprüfung auf Vollständigkeit der Datensätze zeigte sich, dass nur drei Patienten ausgeschlossen werden mussten (siehe Abbildung 2). Die Patientenrekrutierung wurde deshalb nach 131 Patienten abgeschlossen.

Die stetigen Variablen wurden deskriptiv mit Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung und ggf. Median dargestellt. Die kategorialen Variablen wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten präsentiert. Für die Basisdaten wurde ein signifikanter Gruppenunterschied mit Hilfe des T-Tests für stetige Variable und des Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Variable ausgeschlossen. Danach wurde eine induktive Auswertung der Daten

hinsichtlich der in der Zielsetzung der Arbeit formulierten Fragestellungen (primäre und sekundäre Zielgrößen) durchgeführt.

Hierbei kamen Mann-Whitney-U-Test, Fisher- und Chi-Quadrat-Test sowie eine Varianzanalyse für Messwiederholungen zur Anwendung.

Als Signifikanzniveau für alle eingesetzten statistischen Tests wurde im Folgenden ein p-Wert von 0,05 verwendet.

3 Ergebnisse

Im Marienkrankenhaus Hamburg wurden im Zeitraum von Januar bis Juni 2014 355 Tonsillektomien und 901 Septum-Operationen mit oder ohne Muschelkappung und Infundibulotomie an erwachsenen Patienten durchgeführt. Davon wurden 69 Patienten mit Tonsillektomie und 62 Patienten mit Septum-Operation in die Studie aufgenommen. Die übrigen Patienten wurden ausgeschlossen, weil sie entweder die Einschlusskriterien nicht erfüllt hatten, nicht aufgeklärt worden waren oder nicht in die Studie eingewilligt hatten. Die zufällige Zuordnung der Studienpatienten in beiden Gruppen erfolgte durch Auswürfeln. In der Verumgruppe befanden sich 35 Patienten mit Tonsillektomie und 37 Patienten mit Septum-Operation. Die Placebogruppe bestand aus 34 Patienten mit Tonsillektomie und 25 Patienten mit Septum-Operation. Anschließend erfolgte die Operation mit Narkoseeinleitung unter Studienbedingungen. Ein Patient aus der Placebogruppe erfüllte aufgrund mangelnder Sicht auf die Stimmritze (Cormack Lehane IV) die Studienkriterien nicht und wurde ausgeschlossen. Je ein Patient aus der Placebo- und aus der Verumgruppe wurde aufgrund unvollständiger Stammdaten aus der Studie ausgeschlossen. Die übrigen 128 Patienten wurden postoperativ visitiert und nach Heiserkeit befragt. Anschließend erfolgte die statistische Auswertung.

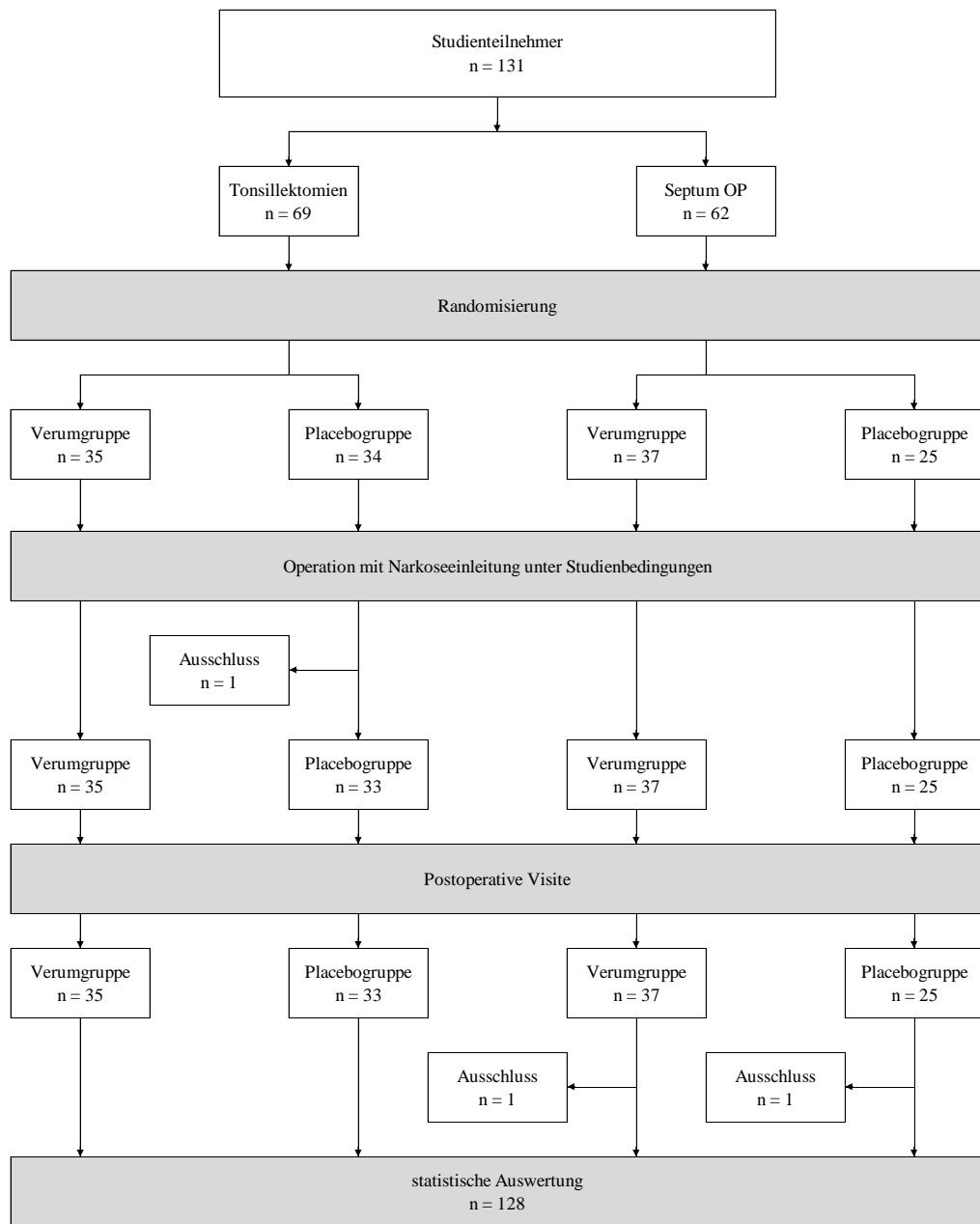


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Patientenverteilung

3.1 Basisdaten der Patienten aus der Placebo- und Verumgruppe

Die Basisdaten der 71 Patienten aus der Verumgruppe und der 57 Patienten aus der Placebogruppe sind in der Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Basisdaten

	Alle Patienten	Placebo- gruppe	Verum- gruppe	Signifikanz Testwert
Anzahl (N)	128	71	57	
Alter MW (SD)	33,2 (10,4)	32 ,2 (9,8)	33,0 (11,0)	n.s. (0,74) [⊙]
BMI (kg/m²) MW (SD)	24,6 (4,1)	24,1 (3,5)	25,1 (4,5)	n.s. (0,15) [⊙]
Geschlecht				
m (N / %)	65 (50,8%)	27 (47,4%)	38 (53,5%)	n.s. (0,49) [⊙]
w (N / %)	63 (49,2%)	30 (52,6%)	33 (46,5%)	
ASA-Status				
ASA 1 N (%)	97 (75,8%)	44 (77,2%)	53 (74,6%)	n.s. (0,74) [⊙]
ASA 2 N (%)	31 (24,2%)	13 (22,8%)	18 (25,3%)	
Raucherstatus				
Raucher N (%)	39 (30,5%)	18 (31,5%)	21 (29,6%)	n.s. (0,81) [⊙]
Anästhesie Induktion				
Propofol (mg/kgKG)	2,7 (0,17)	2,7 (0,14)	2,6 (0,20)	n.s. (0,07) [⊙]
Remifentanil (µg/kgKG)	1,3 (0,16)	1,3 (0,17)	1,2 (0,14)	n.s. (0,07) [⊙]
Ausgangswerte Hämodynamik				
MAD in mmHg (SD)	91,1(12,9)	92,8 (13,3)	89,8 (12,5)	n.s. (0,19) [⊙]
HF /min. (SD)	71,5(10,8)	73,0 (11,6)	70,3 (10,0)	n.s. (0,16) [⊙]
Applikation Akrinor® N (%)	5 (3,9%)	1 (1,4%)	4 (7,0%)	k.s.

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, n.s.: nicht signifikant, k.s.: keine Signifikanzberechnung, Akrinor® (Cafedrin 200 mg/Theoadrenalin 10 mg) [⊙] Signifikanzwert. (2-seitig) im T-Test für unabhängige Stichproben[⊙] Asymptotischer Signifikanzwert (zweiseitig) im Chi-Quadrat Test nach Pearson

Ein Gruppenunterschied bezüglich der in Tabelle 6 dargestellten Parameter wurde mittels t-Test für stetige Variable und Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variable ausgeschlossen.

3.1.1 Alter

Das Alter der 128 untersuchten Patienten lag zwischen 18,4 und 63,2 Jahren. Die Patienten in der Placebogruppe waren im Mittel 32,2 Jahre alt. Es wurde eine Standardabweichung von 9,8 Jahren errechnet. Minimum und Maximum lagen bei 19,4 Jahren und 52,3 Jahren. In der Verumgruppe lag das mittlere Alter bei 33,4 Jahren. Die Standardabweichung betrug 11,0 Jahre. Minimum und Maximum lagen bei 18,4 und 63,2 Jahren.

Tabelle 7 im Anhang und Abbildung 3 zeigen die Statistik der Altersverteilung.

Ein signifikanter Gruppenunterschied wurde im 2-seitigen t-Test für unabhängige Stichproben ausgeschlossen ($t=0,338$, $df=126$, $p=0,736$).

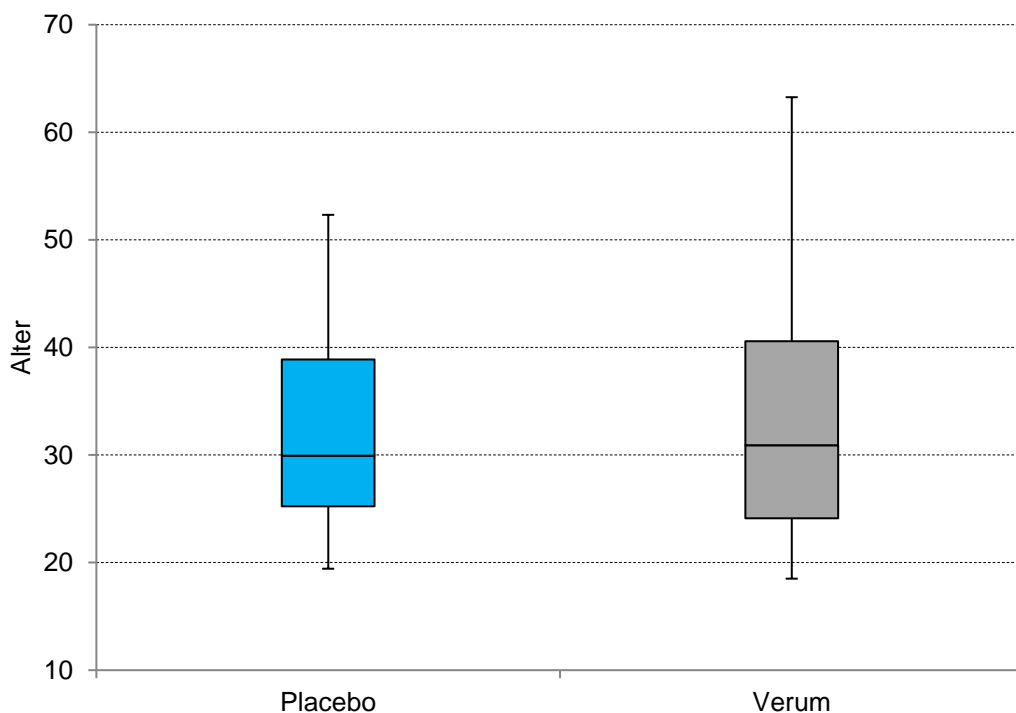


Abbildung 3: Altersverteilung in der Placebo- und Verumgruppe

3.1.2 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index der untersuchten Patienten lag im Minimum bei 18,0 kg/m² und im Maximum bei 42,6 kg/m² mit einem Mittelwert von 24,6 kg/m² und einer Standardabweichung von 4,1 kg/m².

Die Patienten der Placebogruppe hatten im Mittel einen Body-Mass-Index von 24,1 kg/m². Minimum und Maximum betragen 18,0 kg/m² und 35,3 kg/m². Die Standardabweichung lag bei 3,5 kg/m².

Der mittlere Body-Mass-Index der Patienten in der Verumgruppe betrug 25,1 kg/m² mit einem Minimum von 18,0 kg/m² und einem Maximum von 42,6 kg/m². Es wurde eine Standardabweichung von 4,5 kg/m² errechnet.

Tabelle 8 im Anhang und Abbildung 4 zeigen die Statistik der Gewichtsverteilung.

Der t-Test ergab keinen signifikanten Gruppenunterschied ($t=1,418$, $df=126$, $p=0,147$)

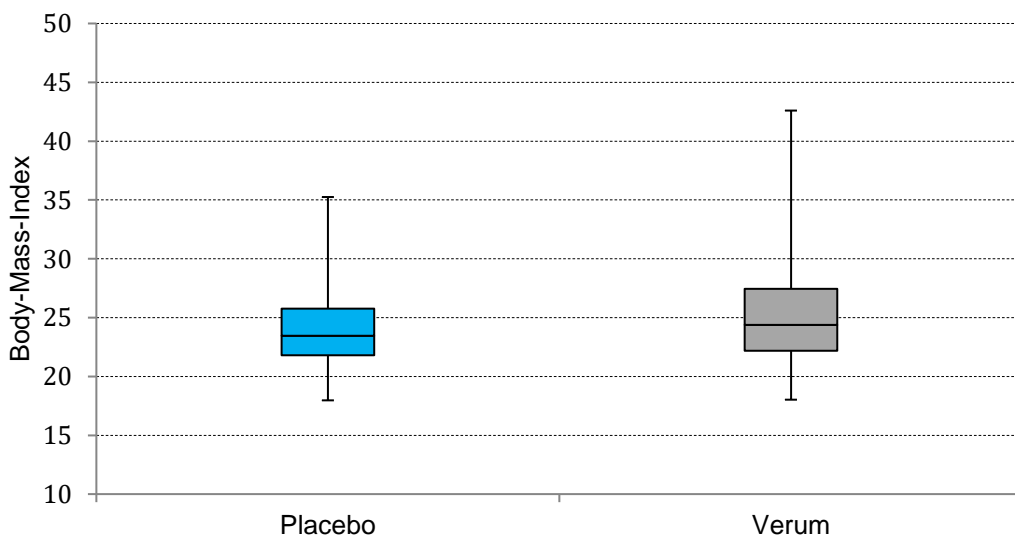


Abbildung 4: Gewichtsverteilung in der Placebo- und Verumgruppe Körpergewicht

3.1.3 Geschlecht

Die 128 in die Studie eingeschlossenen Patienten teilten sich in 65 Männer (51%) und 63 Frauen auf (49%). In der Placebogruppe befanden sich 27 Männer (47,4%) und 30 Frauen (52,6%), in der Verumgruppe wurden 38 Männer (53,5 %) und 33 (46,5%) Frauen untersucht.

Tabelle 9 im Anhang und Abbildung 5 zeigen die Statistik der Geschlechtsverteilung.

Die Signifikanztestung erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Beide Gruppen zeigten bezüglich der Geschlechtsverteilung keinen signifikanten Unterschied in den Anteilen ($\text{Chi}^2(1)=0,479$, $p=0,489$).

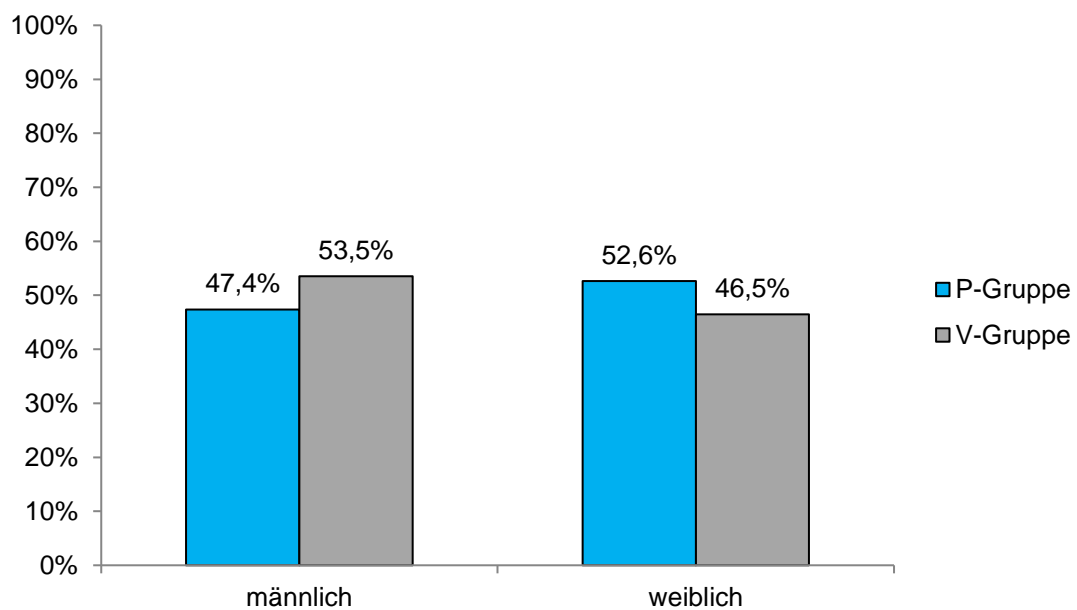


Abbildung 5: Geschlechtsverteilung in der Placebo-und Verumgruppe

3.1.4 Anästhesiologische Risikoverteilung

Insgesamt wurden 97 Patienten (75,8%) als ASA 1 und 31 Patienten (24,2%) als ASA 2 klassifiziert. Die Verteilung in der Placebogruppe lag bei 44 Patienten (77,2%) mit ASA 1 versus 13 Patienten (22,8%) mit ASA 2. In der Verumgruppe wurden 53 Patienten (74,6%) als ASA 1 und 18 Patienten (25,4%) als ASA 2 eingestuft.

Tabelle 10 im Anhang und Abbildung 6 zeigen die Statistik der Anästhesiologischen Risikoverteilung (ASA).

Placebo- und Verumgruppe wiesen im Chi-Quadrat-Test bezüglich der anästhesiologischen Risikoverteilung keinen signifikanten Unterschied auf ($\text{Chi}^2(1)=0,112$, $p=0,738$).

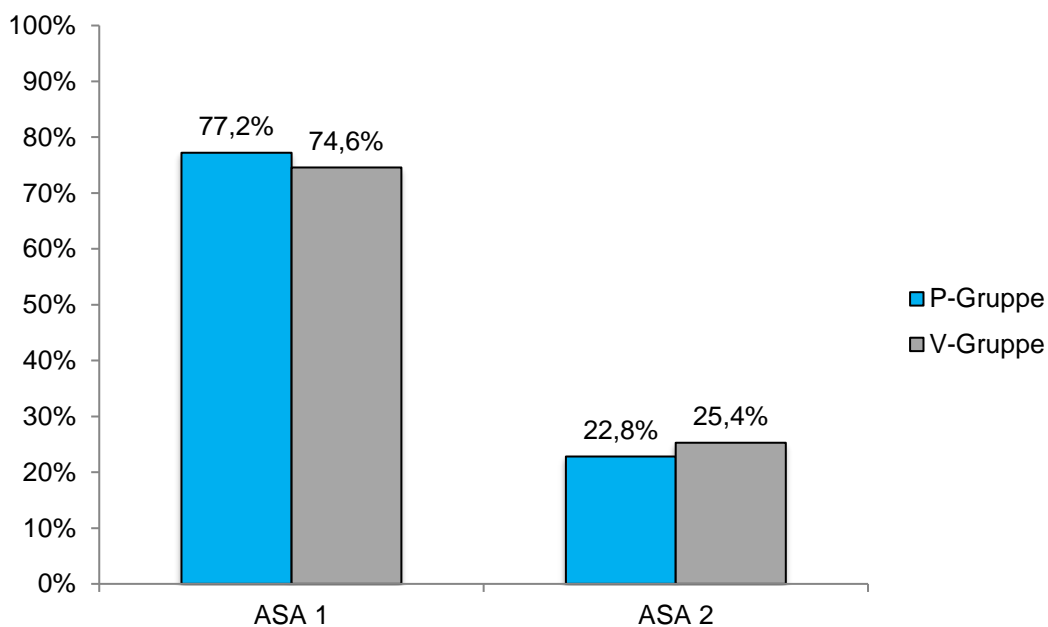


Abbildung 6: Anästhesiologische Risikoverteilung in der Placebo- und Verumgruppe

3.1.5 Raucherstatus

89 der 128 untersuchten Patienten waren Nichtraucher, 39 der Probanden rauchten. In der Placebogruppe fanden sich 18 Raucher (46,2%) versus 21 Raucher (53,8%) in der Verumgruppe.

Die Nichtraucher verteilten sich auf 39 Probanden (43,8%) in der Placebogruppe und 50 Patienten (65,2%) in der Verumgruppe.

Tabelle 11 im Anhang und Abbildung 7 zeigen die Statistik des Raucherstatus.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden untersuchten Variablen konnte im Chi-Quadrat-Test ausgeschlossen werden ($\chi^2(1)=0,060$, $p=0,807$).

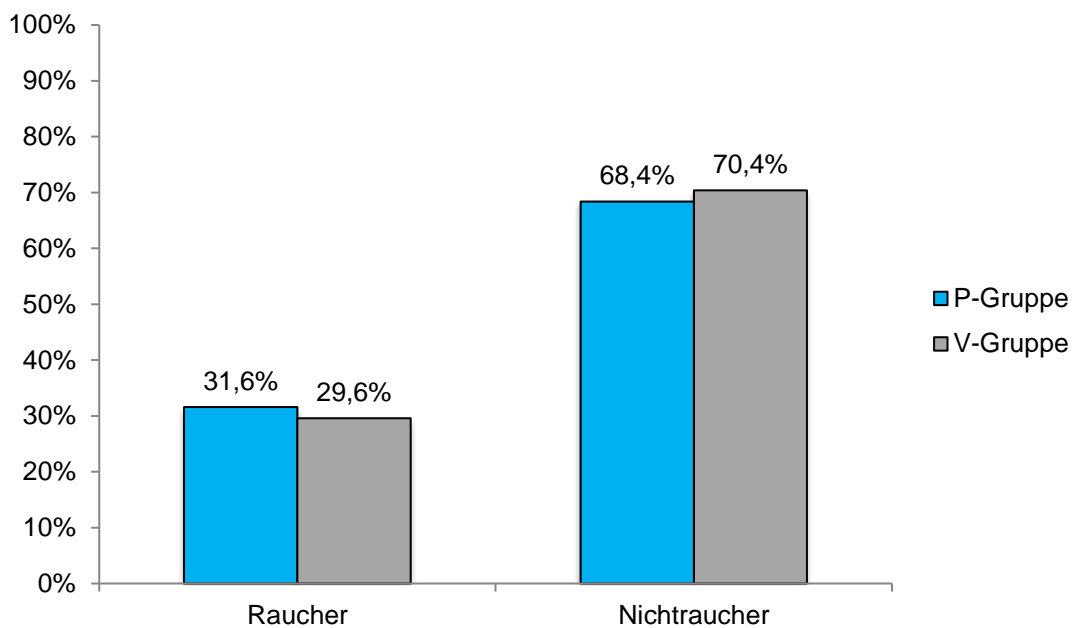


Abbildung 7: Raucherstatus in Prozent nach Gruppen

3.1.6 Induktionsdosis Propofol

Induktion und Aufrechterhaltung der Narkose erfolgten in der Placebo- und Verumgruppe als Totale Intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanyl.

In der Placebogruppe wurde im Mittel 193,5 mg Propofol zur Einleitung appliziert. Die Standardabweichung betrug 34,0 mg. Es wurde ein Minimum von 130,0 mg und ein Maximum von 270,0 mg ermittelt. Die Verumgruppe erhielt im Mittel 200,5 mg Propofol zur Narkoseinduktion. Es wurde eine Standardabweichung von 33,0 mg errechnet. Minimum und Maximum lagen bei 130,0 mg und 250,0 mg.

Auf das Körpergewicht bezogen betrug der Mittelwert in der Placebogruppe 2,7 mg/kgKG Propofol, die Standardabweichung lag bei 0,1 mg/kgKG. Das Minimum betrug 2,3 mg/kgKG. Das Maximum lag bei 3,0 mg/kgKG. Für die Verumgruppe wurde ein Mittelwert von 2,6 mg/kgKG Propofol errechnet. Die Standardabweichung lag bei 0,2 mg/kgKG. Minimum und Maximum betrugen 2,0 mg/kgKG und 3,3 mg/kgKG.

Tabelle 12 und 13 im Anhang und Abbildung 8 und 9 zeigen die Statistik der Gesamtinduktionsdosis Propofol.

Die Signifikanzprüfung erfolgte mittels t-Test. Es fand sich kein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich des Merkmals ($t=1,830$, $df=126$, $p=0,070$)

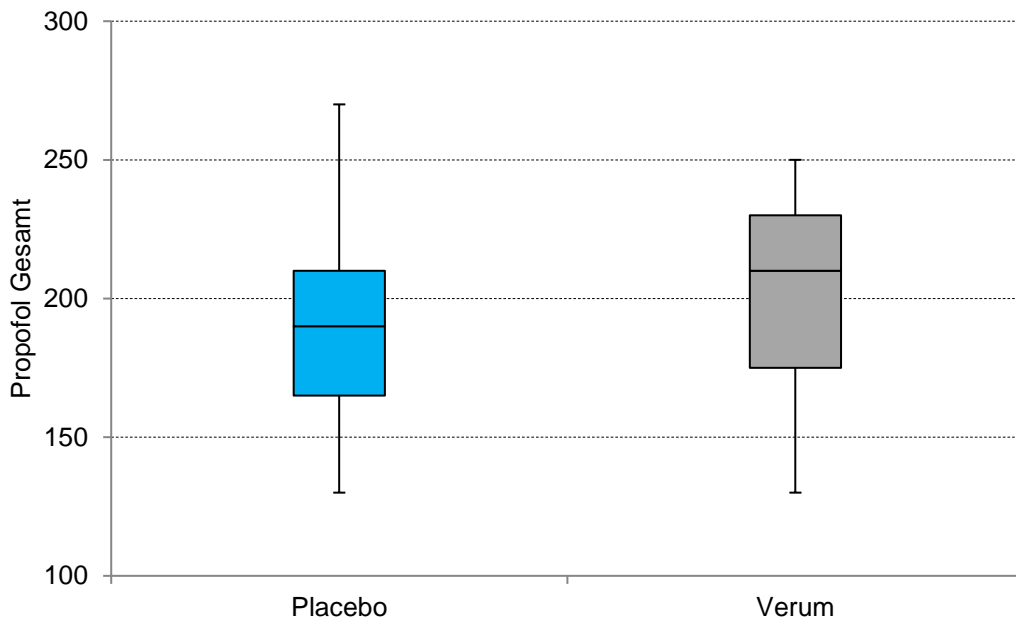


Abbildung 8: Gruppenverteilung der Gesamtinduktionsdosis Propofol in Milligramm (mg)

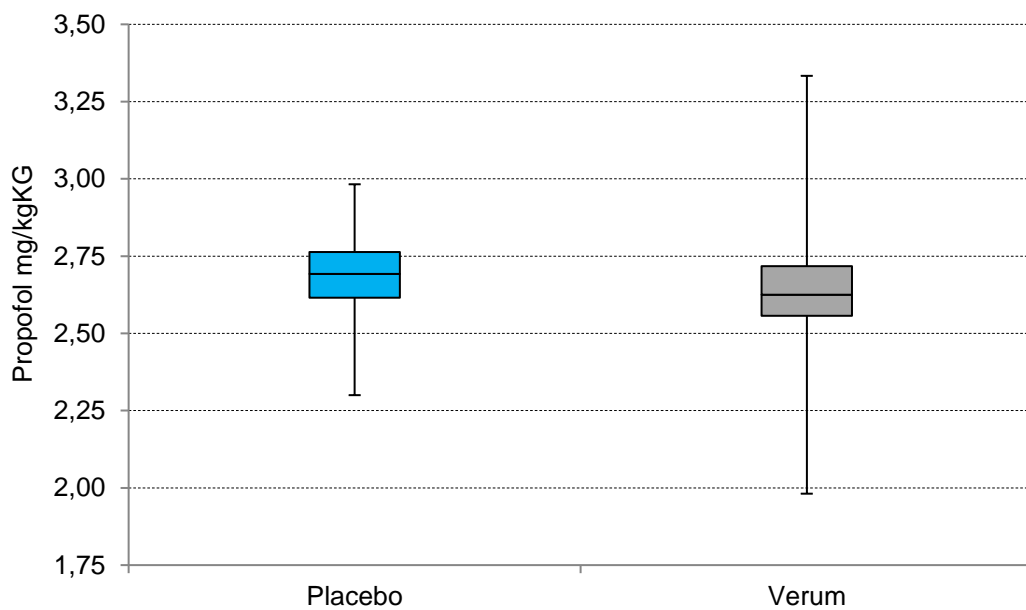


Abbildung 9: Gruppenverteilung der Gesamtinduktionsdosis Propofol in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht (mg/kgKG)

3.1.7 Induktionsdosis Remifentanyl

In der Placebogruppe wurde im Mittel 91,9 µg Remifentanyl zur Einleitung appliziert. Die Standardabweichung betrug 12,7 µg mit einem Minimum von 60,0 µg und einem Maximum von 100,0 µg.

Die Verumgruppe erhielt im Mittel 93,7 µg Remifentanyl. Es wurde eine Standardabweichung von 11,2 µg errechnet. Minimum und Maximum lagen bei 60,0 µg und 100,0 µg.

Auf das Körpergewicht bezogen betrug der Mittelwert Remifentanyl zur Einleitung in der Placebogruppe 1,3 µg/kgKG mit einer Standardabweichung von 0,2 µg/kgKG. Das Minimum lag bei 0,9 µg/kgKG und das Maximum bei 1,6 µg/kgKG. Für die Verumgruppe wurden ein Mittelwert von 1,2 µg/kgKG Remifentanyl als Induktionsdosis und eine Standardabweichung von 0,1 µg/kgKG Remifentanyl errechnet. Minimum und Maximum lagen bei 0,9 µg/kgKG und 1,5 µg/kgKG.

Tabelle 14 und 15 im Anhang und Abbildung 10 und 11 zeigen die Statistik der Induktionsdosis Remifentanyl.

Ein signifikanter Gruppenunterschied wurde ausgeschlossen. Die Untersuchung erfolgte ebenfalls mit einem t-Test ($t=1,808$, $df=126$, $p=0,073$).

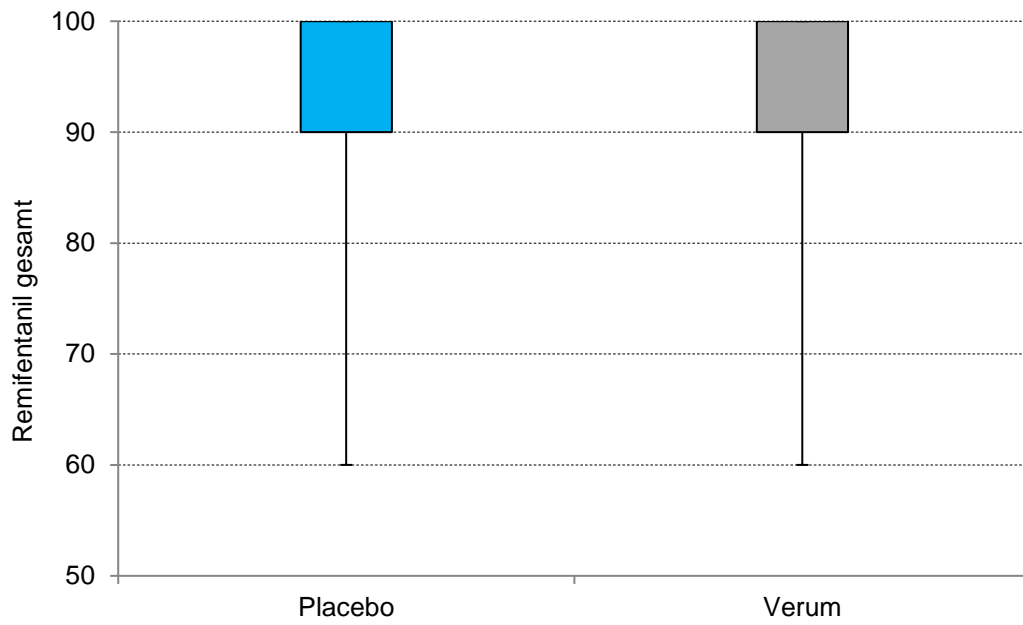


Abbildung 10: Gruppenverteilung der Induktionsdosis Remifentanil in Mikrogramm (μg)

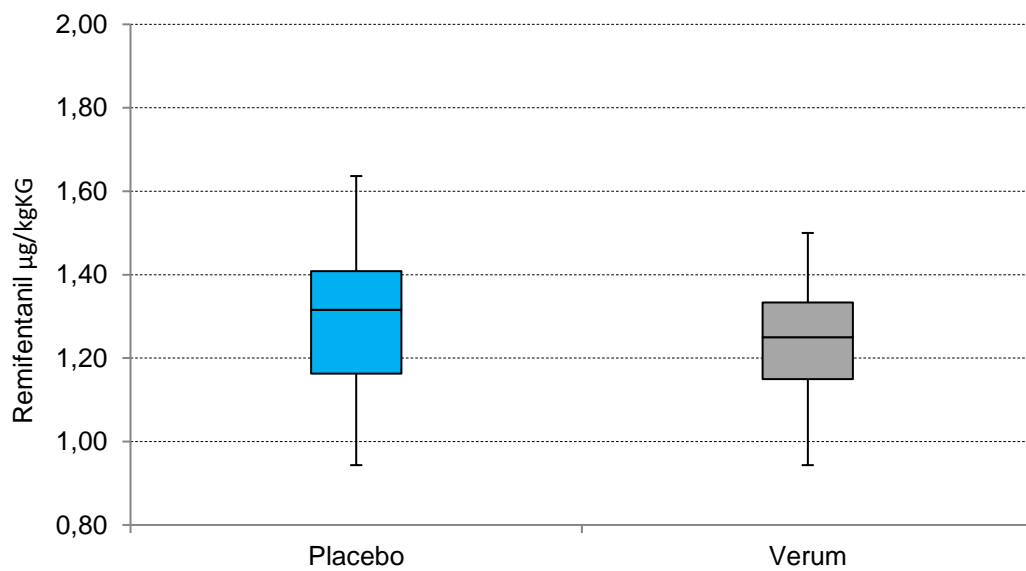


Abbildung 11: Gruppenaufteilung der Induktionsdosis in Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht ($\mu\text{g}/\text{kgKG}$)

3.1.8 Mittlerer arteriellen Blutdruck und Herzfrequenz

Vor Beginn der Narkoseeinleitung und vor der Intubation wurden der mittlere arterielle Blutdruck (MAD in mmHg) und die Herzfrequenz (HF in Schläge/Minute) in beiden Gruppen bestimmt.

Vor Beginn der Narkose lag der mittlere arterielle Blutdruck in der Placebogruppe im Mittel bei 92,8 mmHg mit einer Standardabweichung von 13,3 mmHg, einem Minimum von 63,0 mmHg und einem Maximum von 127,0 mmHg. Vor der Intubation fiel der mittlere MAP auf 76,2 mmHg ab, die Standardabweichung lag bei 12,5 mmHg. Es wurden ein minimaler und maximaler Wert von 54,0 mmHg und 115,0 mmHg ermittelt.

Vor Beginn der Narkose ergab sich in der Verumgruppe ein MAD von 89,8 mmHg. Die Standardabweichung betrug 12,5 mmHg. Minimum und Maximum lagen bei 65,0 mmHg und 117,0 mmHg. Vor der Intubation fiel der MAD im Mittel auf 72,6 mmHg ab, mit einer Standardabweichung von 11,3 mmHg, einem Minimum von 46,0 mmHg und einem Maximum von 100,0 mmHg.

Vor Beginn der Narkose betrug die mittlere Herzfrequenz in der Placebogruppe 73,0/min. Eine Standardabweichung von 11,6/min wurde errechnet. Die minimale Herzfrequenz lag bei 54,0/min. Ein Maximum von 120,0/min wurde dokumentiert. Vor der Intubation fand sich in der Placebogruppe für die Herzfrequenz ein Mittelwert von 64,8/min mit einer Standardabweichung von 9,3/min, einem Minimum von 50,0/min und einem Maximum von 95,0/min.

Vor Beginn der Narkose wurde eine mittlere Herzfrequenz für die Verumgruppe von 70,3/min errechnet. Die Standardabweichung betrug 10,0/min. Minimum und Maximum lagen bei 53,0/min und 97,0/min.

Vor der Intubation betrug die mittlere Herzfrequenz 60,5/min. Die Standardabweichung betrug 8,1/min. Es wurde eine minimale Herzfrequenz von 40,0/min dokumentiert. Das Maximum lag bei 82,0/min.

Tabelle 16 und 17 im Anhang und Abbildung 12 und 13 zeigen die Statistik des mittleren arteriellen Drucks (MAD) vor Beginn der Narkose und vor der Intubation.

Tabelle 18 und 19 im Anhang und Abbildung 14 und 15 zeigen die Statistik der Herzfrequenz (HF) vor Beginn der Narkose und vor der Intubation.

Der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz vor Beginn der Narkose zeigten keinen signifikanten Gruppenunterschied (MAD: $t=1,316$, $df=126$, $p=0,190$ HF: $t=1,400$, $df=126$, $p=0,164$).

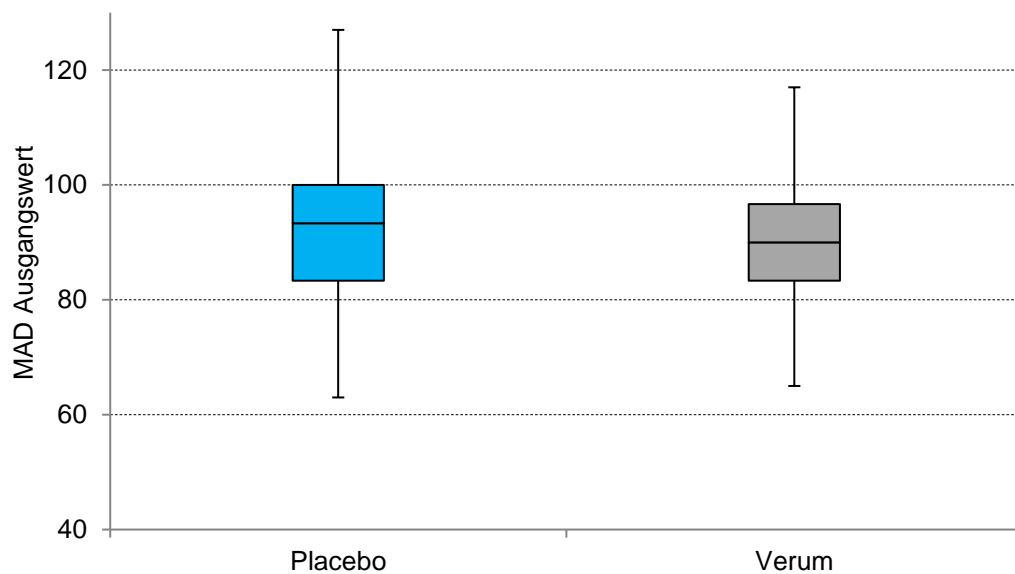


Abbildung 12: Gruppenverteilung Mittlerer arterieller Druck (MAD) in mmHg, vor Beginn der Narkose

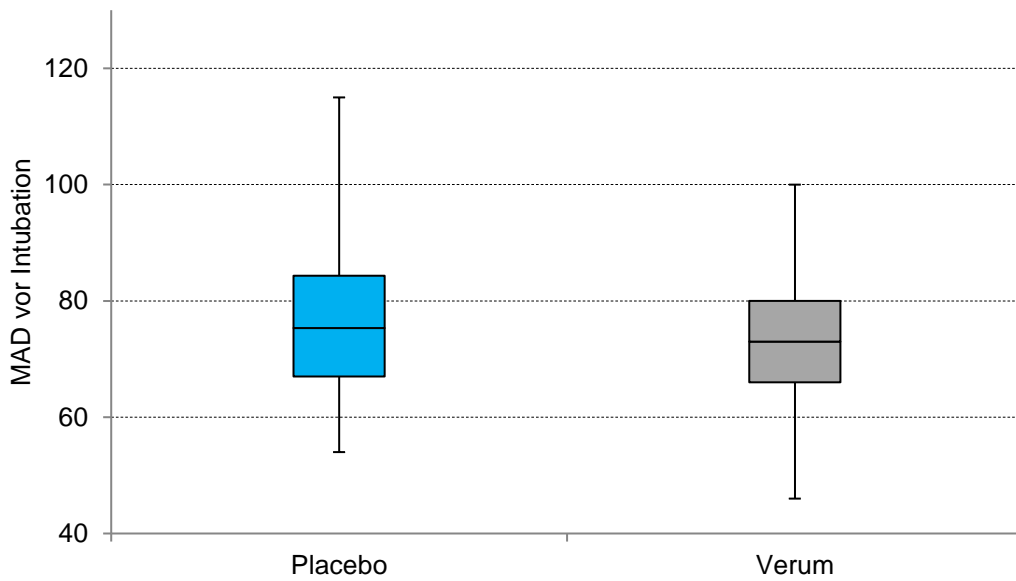


Abbildung 13: Gruppenverteilung Mittlerer arterieller Druck (MAD) in mmHg vor der Intubation

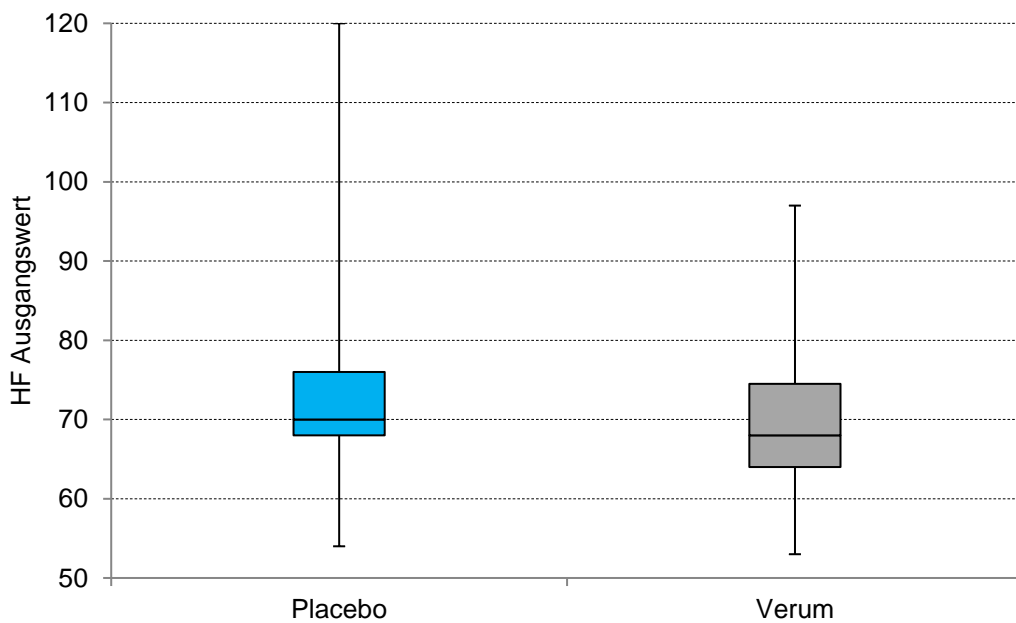


Abbildung 14: Gruppenverteilung Herzfrequenz (HF) in Schläge/Minute vor Beginn der Narkose

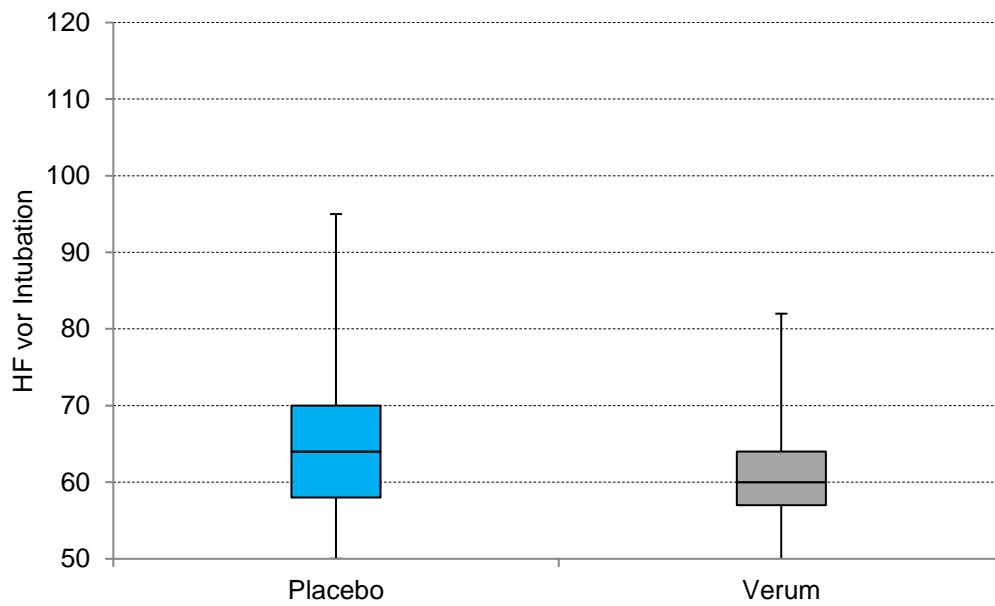


Abbildung 15: Gruppenverteilung Herzfrequenz (HF) in Schläge/Minute vor der Intubation

3.1.9 Vasopressortherapie

Die Therapie eines Blutdruckabfalls nach Induktion der Narkose erfolgte mit dem Vasopressor Akrinor® (Cafedrin/Theoadrenalin). Dieser wurde bei einem Patienten in der Placebogruppe (1,7%) und vier Patienten in der Verumgruppe (5,6%) appliziert.

Tabelle 20 im Anhang und Abbildung 16 zeigen die Statistik der Vasopressortherapie mit Akrinor.

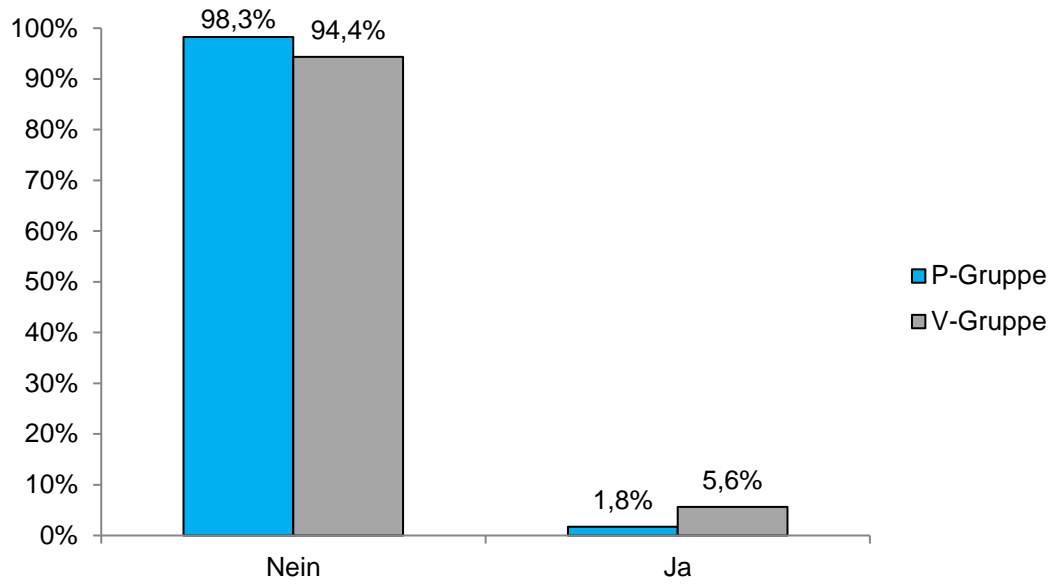


Abbildung 16: Gruppenverteilung Vaspressortherapie mit Akrinor®

3.2. Auswertung der primären Zielgrößen

3.2.1 Laryngoskopiebedingungen

In der vorliegenden Arbeit sollte die Frage untersucht werden, ob die topische Applikation von Lidocain/Naphazolin in der Verumgruppe zu einer Verbesserung der Laryngoskopiebedingungen führt. Die Laryngoskopiebedingungen wurden entsprechend der Einteilung nach Cormack Lehane (siehe Tabelle 3) auf einer dreistufigen ordinalen Skala erfasst und gingen von 1=sehr gut (Cormack Lehane I) über 2=gut (Cormack Lehane II) bis 3=schlecht (Cormack Lehane III).

Die Ergebnisse der Laryngoskopiebedingungen sind in Tabelle 21 und Abbildung 17 aufgeführt. Bei insgesamt 92 Patienten waren die Laryngoskopiebedingungen sehr gut (Cormack Lehane I). 39 Patienten mit Cormack Lehane I (42,4%) waren in der Placebogruppe. In der Verumgruppe befanden sich 53 Patienten (57,6%). 34 der untersuchten Probanden waren gut zu intubieren (Cormack Lehane II). 18 Patienten (52,9%) dieser Gruppe fanden sich in der Placebogruppe. 16 Patienten waren in der Verumgruppe (47,1%). Bei zwei Patienten aus der Verumgruppe wurden die Laryngoskopiebedingungen initial als schlecht bewertet (Cormack Lehane III). Die Laryngoskopiebedingungen ließen sich jedoch durch die Verwendung eines McCoy-Spatels so weit verbessern, dass die Stimmbandebene einsehbar war. Die Einschlusskriterien für die Studie waren somit erfüllt.

Tabelle 21: Laryngoskopiebedingungen

			Placebo- gruppe	Verum- gruppe	Gesamt- summe
Laryngoskopie- bedingungen	Sehr gut	Anzahl	39	53	92
		%	42,4%	57,6%	100,0%
	Gut	Anzahl	18	16	34
		%	52,9%	47,1%	100,0%
	Schlecht	Anzahl	0	2	2
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	57	71	128
		%	44,5%	55,5%	100,0%

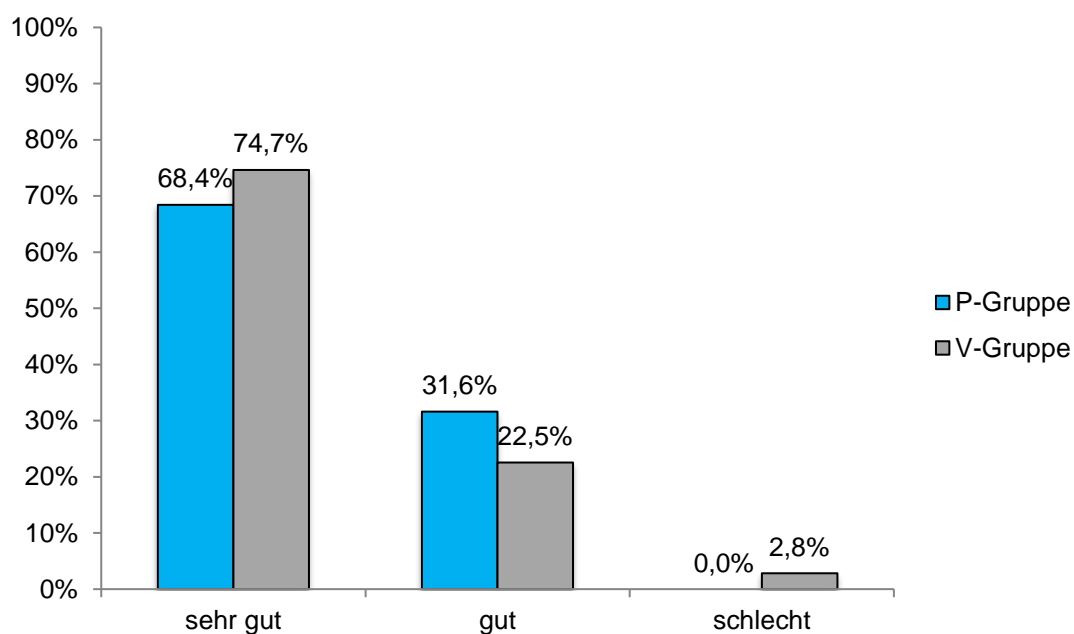


Abbildung 17: Gruppenverteilung der Intubationsbedingungen

Es wurde geprüft, ob es für die Laryngoskopiebedingung einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen gibt. Hierzu wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($U=1915$), $p=0,507$.

Eine Verbesserung der Laryngoskopiebedingungen durch die Applikation von Lidocain/Naphazolin in der Verumgruppe konnte nicht nachgewiesen werden.

3.2.2 Stimmbandbewegung während der Intubation

Als zweiter Punkt sollte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen der topischen Applikation von Lidocain/Naphazolin und der Stimmbandbewegung während der Intubation besteht.

Es sollte geprüft werden, ob das Besprühen der Stimmbänder mit Lidocain/Naphazolin zu einer verminderten Stimmbandbewegung führt.

Die Stimmbandbewegung wurde auf einer dreistufigen ordinalen Skala erfasst und in die Gruppen 1=keine Stimmbandbewegung, 2=geringe Stimmbandbewegung und 3=Stimmbandverschluss eingeteilt. Die Variable zur Stimmbandbewegung nimmt wie in Tabelle 22 und Abbildung 18 dargestellt jedoch nur zwei verschiedene Werte an. Ein Stimmbandverschluss trat bei keinem Patienten auf. Keine Bewegung der Stimmbänder auf die Tubusplatzierung fand sich insgesamt bei 114 Probanden (89,1%). In der Placebogruppe waren dies 50 Patienten (43,9 %) und in der Verumgruppe 64 Patienten (56,1%). 14 Probanden (10,9%) zeigten eine geringe Stimmbandbewegung. Es fielen jeweils 7 Patienten (50%) auf die Placebo- und die Verumgruppe.

Tabelle 22: Stimmbandbewegung

			Placebo- gruppe	Verum- gruppe	Gesamt- summe
Stimmbandbewegung	Keine	Anzahl	50	64	114
		Prozent	43,9%	56,1%	100%
	Gering	Anzahl	7	7	14
		Prozent	50,0%	50,0%	100%
	Gesamt	Anzahl	57	71	128
		Prozent	44,5%	55,5%	100%

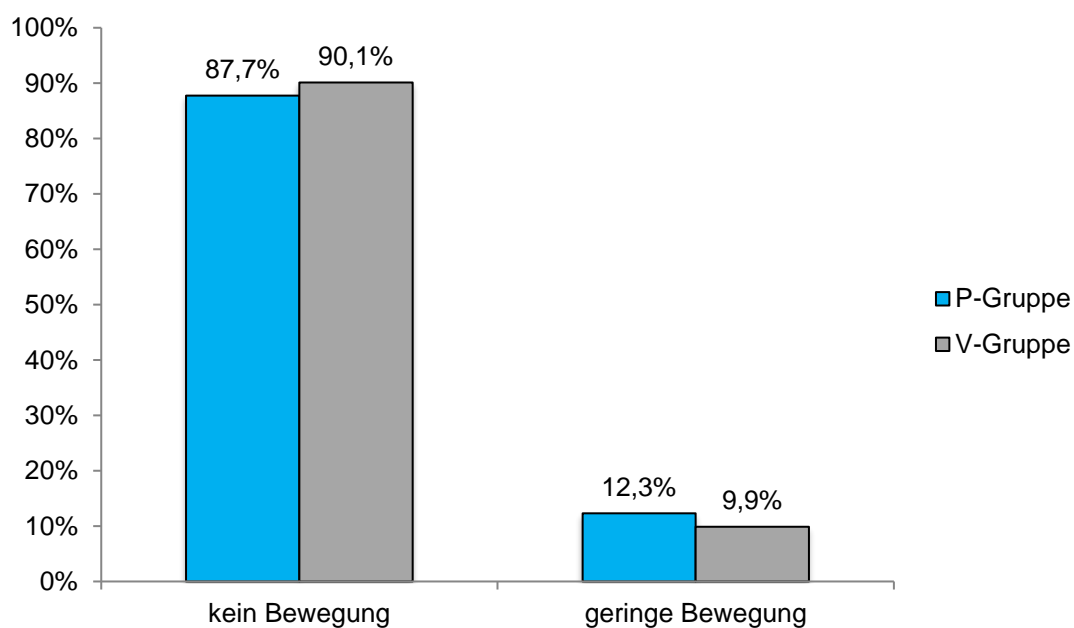


Abbildung 18: Gruppenverteilung der Stimmbandbewegung

Der Fisher-Test wurde eingesetzt, um zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen der Stimmbandbeweglichkeit und der Gruppenzugehörigkeit besteht.

Das ermittelte Ergebnis war nicht signifikant ($\chi^2(1) = 0,190$, $p=0,778$).

Ein Zusammenhang zwischen der topischen Gabe von Lidocain/Naphazolin und der Stimmbandbewegung lag somit nicht vor.

3.2.3 Hustenreiz während der Intubation

In der vorliegenden Arbeit sollte ebenfalls untersucht werden, ob die Anwendung von Lidocain/Naphazolin als Spray in der Verumgruppe den Hustenreiz während der Intubation reduziert. Der Hustenreiz wurde nach einer dreistufigen Ordinalskala (0=kein Hustenreiz, 1=geringer Hustenreiz (≤ 2 Hustenstöße), 2=starker Hustenreiz (> 2 Hustenstöße)) quantifiziert.

Die Platzierung des Tubus ohne Auslösung eines Hustenreizes erfolgte insgesamt bei 86 Probanden. Diese verteilten sich auf 28 Patienten (32,6%) in der Placebogruppe und 58 Patienten (67,4%) in der Verumgruppe. 25 Patienten zeigten einen geringen Hustenreiz durch die Intubation. Es entfielen 14 Patienten (56%) auf die Placebogruppe und 11 Patienten (44%) auf die Verumgruppe. Ein starker Hustenreiz durch das Platzieren des Tubus wurde bei insgesamt 17 Patienten ausgelöst. 15 Patienten (88,2%) befanden sich in der Placebogruppe und 2 Patienten (11,8%) in der Verumgruppe.

Tabelle 23: Hustenreiz während der Intubation

Hustenreiz bei Intubation	Einheit	Placebo- gruppe	Verum- gruppe
	N	57	71
kein Hustenreiz	N	28	58
	%	49,1%	81,7%
Gering (≤ 2 Hustenstöße)	N	14	11
	%	24,6%	15,5%
Stark (> 2 Hustenstöße)	N	15	2
	%	26,3%	2,8%

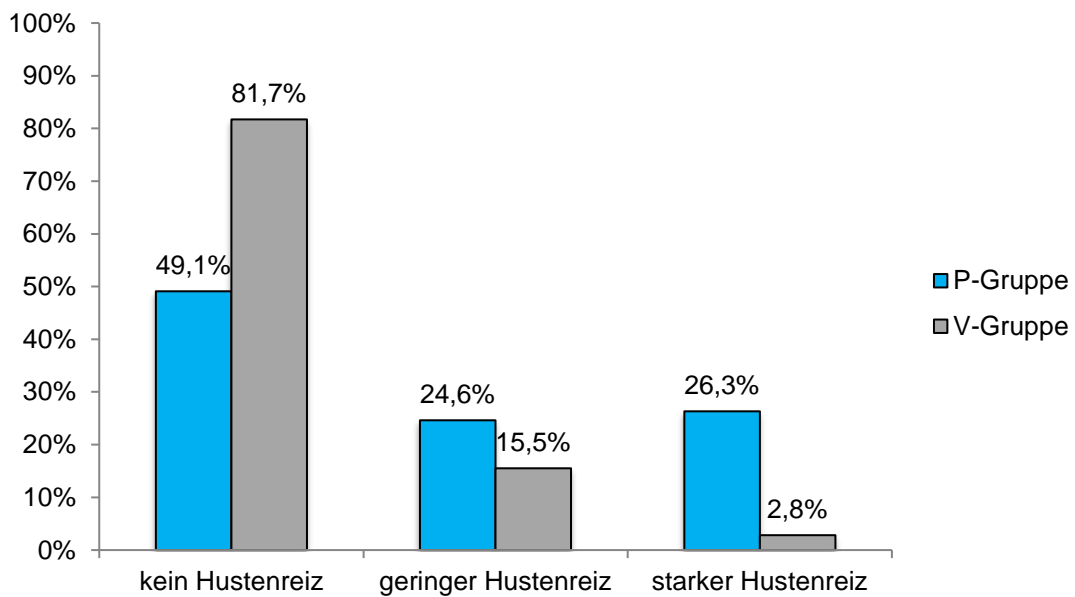


Abbildung 19: Gruppenverteilung des Hustenreizes während Intubation

Es wurde erneut der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt, um einen Zusammenhang zwischen der topischen Applikation von Lidocain/Naphazolin und dem Hustenreiz während der Intubation zu untersuchen.

Der mittlere Rang war in der Placebogruppe mit 77,3 höher als in der Lidocain-Gruppe mit 54,3. Der Test zeigt ein hochsignifikantes Ergebnis, $U=1296$, $p=0.0001$. Die Patienten der Verumgruppe, die Lidocain/Naphazolin als Spray erhielten, hatten einen hochsignifikant geringeren Hustenreiz während der Intubation.

3.2.4 Hustenreiz während der Extubation

Analog zu Punkt 3.2.3 wurde untersucht, ob die topische Applikation von Lidocain/Naphazolin in der Verumgruppe ebenfalls zu einer Reduktion des Hustenreizes während der Extubation führt. Die Quantifizierung des Hustenreizes entspricht der unter 3.2.3 aufgeführten Ordinalskala.

Die Extubation ohne Auslösung eines Hustenreizes erfolgte bei 29 Patienten (33,3%) in der Placebogruppe und 58 Patienten (66,7%) in der Verumgruppe. 18 Patienten (64,3%) der Placebogruppe und 10 Patienten (35,7%) der Verumgruppe zeigten einen geringen Hustenreiz während der Extubation. Ein starker Hustenreiz trat bei 10 (76,9%) der Patienten in der Placebogruppe und 3 Patienten (23,1%) in der Verumgruppe auf.

Tabelle 24 und Abbildung 20 zeigen die Statistik des Hustenreizes während der Extubation.

Tabelle 24: Hustenreiz während der Extubation

Hustenreiz bei Extubation	Einheit	Placebogruppe	Verumgruppe
	N	57	71
kein Hustenreiz	N	29	58
	%	50,9%	81,7%
Gering (≤ 2 Hustenstöße)	N	18	10
	%	31,6%	14,1%
Stark (> 2 Hustenstöße)	N	10	3
	%	17,5%	4,2%

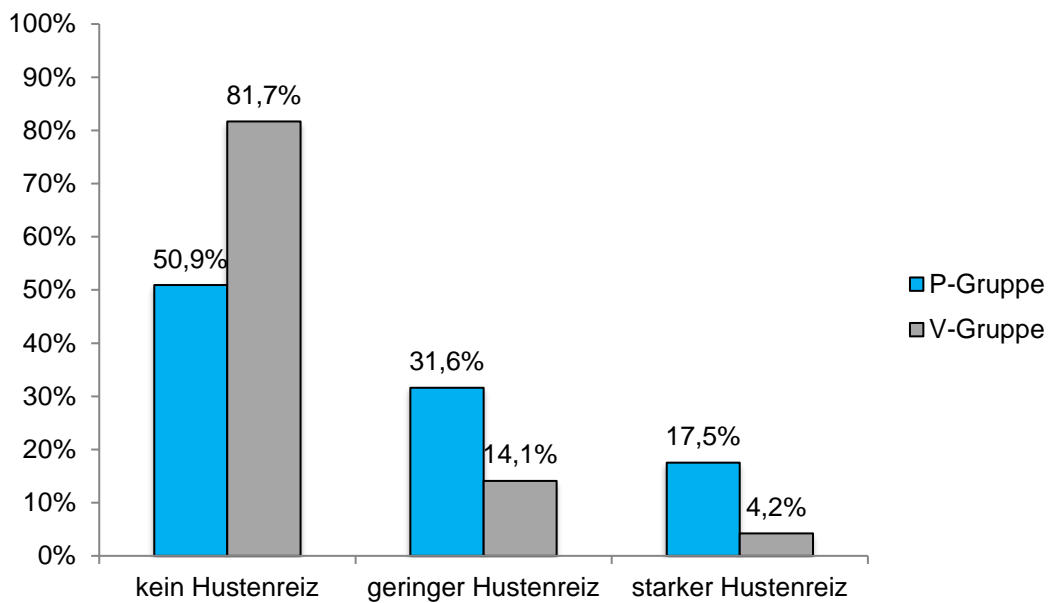


Abbildung 20: Gruppenverteilung des Hustenreizes während der Extubation

Ein möglicher Gruppenunterschied hinsichtlich des Hustenreizes während der Extubation wurde ebenfalls mit dem der Mann-Whitney-U- Test untersucht.

Der mittlere Rang der Placebo-Gruppe war mit 75,8 versus 55,4 gegenüber der Verumgruppe erhöht. Das Ergebnis ist hochsignifikant, $U=1377$, $p<0.001$).

Die Patienten der Verumgruppe, die Lidocain/Naphazolin als Spray erhielten, hatten einen hochsignifikant geringeren Hustenreiz während der Extubation.

3.2.5 Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz

Vor und nach Induktion der Anästhesie wurden der mittlere arterielle Blutdruck (MAP in mmHg) und die Herzfrequenz (HF in Herzschlägen/Minute) in der Placebo- und der Verumgruppe gemessen.

Es wurde eine Varianzanalyse für Messwiederholung (ANOVA) durchgeführt, um zu prüfen, ob es einen Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen zu den beiden Messzeitpunkten gibt. Eine Voraussetzung für die Anwendung der ANOVA ist die Normalverteilung der Daten. Von dieser kann aufgrund des zentralen Grenzwertsatzes und der Fallzahl ($N>30$) ausgegangen werden. Somit musste nicht auf Normalverteilung getestet werden.

3.2.5.1 Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks

Der mittlere arterielle Blutdruck vor der Einleitung der Allgemeinanästhesie und vor der Intubation wurde bereits in den Tabellen 16 und 17 sowie den Abbildungen 12 und 13 dargestellt.

Abbildung 21 zeigt den mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) der Probanden in der Placebo- und der Verumgruppe zu den beiden Messzeitpunkten t1 (Ausgangswert) und t2 (vor der Intubation).

Es zeigen sich abnehmende Werte von t1 zu t2 und ein Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe. Zur weiteren Prüfung wurde eine Varianzanalyse für Messwiederholungen durchgeführt.

Der vorab durchgeführte Boxtest bestätigte die Gleichheit der Kovarianzmatrizen ($p=0,803$).

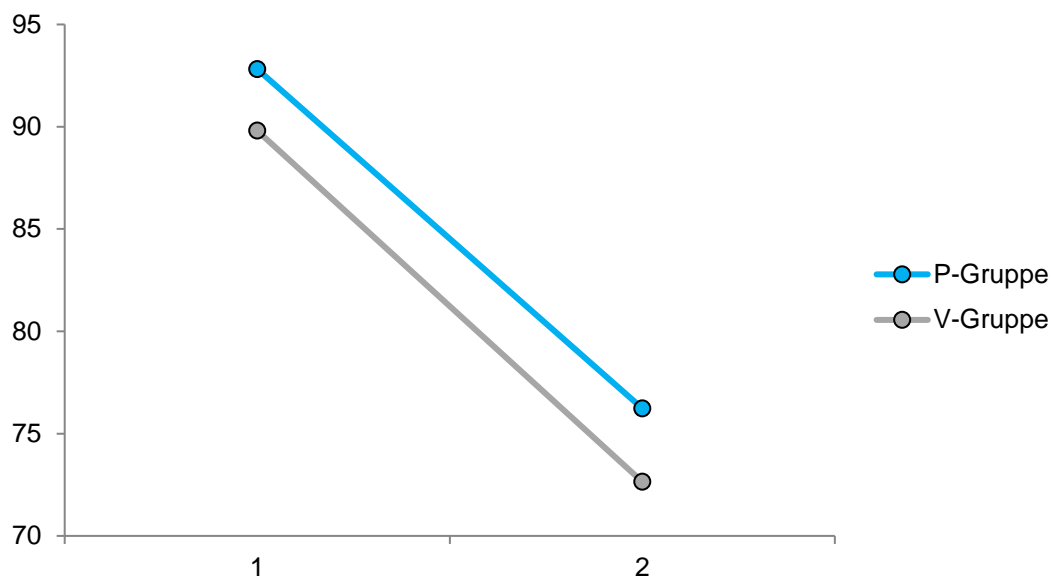


Abbildung 21: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), Ausgangswert (t1) und Messwert vor der Intubation (t2) in der Placebo- und Verumgruppe

Die Anwendung einer ANOVA für Messwiederholungen zeigte, dass eine eindeutige Veränderung der Werte zu den einzelnen Messzeitpunkten t1 und t2 vorliegt ($F(1,126)=228,24$, $p<,001$). Ein Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe mit einem größeren Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks in der Verumgruppe wurde auf dem 0.1-Niveau nachgewiesen ($p=,084$). Bei der Interaktion zeigte sich keine Signifikanz ($p=0,796$).

Der Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks in der Verumgruppe war nicht signifikant größer als in der Placebogruppe.

3.2.5.2 Veränderung der Herzfrequenz

Die Herzfrequenz (HF) vor Einleitung der Allgemeinanästhesie und vor der Intubation wurde bereits in den Tabellen 18 und 19 sowie den Abbildungen 14 und 15 dargestellt. Abbildung 22 zeigt analog zu Abbildung 21 die Herzfrequenz (HF) der Probanden in der Placebo- und der Verumgruppe zu den beiden Messzeitpunkten t1 (Ausgangswert) und t2 (vor der Intubation).

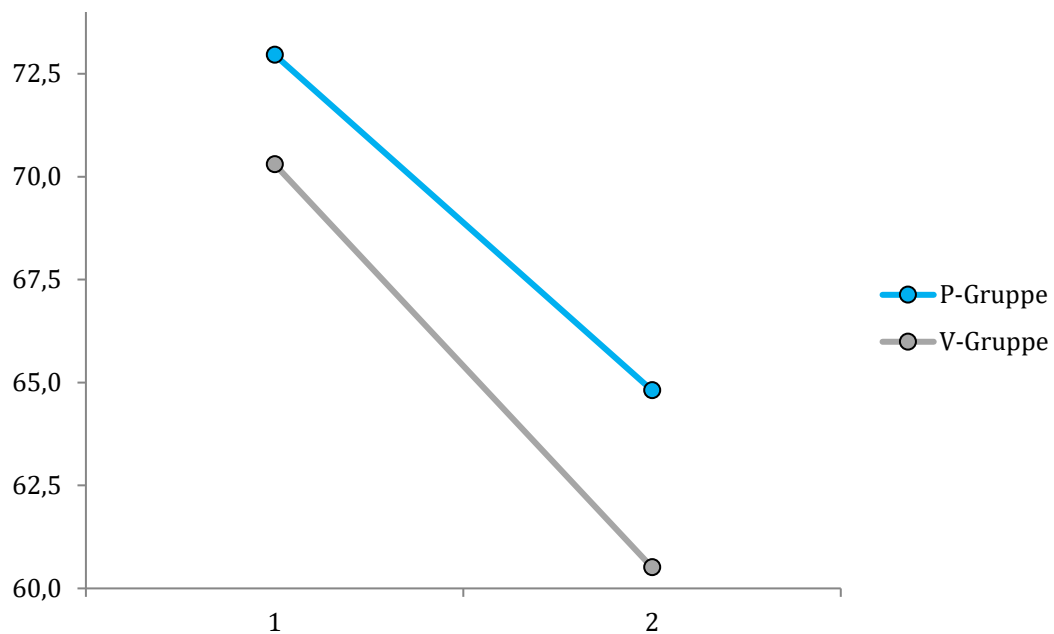


Abbildung 22: Herzfrequenz, Ausgangswert (t1) und Messwert vor der Intubation (t2) in der Placebo- und der Verumgruppe

Es zeigte sich erneut ein Unterschied zwischen den Messzeitpunkten t1 und t2 und ein Gruppenunterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe.

Analog zu 3.2.5.1 wurde wieder eine ANOVA für Messwiederholungen durchgeführt.

Im Box-Test wurde ein p-Wert von 0,390 errechnet. Die Voraussetzung der Gleichheit der Kovarianzmatrizen war somit gegeben.

Die Veränderung über die Zeit ist signifikant ($F(1,126)=139,90$, $p<0,001$).

Der p-Wert des Gruppeneffektes beträgt 0,027. Es wurde ein auf dem 5%-Niveau signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe nachgewiesen. Der p-Wert der Interaktion war mit $p=0,285$ jedoch nicht signifikant.

Der Herzfrequenzabfall in der Verumgruppe war somit nicht signifikant größer als in der Placebogruppe.

3.3 Auswertung der sekundären Zielgrößen

Die sekundären Zielgrößen Bronchospasmus, Laryngospasmus und postoperative Heiserkeit wurden ebenfalls untersucht. Ein Bronchospasmus oder Laryngospasmus während der Ein- oder Ausleitungsphase trat bei keinem der 128 untersuchten Patienten auf. Heiserkeit wurde bei einem Patienten der Placebogruppe am ersten postoperativen Tag klinisch dokumentiert. Tabelle 25 im Anhang zeigt die Verteilung von Bronchospasmus, Laryngospasmus und postoperativer Heiserkeit in den Gruppen.

Für einen statistischen Vergleich ist die Inzidenz zu gering.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss einer Kombination aus Lidocain und Naphazolin auf die Qualität der muskelrelaxansfreien In- und Extubation nach einer Narkoseeinleitung mit Propofol und Remifentanil. Als untersuchte Qualitätskriterien dienten die laryngoskopische Sicht auf die Stimmbandebene und die Stimmbandbewegung während der Intubation, Hustenreiz während der In- und Extubation und das Auftreten von Laryngo- und Bronchospasmen. Des Weiteren wurden Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten nach Gabe der Induktionsdosis Propofol und Remifentanil sowie das Auftreten postoperativer Heiserkeit untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass die topische Applikation von Lidocain in Kombination mit Naphazolin zu einer signifikanten Reduktion des Hustenreizes während der Intubation führt. Durch die Kombination von Lidocain mit dem Vasokonstriktor Naphazolin konnte bei Operationen von maximal einer Stunde Dauer, trotz der im Vergleich zu anderen Studien geringen Dosierung von 20 mg Lidocain, eine signifikante Reduktion des Hustenreizes während der Extubation erreicht werden. Ein Einfluss auf die Laryngoskopiebedingungen und die Stimmbandbewegung während der Intubation konnte nicht nachgewiesen werden. Blutdruck und Herzfrequenz nahmen nach Gabe der Induktionsdosis signifikant zum Ausgangswert ab. Der Abfall war gering und nur bei 5 Patienten interventionsbedürftig. Nur ein Patient der Studienteilnehmer berichtete über postoperative Heiserkeit. Laryngospasmen und Bronchospasmen traten weder in der Verum- noch in der Kontrollgruppe auf.

In den letzten Jahren werden vermehrt Intubationsnarkosen ohne Verwendung von Muskelrelaxantien durchgeführt (Lundström et al 2009). Argumente für diese Vorgehensweise sind der unnötige Gebrauch bei

Operationen, die grundsätzlich ohne Muskelrelaxation durchgeführt werden können, wie z.B. den meisten kurzdauernden HNO-Operationen und die Vermeidung von Nebenwirkungen, die mit der Muskelrelaxation einhergehen. Hierzu zählen allergische Reaktionen, eine erhöhte Inzidenz von *Awareness* und Relaxansüberhänge bei Kurznarkosen, die unter Umständen eine Antagonisierung notwendig machen.

Die Kritiker dieser Vorgehensweise argumentieren mit relevanten Blutdruckabfällen durch höher dosierte Hypnotika und Analgetika, schlechteren Intubationsbedingungen, sowie vermehrten Stimmbandschädigungen (Mencke et al. 2003, Combes et al. 2007, Lundström et al. 2009, Sneyd und O´Sullivan 2010).

Grundsätzlich können bei der Intubation zwei Schritte unterschieden werden. Es erfolgt zunächst die Laryngoskopie und Einstellung der Stimmbandebene, danach folgt die Platzierung des Tubus mit Passage der Stimmbänder und Füllung des Cuffs in der proximalen Trachea. Der erste Schritt wird durch eine Entspannung der Kiefergelenksmuskulatur und die Unterdrückung physiologischer Abwehrreaktionen wie Schlucken und Husten erleichtert. Für den zweiten Schritt müssen der reflektorische Stimmbandverschluss und der durch die Tubuspassage und die Cufffüllung ausgelöste Hustenreiz unterdrückt werden.

Die Qualität der Intubation wird in vielen Arbeiten mit Hilfe des *Copenhagen Consensus Conference Score* beurteilt (Viby-Mogensen et al. 1996), der die nachfolgenden fünf Punkte beinhaltet:

- Leichtigkeit der Intubation,
- Position der Stimmbänder,
- Stimmbandbewegung,
- Extremitätenbewegung und Husten

Bei voller Punktzahl werden die Intubationsbedingungen als exzellent beurteilt. Die semiquantitativen Einteilungskriterien dieses Scores für

Leichtigkeit der Intubation, Stimmbandbewegung und Husten während der Intubation wurden in dieser Arbeit zur besseren Vergleichbarkeit übernommen. Dabei bilden die Leichtigkeit der Intubation und die Position der Stimmbänder den ersten Abschnitt und die Stimmbandbewegung und der Hustenreiz durch die Tubusplatzierung den zweiten Abschnitt der Intubation ab.

Zur Durchführung der muskelrelaxansfreien Intubation wurden in der Literatur unterschiedliche Substanzkombinationen untersucht. Es hat sich gezeigt, dass insbesondere eine Kombination aus Propofol und den schnell wirkenden Opioiden Remifentanil sowie Alfentanil zu guten Intubationsbedingungen führt (Bouvet et al. 2009, Woods und Allam 2004, Erhan et al. 2003, Stevens und Wheatley 1998). Propofol wirkt wie auch die Induktionshypnotika Thiopental und Etomidate auf den GABA_A Rezeptor. Wie der inhibitorisch wirkende Neurotransmitter Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) lösen diese Substanzen eine Hemmung der Signalübertragung durch Öffnung des Chloridionenkanals mit Hyperpolarisation der Zellmembran aus (Sahinovic et al. 2018). Propofol erwies sich in klinischen Studien bezüglich der Intubationsbedingungen dem Thiopental als überlegen. So konnte gezeigt werden, dass es unter Narkoseinduktion mit Propofol im Vergleich zu Thiopental zu einer verbesserten Maskenbeatmung, Entspannung des Kiefers und Öffnung der Stimmlippen kommt (Taha et al. 2005, Erhan et al. 2003, Barker et al. 1992, McKeating et al. 1988). Als mögliche Ursache führen die Autoren eine starke Suppression pharyngealer und laryngealer Reflexe unter Propofol an. Zusätzlich wird eine stärkere Unterdrückung des Muskeltonus angenommen.

Eine über GABA Rezeptoren vermittelte zentrale Tonus-Hemmung des Musculus genioglossus, der wesentlich für das Offenhalten der oberen Atemwege verantwortlich ist, konnte für Propofol nachgewiesen werden (Eastwood et al. 2005).

Der μ -Rezeptor-Agonist Remifentanil als Kombinationspartner hemmt wie alle Opiode die afferenten neuronalen Impulse, die durch die Stimulation der

Trachea und des Larynx während der Intubation ausgelöst werden. Opiode haben einen inhibierenden Effekt auf schmerzleitende C- und A δ -Fasern.

Remifentanil und Propofol in Kombination haben einen synergistischen Effekt bezüglich ihrer reflexdämpfenden und atemdepressiven Wirkung (Servin 2003, Nieuwenhuijs et al. 2003, Milne et al. 2003) und sind deshalb für eine muskelrelaxationsfreie Narkoseinduktion besonders geeignet (Hanci 2012). Studien haben gezeigt, dass relativ hohe Dosierungen von 3-5 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ Remifentanil benötigt werden, um gute Intubationsbedingungen zu erreichen (Demirkaya et al. 2012, Bouvet et al. 2009, Erhan et al. 2003, Hanci 2012, McNeil et al. 2000, Stevens und Wheatley 1998). Trotz guter Intubationsbedingungen ließ sich der intubationsbedingte Hustenreiz jedoch häufig nur unzureichend dämpfen. Zur Unterdrückung des durch den Intubationsreiz ausgelösten Herzfrequenz- und Blutdruckanstiegs ist dagegen eine Remifentanildosierung von 1-2 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ ausreichend (Stevens und Wheatley 1998).

Sowohl Propofol als auch Remifentanil führen zu dosisabhängigen Hypotonien und Bradykardien, die besonders bei älteren Patienten oder Patienten mit kardiovaskulären oder zerebralen Vorerkrankungen problematisch sein können (Phillips et al. 2015, Elliott et al. 2000, Stevens und Wheatley 1998).

In der vorliegenden Arbeit erwies sich nach topischer Applikation von Lidocain/Naphazolin eine Einleitungs-dosis von im Mittel 1,3 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ Remifentanil als ausreichend. Unter dieser niedrigen Dosierung war die hämodynamische Reaktion in Kombination mit Propofol (2,7 mg/kgKG) gering und nur bei 5 Patienten interventionsbedürftig. Die in dieser Arbeit gewählte Induktionsdosis weicht damit von der persönlichen Empfehlung von Woods und Allam (Propofol: 1-2 mg/kgKG ; Remifentanil: 2 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$) in ihrer Übersichtsarbeit zur trachealen Intubation ohne Muskelrelaxation ab (Woods und Allam 2004). Allerdings bezieht sich diese Empfehlung auf die muskelrelaxationsfreie Intubation ohne zusätzlich topisch appliziertes Lokalanästhetikum.

Husten während der Intubation wird als einer der Hauptgründe für die Verschlechterung der Intubationsbedingungen einer muskelrelaxansfreien Intubation genannt (Stevens und Wheatley 1998, Kim et al. 2013).

Auch Mencke und Mitarbeiter konnten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2014 zeigen, dass durch eine Narkoseeinleitung mit Propofol, Remifentanil und Sevofluran vergleichbar gute Laryngoskopiebedingungen und vergleichbar geringe Stimmbandbewegungen wie in der Relaxansgruppe erzielt werden können. Die Intubationsbedingungen fielen jedoch in der relaxansfreien Gruppe durch vermehrtes Auftreten von Hustenreiz durch die Tubusinsertion und Cuffinsufflation insgesamt deutlich schlechter aus (Mencke et al. 2014). Die Beimischung von Sevofluran konnte den Hustenreflex nicht ausreichend unterdrücken.

Das Lokalanästhetikum Lidocain ist ein potenter Suppressor des Hustenreflexes. Erste Studien hierzu existieren bereits seit Ende der fünfziger Jahre (Steinhaus und Howland 1958). Die antitussive Wirkung topischen Lidocains wird bei zahlreichen Verfahren wie z.B. der fiberoptischen Wachintubation (Gerheuser und Gürtler 2011), der Bronchoskopie bei wachen Patienten (Wahidi et al. 2011, Häussinger et al. 2004) oder operativen bzw. diagnostischen Eingriffen wie der Mikrolaryngoskopie (Kocamanoglu et al. 2006, Kocamanoglu et al. 2015, Gaumann et al. 1992) genutzt. Entscheidend für die Suppression des Hustenreflexes ist die laryngeale und tracheale Lidocainapplikation. Der Hustenreflex wird über eine Stimulation oberflächlich lokalisierter Rezeptoren vermittelt, die sich neben der laryngealen Schleimhaut mit großer Dichte auch in der trachealen Mucosa finden. In der Schleimhaut des oberen Respirationstrakts lassen sich drei Haupttypen sensorischer Rezeptoren differenzieren: schnell adaptierende, polymodale Chemo- und Mechanorezeptoren (rapidly adapting receptors) mit dünnen, myelinisierten Nervenfasern ($A\delta$), langsam adaptierende Dehnungsrezeptoren (slowly adapting stretch receptors) mit dickeren, myelinisierten Nervenfasern und polymodale Endigungen aus nicht myelinisierten C-Fasern (Sant'Ambrogio et al. 2001, Hamaya und Dohi 2000). In den oberen

Abschnitten des Respirationstraktes (Larynx, proximale Trachea) überwiegen Mechanorezeptoren, in den unteren Abschnitten finden sich zunehmend chemosensitive Rezeptoren.

Lidocain blockiert die spannungsabhängigen Natriumkanäle dieser Nervenfasern (Zink und Ulrich 2018). Um den Hustenreflex zu unterdrücken, muss die Applikation daher auf Larynx und Trachea erfolgen (Kim et al. 2013).

In dieser Arbeit erfolgte die topische Applikation von Lidocain und Naphazolin unter Sicht auf die geöffneten Stimmbänder und erreichte so sicher die Stimmbandebenen und die proximale Trachealschleimhaut. Der Hustenreiz durch die Intubation nahm signifikant ab. Der zweite Abschnitt der Intubation wurde erleichtert.

Eine weitere Variable für die Wirksamkeit der topischen Lidocainapplikation ist die Länge der Einwirkzeit. Takita und Mitarbeiter empfehlen einen Zeitabstand von mehr als zwei Minuten zwischen der topischen Applikation von Lidocain und der Intubation (Takita et al. 2001). Kim und Mitarbeiter fanden eine signifikante Reduktion des Hustenreizes und akzeptable Intubationsbedingungen schon nach einer Minute (Kim et al. 2013). Für diese Arbeit wurde eine Einwirkzeit von 90 Sekunden gewählt. Die Patienten husteten signifikant seltener bei der Tubusplatzierung und Cuffinsufflation. Möglicherweise kann die Wirksamkeit durch eine längere Einwirkzeit weiter verbessert werden.

Studien belegen die Reduktion des tubusbedingten Hustenreizes durch topisches Lidocain entweder während der Intubation (Kim et al. 2013, Bülow et al. 1996) oder während der Extubation (Yamasaki et al. 2013, Minogue et al. 2004, Soltani und Aghadavoudi 2002, Diachun et al. 2001). Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse wird durch Unterschiede bezüglich des Einleitungsregimes, der Größe des endotrachealen Tubus sowie der Einwirkzeit, der Konzentration und des Volumens des applizierten Lidocains erschwert. Den Studien ist jedoch gemeinsam, dass relativ hohe Dosierungen Lidocain verwendet werden. Sie rangieren zwischen 90 mg bei Soltani und

160 mg bei Bülow et al. und Minogue und Mitarbeitern (Soltani und Aghadavoudi 2002, Bülow et al. 1996, Minogue et al. 2004). Außer bei Minogue und Mitarbeitern ist in allen Arbeiten, die sich mit der Reduktion des Hustenreizes während der Extubation beschäftigen, der Einsatz eines speziellen, sogenannten LITA-Tubus notwendig (Minogue et al. 2004). Dieser verfügt über mehrere Perforationen oberhalb und unterhalb des Cuffs, durch die Larynx und Trachea kurze Zeit vor der Extubation besprüht werden können. Diese Tuben sind teuer und werden in deutschen Krankenhäusern nicht routinemäßig vorgehalten.

In der vorliegenden Arbeit konnte die notwendige Lidocaindosis in einer Kombination mit dem Vasokonstriktor Naphazolin auf 20 mg reduziert werden. Zusätzlich konnte durch einmaliges Besprühen laryngotrachealer Strukturen während der Narkoseeinleitung eine Reduktion des Hustenreizes sowohl während der Intubation als auch circa eine Stunde später während der Extubation erreicht werden. Es wurde nicht untersucht, ob Lidocain in einer Dosierung von 20 mg auch ohne Zusatz des Vasokonstriktors Naphazolin den Hustenreiz nach In- und Extubation wirksam unterdrückt. Eine verlangsamte systemische Resorption durch die α -mimetisch bedingte Vasokonstriktion kann eine stärkere und längere Wirkung des Lidocains jedoch gut erklären.

Auch wenn zu der topischen Applikation einer Kombination aus Lidocain und Naphazolin bisher keine Studien existieren, ist das Prinzip der Wirkverstärkung und Wirkverlängerung eines Lokalanästhetikums durch Zusatz eines Vasokonstriktors bekannt und findet beispielsweise in der Infiltrationsanästhesie der Haut, der Peridural- und der Plexusanästhesie (Niemi und Breivik 2002 und 2003, Brummett und Williams 2011), sowie der Tumescenzanästhesie (Klein 1987) Anwendung. Es ist daher anzunehmen, dass der Zusatz von Naphazolin die Dosis des applizierten Lidocains verstärkt und verlängert. Allerdings konnten Minogue und Mitarbeiter zeigen, dass auch die alleinige Applikation von 160 mg Lidocain (4 ml Lidocain 4% Spray) zur Intubation Husten während der Extubation bei einer Operationsdauer bis zu 2 Stunden reduzieren konnte (Minogue et al. 2004).

Systemische Nebenwirkungen von Lokalanästhetika führen vor allem zu einer Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems und des kardiovaskulären Systems. Zum Auftreten toxischer Effekte kommt es immer dann, wenn die freie Plasmakonzentration eines Lokalanästhetikums einen substanzspezifischen Grenzwert überschreitet (Zink und Graf 2003).

Eine Reihe klinischer Studien hat gezeigt, dass die maximale Plasmakonzentration nach topischer Applikation von bis zu 200 mg Lidocain vergleichsweise gering ist und 3 µg/ml nicht überschreitet (Diachun et al. 2001, Baughman et al. 1992, Viegas und Stoelting 1975, Prengel et al. 1991, Pelton et al. 1970, Jacobsen et al. 1991, Scott et al. 1976, Chu et al. 1975).

Die freie Plasmakonzentration hängt jedoch nicht nur von der applizierten Dosierung des Lokalanästhetikums ab. Sie wird durch eine Vielzahl individueller Faktoren wie Alter, Größe, Gewicht, Vorerkrankungen und Begleitmedikation beeinflusst (Zink und Graf 2007). Im Sinne der Patientensicherheit sollte deshalb immer die geringstmögliche effektive Dosierung gewählt werden.

Als weitere Kriterien für die Qualität der Intubationsbedingungen wurden in der vorliegenden Arbeit die Laryngoskopiebedingungen und die Stimmbandbewegung während der Intubation untersucht. Eine Veränderung der Laryngoskopiebedingungen im Sinne einer verbesserten Einstellbarkeit der Stimmbandebene wurde nach der topischen Applikation von Lidocain/Naphazolin nicht beobachtet und war auch nicht zu erwarten (Stevens und Wheatley 1998, Kim et al. 2013).

Die Bewegung der Stimmbänder auf die Tubuspassage wies ebenfalls, wie auch bei Kim und Mitarbeitern, keinen signifikanten Gruppenunterschied auf (Kim et al. 2013). Es zeigte sich jedoch, dass schlechte Laryngoskopiebedingungen und Stimmbandbewegung während der Intubation bei allen untersuchten Patienten insgesamt sehr selten auftraten. So wiesen 98,4% aller Patienten sehr gute oder gute Laryngoskopiebedingungen auf. 89,1% der Patienten zeigten keine

Stimmbandbewegung durch die Intubation. Ein Stimmbandverschluss trat bei keinem der untersuchten Probanden auf. Dies weist darauf hin, dass die im Vergleich zu anderen Studien relativ gering gewählte Einleitungs-dosis von Remifentanyl bezüglich der Qualitätskriterien Laryngoskopiebedingungen und Stimmbandbewegung während der Intubation ausreicht, um bei der Mehrzahl der Patienten sehr gute Bedingungen zu schaffen. Trotz der geringen Dosierung gab es bei keinem der untersuchten Patienten einen Hinweis auf intraoperative *Awareness*.

Die orotracheale Intubation ist ein starker, auch nozizeptiver Reiz für die oberen Atemwege, der eine sympathikotone Reaktion mit Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz auslöst. Seltener kommt es zu einer vagal vermittelten Hypotonie und Bradykardie. Ein exzessiver Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz kann bei Patienten mit präexistenter koronarer Herzerkrankung zu myokardialen Ischämien und Rhythmusstörungen führen und sollte bei Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen vermieden werden (Roy et al. 1979, Fox et al. 1977).

Ausgelöst wird diese sympathikotone Reaktion insbesondere durch die im Larynx lokalisierten *rapidly adapting* Mechanorezeptoren. Hamaya und Dohi führten eine mechanische Stimulation der Atemwege anästhesierter Patienten an unterschiedlichen Stellen des Respirationstraktes durch (Hamaya und Dohi 2002). Sie konnten zeigen, dass die kardiovaskuläre Reaktion nach Stimulation im Bereich des Larynx am größten ist, gefolgt von trachealer Stimulation. Eine mechanische Reizung des Hauptbronchus führte zur geringsten sympathikotonen Aktivierung (Hamaya und Dohi 2002). Dieses Erkenntnis wird gestützt durch eine Arbeit von Shribman und Mitarbeitern aus dem Jahr 1987, die zeigt, dass eine Laryngoskopie alleine die gleiche kardiovaskuläre Reaktion hervorruft wie eine Laryngoskopie mit nachfolgender orotrachealer Intubation (Shribman et al. 1987). Besonders der erste Schritt der Intubation, das Anheben der Epiglottis durch Zug des Laryngoskops nach vorne und oben scheint für die Auslösung der sympathikotonen Kreislaufreaktion verantwortlich zu sein.

Eine Reihe unterschiedlicher Pharmaka wie β -Blocker, Calciumkanalblocker, α -2-Agonisten und Opiate wurde eingesetzt, um den intubationsbedingten Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz zu unterbinden (Nishikawa und Namiki 1989, Mikawa et al. 1990 und 1996, Fujii et al. 1998, Korpinen et al. 1995, Matot et al. 2000, Menkhaus et al. 1985). Die meisten dieser Substanzen können jedoch zu anhaltenden, therapiebedürftigen Hypotonien führen, da ihre Wirkungszeit deutlich über die Dauer des Intubationsvorgangs hinaus andauert. Das schnell und kurzwirksame Opioid Remifentanyl dämpft die sympathikoadrenerge Reaktion ab einer Bolusgabe von 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht (Stevens und Wheatley 1998, Min et al. 2010). Mit einer „Target Controlled Infusion“ (TCI) wird dieses Ziel ab einer *effect-site* Konzentration von 4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ erreicht. Nach höheren Dosierungen sind Hypotonie und Bradykardie ausgeprägter und halten über den Intubationsvorgang hinaus an (Stevens und Wheatley 1998, Woods und Allam 2004).

Auch systemisch und topisch appliziertes Lidocain wurde zur Unterdrückung der kardiovaskulären Reaktion auf die Intubation untersucht (Hamill et al. 1981, Laurito et al. 1988, Takita et al. 2001). Woods und Allam kommen allerdings in ihrer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2004 zur trachealen Intubation ohne Verwendung von Muskelrelaxantien zu dem Schluss, dass zwar einige Studien belegen, dass Lidocain die Intubationsbedingungen verbessert und den Hustenreiz unterdrücken kann, nicht aber den Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz. Die Unterdrückung des intubationsbedingten Anstiegs von Herzfrequenz und Blutdruck durch die Applikation von Lidocain war nicht Gegenstand dieser Untersuchung. Herzfrequenz und Blutdruck wurden nach Narkoseeinleitung gemessen, um zu ermitteln, ob die im Verhältnis zu vergleichbaren Studien (Alexander et al. 1999, McNeil et al. 2000, Klemola et al. 2000) niedrig gewählte Induktionsdosis von Remifentanyl ausreichte, gute Laryngoskopie- und Intubationsbedingungen zu schaffen, ohne einen relevanten Blutdruck- und Herzfrequenzabfall auszulösen. Die in der vorliegenden Arbeit gewählte Einleitungsdosis von Propofol (2,7 mg/kgKG) und Remifentanyl (1,3 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$) führte bei gesunden Probanden (ASA 1-2) zu einem durchschnittlichen Abfall des mittleren arteriellen

Blutdrucks um 15 mmHg und der Herzfrequenz um 10 Schläge/Minute. Blutdruck- und Herzfrequenzabfall waren in der Placebogruppe nicht signifikant größer als in der Verumgruppe. Bei nur fünf Patienten wurde ein Vasopressor appliziert. Die Dosis liegt bezüglich des Propofols höher und bezüglich des Remifentanils unter der Empfehlung von Woods und Allam 2005 (Propofol 1-2 mg/kgKG und Remifentanil 2 µg/kg). Die hämodynamischen Auswirkungen waren für das ausgewählte Patientengut (ASA 1-2) nicht relevant.

Schlechte Intubationsbedingungen und Husten bei der Tubusplatzierung und Extubation können zu postoperativer Heiserkeit und zu Stimmbandschädigungen führen. Heiserkeit ist das hörbare Merkmal einer Stimmstörung, hervorgerufen durch ein gestörtes Schwingungs- und Schließungsverhalten der Stimmlippen. In einer Arbeit von Lehmann und Mitarbeitern, die im Zeitraum von drei Jahren über 12.000 Patienteninterviews auswerteten, rangierte postoperative Heiserkeit nach Übelkeit, Erbrechen und Halsschmerzen auf Rang drei der unerwünschten Ereignisse (Lehmann et al. 2010).

Die meisten Schäden manifestieren sich im Bereich des Larynx. Stimmbandlähmungen, Hämatome und Granulome der Stimmbänder sind hier die häufigsten Veränderungen (Mencke et al. 2003). Der größte Teil der laryngealen Symptome ist passager und bedarf keiner Therapie. Baillard und Mitarbeiter fanden in ihrer Studie Dysphonie bei 33% der untersuchten Patienten mit einer durchschnittlichen Beschwerdedauer von einem Tag (Baillard et al. 2005). Selten kommt es aber auch zu schwerwiegenden laryngealen oder trachealen Veränderungen, die gehäuft bei erschwerten Intubationen auftreten (Donati und Plaud 2008).

Mencke und Mitarbeiter konnten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2003 zeigen, dass die Qualität der Intubation mit dem Auftreten von Stimmbandschäden korreliert. Diese traten häufiger bei guten als bei exzellenten Intubationsbedingungen auf. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Propofol und Fentanyl. Ein Teil der Studienteilnehmer wurde zusätzlich mit Atracurium

relaxiert. Die Zahl der Patienten, die exzellente Intubationsbedingungen aufwiesen, war in der Relaxansgruppe größer (Mencke et al. 2003). Diese Ergebnisse werden durch Studien von Bouvet und Baillard grundsätzlich bestätigt (Bouvet et al. 2008, Baillard et al. 2005). Die Inzidenz laryngealer Symptome liegt in beiden Studien jedoch mit <2.5% bei Bouvet und <5% bei Baillard deutlich niedriger als in der Arbeit von Mencke (Mencke et al. 2003).

Dieser diagnostizierte Heiserkeit bei 17% der Patienten, die mit und bei 44% der Patienten die ohne Atracurium intubiert worden waren. Bei 42% der Patienten fanden sich pathologische Stimmbandveränderungen. Die hohe Inzidenz der Symptome erklärt sich partiell durch die intensive Diagnostik. Bei Mencke und Mitarbeitern wurden alle Patienten vor und bis zum dritten Tag nach der Narkose systematisch HNO-ärztlich untersucht (Mencke et al. 2003). Bei Bouvet und Baillard wurden nur symptomatische Patienten einer Untersuchung zugeführt (Bouvet et al. 2008, Baillard et al. 2005).

In der bereits zitierten Arbeit von Mencke und Mitarbeitern aus dem Jahr 2014, in der die Intubationsbedingungen nach Propofol, Remifentanil und Sevofluran im Vergleich zu einer Narkoseeinleitung mit Propofol, Remifentanil und Muskelrelaxation mit Rocuronium untersucht wurden, fand sich insgesamt eine deutlich geringere Inzidenz pathologischer Stimmbandveränderungen (12,5%) und postoperativer Heiserkeit (21,5%) (Mencke et al. 2014). Der Gruppenunterschied war nicht signifikant. Obwohl die Intubationsbedingungen nach Muskelrelaxation als besser beurteilt wurden (Subscore: seltener Husten und Extremitätenbewegung nach Tubusplatzierung und Cuffinsufflation) konnte die Inzidenz der Stimmbandschäden nicht reduziert werden. Bei 35% der Patienten wurden zudem die Extubationsbedingungen als schlecht beurteilt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der Verzicht auf Muskelrelaxantien bei der Intubation die Inzidenz und Schwere von Stimmbandschäden nicht beeinflusst. Als Erklärung für die niedrige Inzidenz von Heiserkeit und Stimmbandschädigung in beiden Gruppen führen die Autoren an, dass der Zusatz von Sevofluran zu gleich guten Intubationsbedingungen im Subscore Position der Stimmbänder führte.

Unterschiede bei der Stimmbandbewegung auf den Intubationsreiz, der Operationsdauer und der Hustenreaktion bei Extubation schädigten die Stimmbänder in dieser Arbeit nicht zusätzlich.

Eine Vielzahl weiterer Risikofaktoren, die das Auftreten postoperativer Heiserkeit beeinflussen, ist bekannt. Hierzu zählen das Geschlecht, Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Jaensson et al. 2012) und die Art und Länge des Eingriffs. So kann es lagerungsbedingt durch Beugen des Halses in *beach-chair*-Lage oder Bauchlage zu einem Anstieg des Cuffdrucks kommen und auch bei laparoskopischen Eingriffen führen Kapnoperitoneum und Trendelburg Lagerung zu erhöhten Cuffdrücken (Yildirim et al. 2012). Bei langen Eingriffen kommt es zu zunehmenden mukosalen Schäden durch den Cuff. Die Tubusgröße spielt ebenfalls eine Rolle (Jaensson et al. 2010) und auch Rauchen und gastraler Reflux vergrößern das Risiko für postoperative Heiserkeit. Manöver, die zu einer Bewegung des Tubus in der Trachea führen, sollten vermieden werden.

In der vorliegenden Arbeit klagte nur ein Patient über postoperative Heiserkeit. Die Häufigkeit liegt damit noch unter den Angaben von Bouvet (Bouvet et al. 2008) und Baillard (Baillard et al. 2005). Gründe für das geringe Auftreten von Heiserkeit könnten der Ausschluss von Patienten mit vorhersehbar schwierigen Intubationsbedingungen, eine relativ kurze Dauer der durchgeführten Eingriffe, konsequente Kontrolle des Cuffdrucks und stabile Lagerung des Kopfes in einer Kopfschale sein.

Bei keinem der untersuchten Patienten wurde in der perioperativen Phase ein Laryngospasmus oder Bronchospasmus dokumentiert. Der Laryngospasmus wird als Okklusion der Glottis durch die laryngeale Muskulatur definiert. In der Folge kann es zu Hypoxämien, Bradykardien, postobstruktiven Lungenödemen und Aspirationen kommen (Gavel und Walker 2014).

Die perioperative Inzidenz wird mit unter einem Prozent angegeben (Olssen und Hallen 1984). Das Risiko steigt jedoch in Abhängigkeit von Anästhesieverfahren, Patientenalter, Komorbidität und Art des Eingriffs. In der

Literatur wird die Inzidenz bei Tonsillektomien und Adenotomien mit bis zu 20% angegeben (Gavel und Walker 2014). Hier zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Mehrere Faktoren könnten diesbezüglich eine Rolle spielen.

In der vorliegenden Studie wurden nur erwachsene Patienten untersucht. Kinder haben ein deutlich höheres Risiko, besonders wenn sie perioperativ einen Infekt der oberen Atemwege durchgemacht haben. Die hiermit assoziierte Hyperreagibilität des Bronchialsystems kann bis zu vier Wochen anhalten (Gavel und Walker 2014).

Des Weiteren wurde bei allen Patienten eine Totale Intravenöse Anästhesie durchgeführt. Unter Propofol kommt es seltener zu perioperativen Laryngospasmen als bei Verwendung volativer Anästhetika. Isofluran, Enfluran, Halothan und Sevofluran werden in absteigender Reihenfolge genannt (D`souza und Garg 2008).

Die in der vorliegenden Studie gewählte Dosis von Propofol und Remifentanyl hat vermutlich laryngeale Reflexe ausreichend gedämpft, um das Auslösen eines Laryngospasmus zu verhindern.

Eine häufige Ursache für das Auftreten eines Laryngospasmus während einer Anästhesie ist die mechanische Irritation der oberen Atemwege bei zu flacher Narkose. Es könnte deshalb auch eine Rolle spielen, dass alle Patienten nach pharyngealem Absaugen unter Sicht durch den Operateur ohne endobronchiales Absaugen extubiert wurden.

Zusätzlich reduziert neben der systemischen auch die topische Applikation von Lidocain das Risiko perioperativer Laryngospasmen (Staffel et al. 1991, Koc et al. 1998, Erb et al. 2013). Diese Ergebnisse werden durch zwei Meta-Analysen von Studien an pädiatrischen Patienten bestätigt (Mihara et al. 2014, Qi et al. 2016). Die topische Anwendung von Lidocain beim Kind wird allerdings kontrovers diskutiert. Im Gegensatz zu Studien von Abouleish (Abouleish et al.1999), Mihara (Mihara et al. 2014) und Li (Li et al. 2016), beschreiben Hamilton und Mitarbeiter in ihrer Studie, in der 1000 pädiatrische

Anästhesien untersucht wurden, ein gehäuftes Auftreten von Desaturationen, definiert als Abfall der Sauerstoffsättigung unter 95%, bei Patienten, die topisches Lidocain erhalten hatten (Hamilton et al. 2012). Eine Tendenz zu gehäufterem Auftreten von Husten und Laryngospasmus wurde erwähnt, auch wenn diese nicht signifikant war (Hamilton et al. 2012).

Li und Mitarbeiter kritisieren an dieser Studie, dass keine Angaben zu Medikamentendosierung und zeitlicher Abfolge der Narkoseeinleitung gemacht wurde (Li et al. 2012). Es wurden unterschiedliche Eingriffe untersucht und Angaben über eine mögliche Häufung bei Operationen im Bereich des Pharynx und Larynx sowie über die Dauer der Eingriffe fehlen.

Es ist also nicht auszuschließen, dass bei dem gehäuften Auftreten perioperativer respiratorischer Komplikationen in der von Hamilton und Mitarbeitern durchgeführten Studie auch andere Faktoren eine Rolle spielen (Li et al. 2012).

4.2 Diskussion der Methodik

Es handelt sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine monozentrische, prospektive, doppelblinde, randomisierte klinische Studie.

Im Vergleich zu multizentrischen Studien ist die Patientenzahl eher gering und die Homogenität der Probanden- und Untersuchergruppe größer. Mögliche systematische Fehler könnten so eher zum Tragen kommen.

Patienten mit schlechten Intubationsbedingungen (Cormack Lehane Grad III und IV), bei denen die topische Applikation von Lidocain/Naphazolin auf Stimmbänder und subglottischen Raum nicht möglich ist, wurden von der Studie ausgeschlossen. Das Verfahren ist für diese Patienten nicht geeignet.

Die Kriterien zur Beurteilung der Laryngoskopie- und Intubationsqualität sind uneinheitlich und erschweren so die Vergleichbarkeit vieler Studien (Mencke et al. 2014, Kim et al. 2013, Mencke et al. 2003, Stevens und Wheatley 1998). In der vorliegenden Untersuchung wurden etablierte semiquantitative Subscores übernommen. So ist eine Vergleichbarkeit dieser Teilaspekte, wie z.B. die Ausprägung des Hustenreizes durch die Tubusplatzierung während der In- und Extubation und die Stimmbandbewegung zum Zeitpunkt der Intubation, mit anderen Veröffentlichungen möglich. Der *Copenhagen-Score*, der von einigen Autoren als Beurteilungskriterium genutzt wurde, ist zum Teil unscharf (Mencke et al. 2003 und 2014). Ob die konsequente Anwendung dieses *Scores* einen höheren Aussagewert erbracht hätte, kann nicht beantwortet werden.

Die Anzahl der Patienten, die am ersten postoperativen Tag Heiserkeit angaben, war in der vorliegenden Studie im Vergleich zur Literatur gering. Die Befragung wurde durch einen Anästhesisten durchgeführt. Auf eine systematische fiberoptische oder stroboskopische Untersuchung durch einen Hals-Nasen-Ohren-Arzt wurde verzichtet.

Es wurden Eingriffe mit einer Operationsdauer von bis zu einer Stunde untersucht. Ein anhaltender, antitussiver Effekt während der Extubation konnte zum Ende der Operation nachgewiesen werden. Die exakte Dauer der Wirkung der topischen Applikation von Lidocain/Naphazolin in der gewählten Dosierung ist jedoch nicht bekannt.

Dies wäre eine interessante Fragestellung im Hinblick auf eine Anwendung auch bei längeren Eingriffen.

4.3 Diskussion der klinischen Relevanz

Bei einer stetig wachsenden Zahl von Patienten werden kleine und mittelgroße operative Eingriffe ambulant oder kurzstationär durchgeführt. Dies entspricht dem Wunsch vieler Patienten nach einer schnellen Rückkehr in das häusliche Umfeld und die berufliche Tätigkeit und senkt die stationären Behandlungskosten. Auswertungen des Bundesamtes für Statistik zeigen, dass sich die Zahl ambulant durchgeführter Operationen in deutschen Krankenhäusern von 575.613 im Jahr 2002 auf 1.978.783 Fälle im Jahr 2014 mehr als verdreifacht hat. Grundvoraussetzungen für ambulante Operationen sind eine geringe Invasivität des Eingriffs, ein optimales perioperatives Management und optimiertes Anästhesiekonzept (Löser et al. 2014).

Bei Eingriffen, die eine orotracheale Intubation erfordern, wird in der Regel ein Muskelrelaxans appliziert, um optimale Laryngoskopiebedingungen zu schaffen und intubationsbedingte Stimmbandschäden zu reduzieren. Dabei bietet der Verzicht auf ein Muskelrelaxans einige Vorteile. Kosten und Nebenwirkungen sowie residuale muskuläre Blockaden können vermieden werden. Die Relaxometrie und der Einsatz von Antagonisten, die entweder wie Neostigmin zusätzliche Nebenwirkungen induzieren oder im Fall von Sugammadex sehr teuer sind, wäre verzichtbar. So ist es nicht überraschend, dass die Zahl relaxansfreier Anästhesien im klinischen Alltag zugenommen hat (Lundström et al. 2009). In Deutschland wurden bereits im Jahr 2005 20% der elektiven trachealen Intubationen ohne neuromuskuläre Blockade durchgeführt (Fink et al. 2006).

Für die Intubation ohne Muskelrelaxans hat sich auf Grund ähnlicher Pharmakokinetik und -dynamik sowie der reflexdämpfenden Eigenschaften die Kombination von Propofol und Remifentanil etabliert (Woods und Allam 2004, Hanci 2012). Um den durch die Tubusplatzierung ausgelösten Hustenreiz zu unterdrücken, sind allerdings hohe, hämodynamisch relevante Dosierungen dieser Medikamente notwendig. Eine Unterdrückung des

Hustenreizes ist aber notwendig, um gute Intubationsbedingungen sicherzustellen und Stimmbandschädigungen zu reduzieren.

Die topische Applikation von Lidocain auf Stimmbandebene und obere Trachealschleimhaut vor der Intubation bewirkt eine Verminderung des tubusinduzierten Hustenreizes. Dadurch kann eine geringere Induktionsdosis von Remifentanyl gewählt werden. Therapiebedürftige Hypotensionen treten nur noch selten auf. Durch die Kombination mit dem Vasokonstriktor Naphazolin kann die Dosis des Lidocains reduziert und die Wirkung verlängert werden. Die einmalige Applikation unterdrückt bei Eingriffen von bis zu einer Stunde den Hustenreiz sowohl zum Intubations- als auch zum Extubationszeitpunkt. Dies steigert den klinischen Nutzen und die Praktikabilität des Verfahrens.

Verzichtet man bei der Intubation auf Muskelrelaxantien, dürfen Stimmbandschäden nicht zunehmen. Diese sind multifaktoriell bedingt und manifestieren sich klinisch-symptomatisch als Heiserkeit. Erschwerte Laryngoskopiebedingungen und Husten während der Intubation werden als Ursachen benannt. Patienten mit erschwerten Laryngoskopiebedingungen (Cormack Lehane Grad III-IV) sind von dem vorgestellten Verfahren ausgeschlossen, da die topische Applikation des Lokalanästhetikums auf Stimmbandebene und obere Trachealschleimhaut nicht möglich ist. Der Hustenreiz während der In- und Extubation wird sowohl durch die Lokalanästhetikaapplikation als auch durch das gewählte Anästhesieverfahren (TIVA mit Propofol und Remifentanyl) unterdrückt. Diese Faktoren tragen vermutlich dazu bei, dass nur ein Patient am ersten postoperativen Tag heiser war.

Die relaxansfreie Narkoseeinleitung mit topischer Applikation von Lidocain/Naphazolin stellt somit für kurze und mittellange Eingriffe eine einfache, sichere und kostengünstige Alternative zur Narkoseinduktion mit einem Muskelrelaxans dar. Ein direkter Vergleich der Qualität beider Verfahren könnte Ziel weiterer Untersuchungen sein.

5 Zusammenfassung

Die orotracheale Intubation ist ein starker Stimulus für die Strukturen der oberen Atemwege und führt zu Hustenreiz und sympathikotoner Kreislaufreaktion. Es wird deshalb in der Regel zur Narkoseeinleitung ein Muskelrelaxans verabreicht, um die Intubationsbedingungen zu verbessern. Die Gabe von Muskelrelaxantien hat jedoch eine Reihe unerwünschter Effekte. Besonders bei kurzen operativen Eingriffen stellt die residuale muskuläre Blockade ein häufiges Problem von klinischer Relevanz dar.

Im klinischen Alltag kann eine muskelrelaxansfreie Narkoseinduktion deshalb in bestimmten Situationen vorteilhaft sein. Ziel ist es jedoch, vergleichbar gute Intubationsbedingungen zu erreichen.

Die Kombination des Hypnotikums Propofol mit dem schnell und kurz wirksamen Opioid Remifentanyl führt in der verwendeten Dosierung zu guten Laryngoskopiebedingungen und klinisch nicht relevanten Kreislaufveränderungen. Das topisch applizierte Lokalanästhetikum Lidocain reduziert den tubusinduzierten Hustenreflex und verbessert auf diesem Weg die Intubations- und Extubationsbedingungen. Intubationsbedingte Komplikationen wie Heiserkeit, Broncho- oder Laryngospasmus traten nicht nennenswert auf.

In Kombination mit dem Vasokonstriktor Naphazolin konnte eine im Vergleich zu anderen Studien deutlich geringere Lidocaindosierung gewählt werden. Bei Operationen mit einer maximalen Operationszeit von einer Stunde wurde der Hustenreiz sowohl während der Intubation als auch während der Extubation reduziert.

Entscheidend für die korrekte Durchführung ist das Einhalten einer Einwirkzeit von mindestens 90 Sekunden und das Besprühen sowohl der Stimmbandebene als auch des subglottischen Bereichs.

Das Verfahren bietet somit eine einfache und praktikable Alternative zur konventionellen orotrachealen Intubation mit klinischem Nutzen und einer Vielzahl von Anwendungsgebieten.

Conclusion

Orotracheal intubation represents a significant stimulus for the structures of the upper airway system leading to cough and a sympathetic reflex response resulting in tachycardia and hypertension.

Induction of general anaesthesia therefore normally includes the use of neuromuscular blocking agents to improve intubating conditions. Muscle relaxants are associated with a number of undesirable side effects. Postoperative residual neuromuscular block is a common problem with a high incidence after short term anaesthesia. In clinical routine the avoidance of neuromuscular drugs hence may be useful in special situations. Nevertheless achieving comparable intubating conditions is a matter of great importance.

The local anaesthetic lidocaine is able to reduce the cough reflex associated with oro-tracheal intubation leading to improved intubating conditions. The risk of laryngeal damage and other complications can thus be reduced. The present study shows that topical application of lidocaine combined with naphazoline before intubation reduces tube-induced cough.

The additional administration of the vasoconstrictor naphazoline prolongs the effect of lidocaine. Thus, topical application of lidocaine/naphazoline once before oro-tracheal intubation improves intubating conditions and at the same time attenuates tube-induced coughing during emergence from general anaesthesia in operations lasting less than one hour.

We assume, that the combination of lidocaine with naphazoline facilitates the significant reduction of lidocaine dose in comparison to other studies.

A precise administration is essential for this method to succeed. This means application of topical lidocaine/naphazoline to the vocal cords and the subglottic area and a contact time of at least 90 seconds before oro-tracheal intubation are important.

In conclusion, this method offers a simple and practicable alternative to muscle relaxants for conventional orotracheal intubation with a wide range of clinical applications.

6 Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
ANOVA	analysis of variance
ASA	American Society of Anesthesiology
AVB	Anästhesiologische Verlaufsbeobachtung
AWR	Aufwachraum
BMI	Body-Mass-Index
CO ₂	Kohlendioxid
G	Gramm
GABA	gamma-Aminobutyric acid
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HF	Herzfrequenz
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
mg	Milligramm
MK	Muschelkappung
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
OP	Operation
RAR	rapidly adapting receptors
SAR	slowly adapting stretch receptors
SD	Standardabweichung
SRP	Septorhinoplastik
TCI	Target Controlled Infusion
TE	Tonsillektomie
TIVA	Totale Intravenöse Anästhesie
TOF	train of four

7 Literaturverzeichnis

Abouleish A, Berman J, Nguyen NC, Woodson L, Mayhew J (1999) Topical lidocaine as adjunct to intubation without muscle relaxant in pediatric patients. *Anesth Analg.* 89:1328.

Alcock R, Peachey T, Lynch M, McEwan T (1993) Comparison of Alfentanil with suxamethonium in facilitating nasotracheal intubation in day-case anaesthesia. *Br J Anaesth.* 70:34-37.

Alexander R, Olufolabi AJ, Booth J, El-Moalem HE, Glass PS (1999) Dosing study of remifentanil and propofol for tracheal intubation without the use of muscle relaxants. *Anaesthesia.* 54:1037-1040.

Asai T, Isono S (2014) Residual neuromuscular Blockade after Anesthesia: a Possible Cause of Postoperative Aspiration-induced Pneumonia. *Anesthesiology.* 120:260-262.

Baillard C, Adnet F, Boron SW, Racine SX, Ait Kaci F, Fournier JL, Larmignat P, Cupa M, Samama CM (2005) Tracheal intubation in routine practice with and without muscular relaxation: an observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 22:672-677.

Barker P, Langton JA, Wilson IG, Smith G (1992) Movements of the vocal cords on induction of anaesthesia with thiopentone or propofol. *Br J Anaesth.* 69:23-25.

Baughman VL, Laurito CE, Polek WV (1992) Lidocaine blood levels following aerosolization and intravenous administration. *J Clin Anesth.* 4:325-327.

Berg H, Viby-Mortensen JR, Mortensen CR, Engbraek J, Skovgaard LT, Krintel JJ (1997) Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand.* 41:1095-1103.

Bousselmi R, Lebbi MA, Bargaoui A, Ben Romdhane M, Messaoudi A, Ben Gabsia A, Ferjani M (2014) La lidocaine reduit les effets indesirables de l'intubation tracheale quand elle est installee sur la glotte et non pas quand elle est utilisee pour gonfler le ballonnet de la sonde: Etude randomisee, controllee, en double aveugle. *La tunisie Medicale.* 92:29-33.

Bouvet L, Stoian A, Jaquot-Laperriere S, Allaouchiche B, Chassard D, Bosselli E (2008) Laryngeal injuries and intubation conditions with or without muscular relaxation: an equivalence study. *Can J Anesth.* 55:674-684.

Bouvet L, Stoian A, Rimmelé T, Allaouchiche T, Chassard D, Boselli E (2009) Optimal remifentanil dosage for providing excellent intubation conditions when co-administered with a single standard dose of propofol. *Anaesthesia.* 64:719-726.

Bülow K, Nielsen TG, Lund J (1996) The effect of topical lignocaine on intubating conditions after propofol-alfentanil induction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 40:752-756.

Brummett CM, Williams BA (2011) Additives to local anesthetics for peripheral nerve blockade. *Int Anesthesiol Clin.* 49:104-106.

Canning BJ (2007) Encoding the cough reflex. *Pulm Pharmacol Ther.* 20:396-401.

Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, McGarvey L (2014) Anatomy and neurophysiology of the cough. Chest guideline and expert panel report. *Chest.* 146:1633-1648.

Chu S, Rah K, Brannan M, Cohen J (1975) Plasma concentration of lidocaine after endotracheal spray. *Anesth Analg.* 54:438-441.

Coghlan SFE, McDonald PF, Csepregi G (1993) Use of Alfentanil with Propofol for nasotracheal intubation without neuromuscular Block. *British J of Anaesth.* 70:89-91.

Combes X, Andriamifidy L, Dufresne E, Suen P, Sauvat S, Scherrer E, Feiss P, Marty J, Duvaldestin P (2007) Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxants: impact on postoperative upper airway discomfort. *Br J Anaesth.* 99:276-281.

Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J (2009) The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia.* 64:10-21.

D´Aragon F, Beaudet N, Gagnon V, Martin R, Sansoucy Y (2013) The effect of lidocaine spray and intracuff alkaliized lidocaine on the occurrence of cough at extubation: a double-blind randomized controlled trial. *Can J Anesth.* 60, 370-376.

Demirkaya M, Kelsaka E, Sarihasan B, Bek Y, Üstün E (2012) The optimal dose of remifentanil for acceptable intubating conditions during propofol induction without neuromuscular blockade. *J Clin Anesth.* 24:392-397.

DGAI (2002) Verwendung von Succinylcholin. Aktualisierte Stellungnahme der DGAI. *Anästh Intensivmed.* 43:831.

Diachun CAB, Tunink BP, Brock-Utne JG (2001) Suppression of cough during emergence from general anesthesia: laryngotracheal lidocaine through a modified endotracheal tube. *J Clin Anesth.* 13:447-457.

Donati F, Plaud B (2008) Tracheal intubation: optimal conditions, vocal cord damage, and allergy. *Can J Anesth.* 55:663-669.

D´souza N, Garg R (2008) Perioperative Laryngospasm- Review of literature. *The Internet J Anesthesiol.* 20:12-18.

Eastwood PR, Platt PR, Shepard K, Maddison K, Hillman DR (2005) Collapsibility of the upper airway at different concentrations of propofol anesthesia. *Anesthesiology.* 103:470-477.

Elliott P, O`Hare R, Bill KM, Phillips AS, Gibson FM, Mirakhur RK (2000) Severe cardiovascular depression with remifentanil. *Anesth Analg.* 91:58-61.

Erb TO, von Ungern-Sternberg BS, Keller K, Frei FJ (2013) The effect of intravenous lidocaine on laryngeal and respiratory reflex responses in anaesthetized children. *Anaesthesia.* 68:13-20.

Erhan E, Ugur G, Gunusen I, Alper I, Ozyar B (2003) Propofol- not Thiopental or etomidate- with remifentanil provides adequate intubating conditions in the absence of neuromuscular blockade. *Can J Anesth.* 55:108-115.

Erhan E, Ugur G, Alper I, Gunusen I, Ozyar B (2003) Tracheal intubation without muscle relaxants: remifentanil or alfentanil in combination with propofol. *Eur J Anaesthesiol.* 20:37-43.

Fink H, Geldner G, Fuchs-Buder T, Hofmockel R, Ulm K, Wallek B, Blobner M (2006) Muskelrelaxanzien in Deutschland 2005. Ein Vergleich zwischen den Angewohnheiten in Krankenhäusern und Praxen. *Der Anaesthesist.* 55:668-678.

Fox EJ, Sklar GS, Hill CH, Villanueva R, King BD (1977) Complications related to the pressor response to endotracheal intubation. *Anesthesiology.* 47:524-525.

Fujii Y, Saitoh Y, Takahashi S, Toyooka H (1998) Diltiazem-lidocaine combination for the attenuation of cardiovascular responses to tracheal intubation in hypertensive patients. *Can J Anaesth* 45:933-937.

Gaumann DM, Tassonyi E, Fathi F, Griessen M (1992) Effects of topical laryngeal lignocaine on sympathetic response to rigid panendoscopy under general anesthesia. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 54:49-53.

Gavel G, Walker RWM (2014) Laryngospasm in anaesthesia. *Continuing Education in Anaesth Crit Care Pain.*14:47-51.

Gerheuser F, Gürtler K (2011) Fiberoptische Wachintubation. *Der Anaesthesist.* 60:1157-1178.

Gonzalez RM, Bjerke RJ, Drobycki T, Stapelfeld WH, Green JM, Janowitz MJ, Clark M (1994) Prevention of endotracheal tube-induced coughing during emergence from general anesthesia. *Anesth Analg.* 79:792-795.

Griffith HR, Johnson GE (1942) The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology.* 3:418-420.

Hamaya Y, Dohi S (2000) Differences in cardiovascular response to airway stimulation at different sites and blockade of the responses by lidocaine. *Anesthesiology.* 93:95-103.

Hamill J, Bedford RF, Weaver DC, Colohan AR (1981) Lidocaine before endotracheal intubation: intravenous or laryngotracheal? *Anesthesiology* 55:578-580.

Hamilton ND, Hegarty M, Calder A, Erb TO, von Ungern-Sternberg BS (2012) Does topical lidocaine before tracheal intubation attenuate airway responses in children? An observational audit. *Paediatr Anaesth.* 22:345-350.

Hanci V (2012) Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: comparison of remifentanyl and alfentanil. *Anesth Pain Med.* 1:210-211.

Häussinger K, Ballin A, Becker HD, Bölskei P, Dierkesmann R, Dittrich I, Frank W, Freitag L, Gottschall R, Guschall WR, Hartmann W, Hauck R, Herth F, Kirsten D, Kohlhäufel M, Kreuzer A, Loddenkemper R, Macha N, Markus A, Stanzel F, Steffen H, Wagner M (2004) Empfehlungen zur Sicherung der Qualität in der Bronchoskopie. *Pneumologie.*58:344-356.

Jacobsen CJ, Ahlburg P, Holdgard HO, Olsen KH, Thomsen A (1991) Comparison of intravenous and topical lidocaine as a suppressant of coughing after bronchoscopy during general anesthesia. *Anaesthesiol Scand.* 35:238-241.

Jaensson M, Olowsson LL, Nilsson U (2010) Endotracheal tube size and sore throat following surgery: a randomized-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 54:147-153.

Jaensson M, Gupta A, Nilsson UG (2012) Gender differences in risk factors for airway symptoms following tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand.*

56:1306-1313.

Karila C, Brunet-Langot F, Labbez F, Jacqmarcq O, Ponvert C, Paupe J, Scheinmann P, de Blic J (2005) Anaphylaxis during anesthesia: results of a 12-year survey at a French pediatric center. *Allergy*. 60:828-834.

Kim JS, Kim DH, Joe HB, Oh CK, Kim JY (2013) Effect of tracheal lidocaine on intubating conditions during propofol-remifentanyl target-controlled infusion without neuromuscular blockade in day-case anesthesia. *Korean J Anesthesiol*. 65(5):425-430.

Klein JA (1987) The tumescent technique for liposuction surgery. *Am J Cosmet Surg*. 4:263-267.

Klemola UM, Mennander S, Saarnivaara L (2000) Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: remifentanyl or alfentanil in combination with propofol. *Acta Anaesthesiol Scand*. 44:465-469.

Koc C, Kocaman F, Aygenc E (1998) The use of preoperative lidocaine to prevent stridor and laryngospasm after tonsillectomy and Adenoidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 118:880-882.

Kocamanoglu IS, Sener EB, Ustun E, Tur A (2006) Effects of Lidocaine and Prednisolone on Endoscopic Rigid Laryngoscopy. *Laryngoscope*. 116:23-27.

Kocamanoglu IS, Kurnaz SC, Tur A (2015) Effects of lignocaine on pressor response to laryngoscopy and endotracheal intubation during general anaesthesia in rigid suspension laryngoscopy. *J Laryngol Otol.* 129:79-85.

Korpinen R, Saarnivaara L, Siren K, Sarna S (1995) Modification of the haemodynamic responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation with alfentanil, esmolol and their combination. *Can J Anaesth.* 42:298-304.

Latorre F, Stanek a, Gervais HW, Kleemann PP (1996) Intubationsbedingungen nach Rocuronium und Succinylcholin. *AINS.* 31:470-473.

Laurito CE, Baughmann VL, Becker GL, Polek WV, Riegler FX, VadeBoncouer TR (1988) Effects of aerolized and/or intravenous lidocaine on hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation in outpatients. *67:39-92.*

Lee DH, Park SJ (2011) Effects of 10% lidocaine spray on arterial pressure increase due to suspension laryngoscopy and cough during extubation. *Korean J Anesthesiol.* 60:422-427.

Lehmann M, Monte K, Barach P, Kindler CH (2010) Postoperative patient complaints: a prospective interview study of 12,276 patients. *J Clin Anesth.* 22:13-21.

Li LW, He L, Ai Y, Chu Q, Zhang W (2016) Site-directed topical lidocaine spray attenuates perioperative respiratory adverse events in children undergoing

elective surgery. *J Surg Res.* 203:206-210.

Li RP, Xue FS, Cheng Y, Liao X (2012) Does topical lidocaine before tracheal intubation attenuate airway responses in children? *Paediatr Anaesth.* 22:607-608.

Löser S, Herminghaus A, Hüppe T, Wilhelm W (2014) Allgemeinanästhesie bei ambulanten Operationen. *Anaesthesist.* 63:865-874.

Lundström LH, Möller AM, Rosenstock C, Astrup G, Gätke MR, Wetterslev J (2009) Avoidance of neuromuscular blocking agents may increase the risk of difficult tracheal intubation: a cohort study of 103 812 consecutive adult patients recorded in the Danish Anaesthesia Database. *Br J Anaesth.* 103:283-290.

Lundström LH, Duez CH, Norskov AK, Rosenstock CH, Thomsen JL, Möller AM, Strande S, Wetterslev J (2018) Effects of avoidance or use of neuromuscular blocking agents on outcomes in tracheal intubation: a Cochrane systematic review. *Br J Anaesth* 120:1381-1393.

Matot I, Sichel JY, Yofe V, Gozal Y (2000) The effect of clonidine premedication on hemodynamic responses to microlaryngoscopy. *Anesth Analg.* 91:828-833.

Mazzone SB (2005) An overview of the sensory receptors regulating cough. *Cough.* 1:1-9.

Mc Keating K, Bali IM, Dundee JW (1988) The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. *Anaesthesia*. 43:638-640.

McNeil IA, Culbert B, Russell I (2000) Comparison of intubation conditions following propofol and succinylcholine with propofol and remifentanil 2 micrograms kg⁻¹ or 4 micrograms kg⁻¹. *Br J Anaesth*. 85:623-625.

Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, Fuchs-Binder T (2003) Laryngeal Morbidity and Quality of Tracheal Intubation. *Anesthesiology*. 98:1049-1056.

Mencke T, Jacobs RM, Machmueller S, Sauer M, Heidecke C, Kallert A, Pau HW, Noeldge-Schomburg G, Ovari A (2014) Intubating conditions and side effects of propofol, remifentanil and sevoflurane compared with propofol, remifentanil and rocuronium: a randomised, prospective, clinical trial. *BMC Anesthesiol*. 14:39.

Menkhaus PG, Reves JG, Kissin I, Alvis JM, Govier AV, Samuelson PN, Lell Wa, Henling CE, Bradley E (1985) Cardiovascular effects of esmolol in anesthetized humans. *Anesth Analg*. 64:327-334.

Mertes PM, Laxenaire MC (2002) Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 19:240-262.

Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E and the Groupe d'Études des Reactions Anaphylactoides Peranesthésiques (2011) Anaphylaxis during

anesthesia in France: An 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol.* 128:366-373.

Mikawa K, Obara H, Kusunoki M (1990) Effect of nicardipine on the cardiovascular response to tracheal intubation. *Br J Anaest.* 64:240-242.

Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Obara H (1996) Attenuation of cardiovascular responses to tracheal extubation: verapamil versus diltiazem. *Anesth Analg.* 82:1205-1210.

Mihara T, Uchimoto K, Morita S, Goto T (2014) The efficacy of lidocaine to prevent laryngospasm in children: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 69:1388-1396.

Milne SE, Kenny GN, Schraag S (2003) Propofol sparing effect of remifentanil using closed-loop anaesthesia (dagger). *Br J Anaesth.* 90:623-629.

Min JH, Chai HS, Kim YH, Chae YK, Choi SS, Lee A, Choi YS (2010) Attenuation of hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation during rapid sequence induction: remifentanil vs. Lidocaine with esmolol. *Minerva Anesthesiol.* 76:188-192.

Minogue SC, Ralph J, Lampa MJ (2004) Laryngotracheal topicalization with lidocaine before intubation decreases the incidence of coughing on emergence from general anesthesia. *Anesth Analg.* 99:1253-1257.

Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shear T, Vender JS, Gray J, Landry E (2013) Postoperative residual neuromuscular blockade is associated with impaired clinical recovery. *Anesth Analg.* 117:133-141.

Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS (2008) Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg.* 117:130-137.

Naguib M, Kopman AF, Ensor JE (2007) Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 98:302-316.

Niemi G, Breivik H (2002) Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small –dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized, double-blinded crossover study with and without epinephrine. *Anesth Analg.* 94:1598-1605.

Niemi G, Breivik H (2003) the minimally effective concentration of adrenaline in a low-concentration thoracic epidural analgesic infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 47:439-450.

Nieuwenhuijs DJ, Olofsen E, Romberg RR, Sarton E, Ward D, Engbers F, Vuyk J, Mooren R, Teppema LJ, Dahan A (2003) Response surface modeling of remifentanyl-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. *Anesthesiology.* 98:312-322.

Nishikawa T, Namiki A (1989) Attenuation of the pressor response to laryngoscopy and tracheal intubation with intravenous verapamil. *Acta Anaesthesiol Scand.* 33:232-235.

Olsson GL, Hallen B (1984) Laryngospasm during anaesthesia. A computer-aided incidence study in 136,929 patients. *Acta Anaesthesiol Scand.*28:567-75.

Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, Mackay JH, Nimmo AF, O'Connor K, O'Sullivan EP, Paul RG, Palmer JHMG, Plaat F, Radcliffe JJ, Sury MRJ, Torevell HE, Wang M, Hainsworth J, Cook TM (2014) 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth.*113:549-559.

Pelton D, Daily M, Cooper P, Conn A (1970) Plasma lidocaine concentration following topical aerosol application to the trachea and bronchi. *Can Anaesth Soc.* 17:250-255.

Peroni DG, Sansotta N, Bernardi R, Crisafulla G, Franceschini F, Caffarelli C, Boner AL (2011) Muscle relaxants allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 24:35-46.

Phillips AT, Deiner S, Mo Lin H, Andreopoulos E, Silverstein J, Levin MA (2015) Propofol use in the elderly population: prevalence of overdose and association with 30-day mortality. *Clin Ther.* 37:2676-2685.

Polverino M, Polverino F, Fasolino M, Andò, Alfieri A, De Blasio F (2012) Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. *Multidiscip Respir Med.* 7:5.

Prengel AW, Lindner KH, Hahnel J, Ahnefeld FW (1991) Endotracheal and endobronchial lidocaine administration: effects on plasma lidocaine concentration and blood gases. *Crit Care Med.* 19: 911-915.

Qi X, Lai Z, Li S, Liu X, Wang Z, Tan W (2016) The efficacy of Lidocaine in Laryngospasm Prevention in pediatric surgery: a network meta-analysis. *Sci Rep.* 6:3208.

Roy WL, Edelist G, Gilbert B (1979) Myokardial ischemia during non-cardiac surgical procedures in patients with coronary-artery disease. *Anesthesiology.* 5:393-397.

Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR (2018) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Clin Pharmacokinet.* 57:1539-1558.

Sant' Ambrogio G, Widdicombe J (2001) Reflexes from airway rapidly adapting receptors. *Respir Physiol.* 125:33-45.

Sauer M, Stahn A, Soltesz S, Noeldge-Schomburg G, Mencke T (2011) The influence of residual neuromuscular block on the incidence of critical respiratory events. A randomized, prospective, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 28:842-848.

Scott D, Littlewood D, Covino B, Drummond G (1976) Plasma lignocaine concentration following endotracheal spraying with an aerosol. *Br J Anaesth.* 48:899-902.

Servin F (2003) Remifentanil an update. *Curr Opin Anaesthesiol.*16:367-372.

Shribman AJ, Smith G, Achola KJ (1987) Cardiovascular and catecholamine responses to laryngoscopy with and without tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 59: 295-299.

Sneyd JR, O`Sullivan E (2010) Tracheal intubation without neuromuscular blocking agents: is there any point? *Br J Anaesth.* 104:535-537.

Soltani HA, Aghadavoudi O (2002) The effect of different lidocaine application methods on postoperative cough and sore throat. *J Clin Anesth.* 14:15-18.

Staffel JG, Weisser MC, Tyler EP, Drake AF (1991) The prevention of postoperative stridor and laryngospasm with topical lidocaine. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 117:1123-1128.

Steinhaus JE, Howland DE (1958) Intravenously administered lidocaine as a supplement to nitrous oxide-thiobarbiturate anesthesia. *Anesth Analg.* 37:40-46.

Stevens JB, Wheatley LD (1998) Tracheal intubation in ambulatory surgery patients: using remifentanyl and propofol without muscle relaxants. *Anesth Analg.* 86:45-49.

Taha S, Siddik-Sayyid S, Alameddine M, Wakim C, Dahabra C, Moussa A, Khatib M, Baraka A (2005) Propofol is superior to thiopental for intubation without muscle relaxants. *Can J Anesth.* 52(3):249-253.

Takita K, Morimoto Y, Kemmotsu O (2001) Tracheal lidocaine attenuates the cardiovascular response to endotracheal intubation. *Can J Anesth.* 48(8):732-736.

Tomori T, Widdicombe JG (1969) muscular, bronchomotor and cardiovascular reflexes elicited by mechanical stimulation of the respiratory tract. *J Physiol.* 200:25-49.

Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI (1996) Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand.* 40:59-74.

Viegas O, Stoelting RK (1975) Lidocaine in arterial blood after laryngotracheal administration. *Anaesthesiology.* 43:491-493.

von Ungern-Sternberg BS, Boda K, Chambers NA, Rebmann C, Johnson C, Sly PD, Habre W (2010) Risk assessment for respiratory complications in paediatric anaesthesia: a prospective cohort study. *Lancet* 376(9743):773-783.

Wahidi MM, Jain P, Jantz M, Lee P, Mackensen B, Barbour SJ, Lamb C, Silvestri GA (2011) American college of chest physicians consensus statement on the use of topical anesthesia, analgesia, and sedation during flexible bronchoscopy in adult patients. *Chest*. 140:1342-1350.

Woods AW, Allam S (2004) Tracheal intubation without the use of neuromuscular blocking agents (2004) *Br J Anaesth*. 94:150-158.

Yamasaki H, Takahashi K, Yamamoto S, Yamamoto Y, Miyata Y, Terai T (2013) Efficacy of endotracheal lidocaine administration with continuous infusion of remifentanyl for attenuating tube-induced coughing during emergence from total intravenous anesthesia. *J Anesth*. 27:822-826.

Yildirim ZB, Uzunkoy A, Cigdem A, Ganidagli S, Ozgonul A (2012) Changes in cuff pressure of endotracheal tube during laparoscopic and open abdominal surgery. *Surg Endosc*. 26:398-401.

Yukioka H, Yoshimoto N, Nishimura K, Fujimori M (1985) Intravenous lidocaine as a suppressant of coughing during tracheal intubation. *Anesth Analg*. 64:1189-1192.

Zink W, Graf BM (2003) Toxikologie der Lokalanästhetika. *Anaesthesist*. 52:1102-1123.

Zink W, Graf BM (2007) Lokalanästhetikatoxizität- Relevanz empfohlener Maximaldosen. Anästh Intensivmed. 48:182-2005.

Zink W, Ulrich M (2018) Klinische Anwendung und Toxizität von Lokalanästhetika. Anästh Intensivmed. 59:716-728.

8 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

- Tab.1: Risikoklassifikation der American Society of Anesthesiology (ASA)
- Tab. 2: Klassifikation nach Mallampati
- Tab. 3: Klassifikation der Laryngoskopie nach Cormack Lehane
- Tab. 4: Relevanz anästhesiologischer Verlaufsbeobachtungen
- Tab. 5: Gewichtsadaptierte Dosierung des Perfusors Remifentanil/Propofol
- Tab. 6: Basisdaten
- Tab. 7: Statistik der Altersverteilung
- Tab. 8: Statistik des Body-Mass-Index
- Tab. 9: Statistik der Geschlechtsverteilung
- Tab. 10: Statistik der Anästhesiologischen Risikoverteilung (ASA Status)
- Tab. 11: Statistik des Raucherstatus
- Tab. 12: Gesamtinduktionsdosis Propofol in Milligramm (mg)
- Tab. 13: Gesamtinduktionsdosis Propofol in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht (mg/kgKG)

- Tab. 14: Induktionsdosis Remifentanil in Mikrogramm (μg)
- Tab. 15: Induktionsdosis Remifentanil in Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht ($\mu\text{g}/\text{kgKG}$)
- Tab. 16: Mittlerer arterieller Druck (MAD) Ausgangswert
- Tab. 17: Mittlerer arterieller Druck (MAD) Werte nach Gabe der Narkoseinduktionsdosis vor Intubation
- Tab. 18: Herzfrequenz (HF) in Schläge/Minute Ausgangswert
- Tab. 19: Herzfrequenz (HF) in Schläge/Minute vor der Intubation
- Tab. 20: Vasopressorthherapie mit Akrinor®
- Tab. 21: Intubationsbedingungen
- Tab. 22: Stimmbandbewegung
- Tab. 23: Hustenreiz während der Intubation
- Tab. 24: Hustenreiz während der Extubation
- Tab. 25: Bronchospasmus, Laryngospasmus und postoperative Heiserkeit

- Abb.1: Storz gerader Zerstäuber mit graduiertem Behälter für Lokalanästhetikum und Gummigebläse (Foto: Nicole Richter)
- Abb. 2: Flussdiagramm zur Patientenverteilung
- Abb. 3: Altersverteilung in der Placebo- und Verumgruppe
- Abb. 4: Gewichtsverteilung Placebo- und Verumgruppe in Kilogramm Körpergewicht
- Abb. 5: Geschlechtsverteilung in der Placebo- und Verumgruppe
- Abb. 6: Anästhesiologische Risikoverteilung in der Placebo- und Verumgruppe
- Abb. 7: Raucherstatus in Prozent nach Gruppen
- Abb. 8: Gruppenverteilung der Gesamtinduktionsdosis Propofol in Milligramm (mg)
- Abb. 9: Gruppenverteilung der Gesamtinduktionsdosis Propofol in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht (mg/kgKG)
- Abb. 10: Gruppenverteilung der Induktionsdosis Remifentanyl in Mikrogramm (μg)
- Abb. 11: Gruppenverteilung der Induktionsdosis Remifentanyl in Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht ($\mu\text{g}/\text{kgKG}$)
- Abb. 12: Gruppenverteilung Mittlerer arterieller Druck (MAD) in mmHg Ausgangswert
- Abb. 13: Gruppenverteilung Mittlerer arterieller Druck (MAD) vor Intubation

- Abb. 14: Gruppenverteilung Herzrate (HR) in Schläge/Minute Ausgangswert
- Abb. 15: Gruppenverteilung Herzrate (HR) in Schläge/Minute vor der Intubation
- Abb. 16: Gruppenverteilung Vasopressortherapie mit Akrinor®
- Abb. 17: Gruppenverteilung der Intubationsbedingungen
- Abb. 18: Gruppenverteilung der Stimmbandbewegung
- Abb. 19: Gruppenverteilung des Hustenreizes während der Intubation
- Abb. 20: Gruppenverteilung des Hustenreizes während der Extubation
- Abb. 21: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), Ausgangswert (t1) und Messwert vor der Intubation (t2) in der Placebo- und Verumgruppe
- Abb. 22: Herzfrequenz (HF), Ausgangswert (t1) und Messwert vor der Intubation (t2) in der Placebo- und der Verum-Gruppe

9 Anhang

Tabelle 7: Statistik der Altersverteilung

	Placebogruppe	Verumgruppe	Gesamtsumme
N	57	71	128
Mittelwert	32,2	33,4	33,2
Median	30,0	30,8	30,6
Standardabweichung	9,8	11,0	10,4
Minimum	19,4	18,4	18,4
Maximum	52,3	63,2	63,2

Tabelle 8: Statistik des Body-Mass-Indexes

	Einheit	Placebo- gruppe	Verum- gruppe	Gesamtsumme
Anzahl	N	57	71	128
Mittelwert	kg/m ²	24,1	25,1	24,6
Median	kg/m ²	23,4	24,3	24,1
Standardabweichung	kg/m ²	3,5	4,1	4,5
Minimum	kg/m ²	18,0	18,0	18,0
Maximum	kg/m ²	35,3	42,6	42,6

Tabelle 9: Statistik der Geschlechtsverteilung

Geschlecht		Placebo- gruppe	Verum- gruppe	Gesamtsumme
Männlich	Anzahl	27	38	65
	Prozent	41,5%	58,5%	100%
Weiblich	Anzahl	30	33	63
	Prozent	47,6%	52,4%	100%
Gesamtsumme	Anzahl	57	71	128
	Prozent	44,5%	55,5%	100%

Tabelle 10: Statistik der Anästhesiologischen Risikoverteilung (ASA Status)

ASA		Placebo- gruppe	Verum- gruppe	Gesamtsumme
1	Anzahl	44	53	97
	Prozent	45,3%	54,6%	100%
2	Anzahl	13	18	31
	Prozent	41,9%	58,1%	100%
Gesamtsumme	Anzahl	57	71	128
	Prozent	44,5%	55,5%	100%

Tabelle 11: Statistik des Raucherstatus

Raucher			Placebo- gruppe	Verum- gruppe	Gesamt- summe
	Nein	Anzahl	39	50	89
		Prozent	43,8%	65,2%	100%
	Ja	Anzahl	18	21	39
		Prozent	46,2%	53,8%	100%
Gesamt- summe		Anzahl	57	71	128
		Prozent Raucher	44,5%	55,5%	100%

Tabelle 12: Gesamtinduktionsdosis Propofol in Milligramm (mg)

	Einheit	Placebogruppe	Verumgruppe
Anzahl	N	57	71
Mittelwert	mg	193,5	200,5
Median	mg	190,0	210,0
Standardabweichung	mg	34,0	33,0
Minimum	mg	130,0	130,0
Maximum	mg	270,0	250,0

Tabelle 13: Gesamtinduktionsdosis Propofol in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht (mg/kgKG)

	Einheit	Placebogruppe	Verumgruppe
Anzahl	N	57	71
Mittelwert	mg/kgKG	2,7	2,6
Median	mg/kgKG	2,7	2,6
Standardabweichung	mg/kgKG	0,1	0,2
Minimum	mg/kgKG	2,3	2,0
Maximum	mg/kgKG	3,0	3,3

Tabelle 14: Induktionsdosis Remifentanil in Mikrogramm (μg)

	Einheit	Placebogruppe	Verumgruppe
Anzahl	N	57	71
Mittelwert	μg	91,9	93,7
Median	μg	100,0	100,0
Standardabweichung	μg	12,7	11,2
Minimum	μg	60,0	60,0
Maximum	μg	100,0	100,0

Tabelle 15: Induktionsdosis Remifentanyl in Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht ($\mu\text{g}/\text{kgKG}$)

	Einheit	Placebogruppe	Verumgruppe
Anzahl	N	57	71
Mittelwert	$\mu\text{g}/\text{kgKG}$	1,3	1,2
Median	$\mu\text{g}/\text{kgKG}$	1,1	1,3
Standardabweichung	$\mu\text{g}/\text{kgKG}$	0,2	0,1
Minimum	$\mu\text{g}/\text{kgKG}$	0,9	0,9
Maximum	$\mu\text{g}/\text{kgKG}$	1,6	1,5

Tabelle 16: Mittlerer arterieller Druck (MAD) in mmHg vor Beginn der Narkose

	Einheit	Placebogruppe	Verumgruppe
Anzahl	N	57	71
Mittelwert	mmHg	92,8	89,8
Median	mmHg	93,3	90,0
Standardabweichung	mmHg	13,3	12,5
Minimum	mmHg	63,0	65,0
Maximum	mmHg	127,0	117,0

Tabelle 17: Mittlerer arterieller Druck (MAD) in mmHg vor der Intubation

	Einheit	Placebogruppe	Verumgruppe
N	N	57	71
Mittelwert	mmHg	76,2	72,6
Median	mmHg	75,3	73,0
Standardabweichung	mmHg	12,5	11,3
Minimum	mmHg	54,0	46,0
Maximum	mmHg	115,0	100,0

Tabelle 18: Herzfrequenz (HF) in Schläge/Minute vor Beginn der Narkose

	Einheit	Placebogruppe	Verumgruppe
Anzahl	N	57	71
Mittelwert	/min	73,0	70,3
Median	/min	70,0	68,0
Standardabweichung	/min	11,6	10,0
Minimum	/min	54,0	53,0
Maximum	/min	120,0	97,0

Tabelle 19: Herzfrequenz (HF) in Schläge/Minute vor der Intubation

	Einheit	Placebogruppe	Verumgruppe
Anzahl	N	57	71
Mittelwert	/min	64,8	60,5
Median	/min	64,0	60,0
Standardabweichung	/min	9,3	8,1
Minimum	/min	50,0	40,0
Maximum	/min	95,0	82,0

Tabelle 20: Vasopressortherapie mit Akrinor®

			Placebo- gruppe	Verum- gruppe	Gesamt- summe
Akrinor	Nein	Anzahl	56	67	123
		% in Akrinor	45,5%	54,5%	100,0%
	Ja	Anzahl	1	4	5
		% in Akrinor	20,0%	80,0%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	57	71	128
		% in Akrinor	44,5%	55,5%	100,0%

Tabelle 25: Verteilung von Bronchospasmus, Laryngospasmus und postoperative Heiserkeit

	Placebogruppe	Verumgruppe
Bronchospasmus	0	0
Laryngospasmus	0	0
Postoperative Heiserkeit	1	0



MARIEN
KRANKENHAUS

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg

Kath. Marienkrankenhaus gGmbH
Klinik für Anästhesiologie,
Intensivmedizin und Schmerztherapie
Chefarzt: Prof. Dr. med. N. Rolf, DEAA

Telefon (040) 25 46 - 11 02
Telefax (040) 25 46 - 11 00
(040) 25 46 - 18 11 02

eMail rolf.anaesthesie@marienkrankenhaus.org

Patientenaufklärungsbogen - Version 1 / 11-2013 -

Einwilligung zur Teilnahme an der Studie:

„Verändert eine lokale Betäubung der Stimmbänder mit einem Spray die Verträglichkeit des Beatmungsschlauches bei einer Narkose?“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient.

Sie werden demnächst in der HNO Klinik in einer Allgemeinanästhesie mit Intubation operiert. Die Narkose erfolgt unter den allgemeingültigen fachlichen Standards und wurde / wird Ihnen vom Anästhesisten erklärt.

Im klinischen Alltag erfolgt die Intubation (Anlage des Beatmungsschlauches) ohne eine lokale Betäubung in sehr tiefer Narkose oder nach Gabe eines Muskelrelaxans (Medikament zur Muskelentspannung). Beide Vorgehensweisen haben Nachteile. Eine sehr tiefe Narkose beeinträchtigt Herz- und Kreislauffunktion (Abfall von Herzfrequenz und Blutdruck), die Gabe eines Muskelrelaxans kann mit Nebenwirkungen einhergehen (u.a. Allergie) und muss bei kurzen Operationen durch weitere Medikamente antagonisiert (aufgehoben) werden. Diese Medikamente können weitere Nebenwirkungen (Anstieg der Herzschlagfrequenz, Zunahme des Speichelflusses) auslösen.

In der o.a. Studie möchten wir untersuchen, ob sich die Reizung der Atemwege (Husten, Verengung der Atemwege), die mit der Intubation einhergeht, auf einem anderen Weg vermindern lässt. Dazu spraysen wir vor der Intubation entweder Kochsalz oder ein seit Jahren zugelassene Medikamentengemisch (Zusammensetzung: Lidocain, ein Lokalanästhetikum / Naphazolin, ein Inhaltsstoff von Nasentropfen, der die Gefäße verengt) in niedriger Dosierung auf die Stimmbänder. Anschließend beurteilen wir die Bedingungen bei der Anlage und bei der Entfernung des Atemschlauches. Die Ergebnisse werden wissenschaftlich ausgewertet.

Allergien oder bekannte Unverträglichkeiten schließen wir vor Anwendung der Substanzen aus. Relevante Nebenwirkungen sind durch die lokal in sehr niedriger Dosis applizierten Medikamente nicht zu erwarten.

Durch die Teilnahme an der Studie entsteht für Sie kein erhöhtes Risiko oder eine besondere Gefahr. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit Ihre Mitwirkung widerrufen. Falls zu diesem Zeitpunkt schon Daten erhoben worden sind, werden diese gelöscht.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt.

Wir würden uns freuen, wenn Sie der Teilnahme zustimmen.

Offene Fragen klären Sie bitte mit der Ärztin / dem Arzt, die / der das Narkoseaufklärungsgespräch führt.



Kath. Marienkrankenhaus gGmbH
Alfredstraße 9
22087 Hamburg
Telefon: 040 / 25 46 - 0
www.marienkrankenhaus.org

Geschäftsführer:
Dipl.-Kaufm. Werner Koch (Vorsitzender);
Dr. med. Eberhard Thombansen
HRB 67827 Amtsgericht Hamburg

Ev. Darlehensgenossenschaft eG, Kiel
Konto Nr. 72001 (BLZ 210 602 37)
IBAN DE43.2106 0237.0000.0720.01
BIC GENODEF1EDG

Hamburger Sparkasse
Konto Nr. 1280/113000 (BLZ 200 505 50)
IBAN DE49.2005.0550.1280.1130.00
BIC HASPDEHH

Datenschutzpassus zur Verwendung pseudonymisierter Daten für Studien, die nicht den Bestimmungen des AMG / MPG unterliegen

Die im Rahmen der Studie nach Einverständniserklärung des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen. □ Sie werden in Papierform und auf Datenträgern in der Klinik für Anästhesiologie des Marienkrankenhauses aufgezeichnet und pseudonymisiert für die Dauer **von 1 Jahren nach Abschluss der Studie gespeichert**. Bei der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z.B. Teile des Geburtsdatums) durch z.B. eine mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten des Studienteilnehmers ermöglicht, hat neben dem Studienleiter **Prof. Dr. N. Rolf** (*Person einfügen*) nur noch sein Stellvertreter **Dr.H.Schottke-Hennings**. □ Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter Form. Eine Weitergabe der erhobenen Daten im Rahmen der Studie erfolgt nur in anonymisierter Form. (Sollte der Studienzweck eine pseudonymisierte Weitergabe der Daten erforderlich machen, muss dieses den Studienteilnehmer hier ausführlich erläutert werden). Gleiches gilt für die Veröffentlichung der Studienergebnisse.

Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen und über möglicherweise anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie ggf. informiert oder nicht informiert zu werden. Diese Informationen können Sie nach Rücksprache mit dem Studienleiter über das Sekretariat der Anästhesiologie des Marienkrankenhauses erhalten.

Diese Studie ist durch die zuständige Ethik-Kommission beraten worden. Der zuständigen Landesbehörde kann ggf. Einsichtnahme in die Studienunterlagen gewährt werden. □ Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der Schlüssel gelöscht und die erhobenen Daten damit anonymisiert.

Im Falle des Widerrufs der Einverständniserklärung werden die bereits erhobenen Daten gelöscht. □ Ein Widerruf bereits anonymisierter Daten ist nicht möglich.

¹ **Pseudonymisieren** ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§ 3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz).

² **Anonymisieren** ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmmbaren natürlichen Person zugeordnet werden können (§ 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz)



MARIEN
KRANKENHAUS

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg

Kath. Marienkrankenhaus gGmbH
Klinik für Anästhesiologie,
Intensivmedizin und Schmerztherapie
Chefarzt: Prof. Dr. med. N. Rolf, DEAA

Telefon (040) 25 46 - 11 02
Telefax (040) 25 46 - 11 00
(040) 25 46 - 18 11 02

eMail rolf.anaesthesie@marienkrankenhaus.org

**Einwilligungserklärung
HNO-Studie / Anästhesie**

- Version 1 / 11-2013 -



PATIENTENAUFKLEBER

Ich bin mit der Teilnahme an der Studie

*„Verändert eine lokale Betäubung der Stimmbänder mit einem Spray die
Verträglichkeit des Beatmungsschlauches bei einer Narkose?“*

einverstanden.

Ich habe den Patientenaufklärungsbogen und Datenschutzpassus (Rückseite der
Einverständniserklärung) gelesen. Alle Fragen zum Studienverlauf, Datenschutz
und zu Nebenwirkungen wurden mir beantwortet.

_____ Datum

_____ Unterschrift Patient

_____ Arzt / Ärztin

Patientenprotokoll HNO Studie



STUDIENNUMMER: _____

Datum: _____

Operation: _____

Gewicht (kg): _____

ASA: _____

Raucher:
ja () nein ()

Applizierte Menge Propofol (mg): _____

Kreislaufparameter: RR_{mittel}: _____ HF (/min): _____ (Ausgangswert)
RR_{mittel}: _____ HF (/min): _____ (vor Intubation)
Akrinor: nein () ja ()

Intubationsbedingungen:

Sehr gut () Gut () Schlecht ()

Bewegung der Stimmbänder bei der Tubuspassage:

Keine () gering () Verschuß ()

Husten bei Intubation

Nein () Gering () Stark ()

Extubationsbedingungen:

Husten bei Extubation

Nein () Gering () Stark ()

Laryngospasmus

Nein () ja ()

Bronchospasmus

Nein () ja ()

Lokale oropharyngeale Nachblutung

Nein () Gering () Stark * ()

Beurteilung am 1. Postoperativen Tag

Heiserkeit (Patientenbeurteilung)

Nein () Gering () Stark ()

Graduierung Husten bei Intubation: kein / gering (< 2 Hustenstöße) / > 2 Hustenstöße
* Intervention notwendig: Op, Nachtamponade,...

10 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Alwin Goetz für die Möglichkeit, in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätskrankenhauses Eppendorf zu promovieren. Mein ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. Christian Zöllner, der die Betreuung meiner Dissertation als Doktorvater von Prof. Goetz übernommen hat, und ohne dessen konstruktive Unterstützung ich die Arbeit nicht hätte abschließen können. Mein Dank geht auch an Dr. Mark-Andree Punke, der meine Studie durch seine produktiven Kommentare bereichert hat und ebenso an Prof. Dr. Norbert Rolf vom Marienkrankenhaus Hamburg, der die Dissertation neben meiner Tätigkeit als Anästhesistin am Marienkrankenhaus ermöglicht hat. Darüber hinaus bin ich Prof. Dr. Wolfgang Kehrl, in dessen Abteilung für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde die Daten meiner Studie erhoben wurden, sowie Dr. Bernd Hornburg, Dr. Eva Kröger, Dr. Ulrike Dittmar und Dr. Harald Schottke-Hennings für ihre Unterstützung bei der Datenerhebung zu Dank verpflichtet. Dr. Harald Schottke-Hennings hat das Thema der Arbeit gestellt und die Fertigstellung der Studie mit inhaltlicher Kompetenz, Verve und Enthusiasmus begleitet – ihm gilt mein ganz besonderer Dank für seine unermüdliche Unterstützung. Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei meinem Mann Ulf und meiner Schwester Isabel bedanken, die das Manuskript gelesen und mich bei der Fertigstellung der Arbeit unterstützt haben. Ich widme die Arbeit meiner Tochter Alva.

11 Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

Veröffentlichung

Riethdorf S, Riethdorf L, Richter N, Löning T (1998) Expression of the MCP-1 Gene and the HPV 16 E6/E7 Oncogenes in Squamous Cell Carcinomas of the Cervix Uteri and Metastasis. *Pathobiology*. 66:260-267.

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: