

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
der Universitätsmedizin Rostock
(Direktorin: Prof. Dr. med. G. F. Nöldge-Schomburg)

**Der Einfluss des Narkoseverfahrens auf Inzidenz und Dauer von
Halsschmerzen, Heiserkeit und Kehlkopfverletzungen nach
Intubationsnarkosen:
total-intravenöse Anästhesie versus balancierte Anästhesie mit Sevofluran.**

Eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie.

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Amelie Renate Zitzmann, geb. am 26.01.1984 in Regensburg
aus Rostock

Rostock, Dezember 2014

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Mencke
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universitätsmedizin Rostock
Schillingallee 35
18057 Rostock

Priv. Doz. Dr. med. Stefan Soltész
Klinik für Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin
Kreiskrankenhaus Dormagen
Dr.-Geldmacher-Str. 20
41540 Dormagen

Prof. Dr. med. Tino Just
Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
KMG Klinikum Güstrow GmbH
Friedrich-Trendelenburg-Allee 1
18273 Güstrow

Eingereicht am: 19. Dezember 2014

Tag der Verteidigung: 10. Juni 2015

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 Anatomisch-physiologische Grundlagen und Beurteilung der Stimme	2
1.2.1 Anatomie des Kehlkopfes	2
1.2.2 Entstehung der Stimme	6
1.2.3 Beurteilung der menschlichen Stimme	7
1.3 Läsionen des oberen Aerodigestivtrakts nach Allgemeinanästhesie	9
1.3.1 Formen	9
1.3.2 Entstehung	14
1.3.3 Risikofaktoren	15
1.4 Bisheriger Stand der Forschung	17
1.4.1 Bekannte Risikofaktoren	17
1.4.2 Ansätze, Halsschmerzen und Heiserkeit nach Intubation zu reduzieren	17
1.5 Zielsetzung der Studie	19
2. Patienten, Material und Methoden	20
2.1 Ethikvotum und Studienregistrierung	20
2.2 Patientenauswahl	20
2.3 Ablauf	21
2.3.1 Operative, anästhesiologische und Studien-Aufklärung	21
2.3.2 Präoperative Laryngostroboskopie	21
2.3.3 Gruppeneinteilung	22
2.3.4 Narkoseeinleitung	22
2.3.5 Narkoseführung	25
2.3.6 Narkoseausleitung	26
2.3.7 Postoperative Untersuchungen	28
2.4 Statistik	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Demographische Daten	30
3.2 Vorerkrankungen und Lebensgewohnheiten	31

3.3	Operation	32
3.4	Anästhesie	33
3.4.1	Medikamentendosierungen	33
3.4.2	Atemwegssicherung	33
3.4.3	Relaxometrie und Antagonisierung des Muskelrelaxans	36
3.4.4	Narkosetiefenüberwachung mit dem BIS®-Monitoring	37
3.5	Befunde der postoperativen Stroboskopie	38
3.6	Befragung nach postoperativer Heiserkeit	40
3.7	Befragung nach postoperativen Halsschmerzen	42
3.8	Zusammenhang zwischen Stimmlippenpathologien und Heiserkeit	44
3.9	Zusammenhang zwischen In- und Extubationsbedingungen und Pathologien in der Laryngostroboskopie	44
4.	Diskussion	47
4.1	Faktoren, welche die Intubationsschäden beeinflussen	48
4.1.1	Patientenkollektiv	48
4.1.2	Narkoseinduktion	49
4.1.3	Tubus	50
4.1.4	Laryngoskop	52
4.1.5	Anästhesist	53
4.1.6	Intubationsbedingungen	53
4.1.7	Zusatzmaßnahmen	53
4.1.8	Lagerung und Operation	55
4.1.9	Extubation	56
4.2	Unterschiede in den beiden Studiengruppen	57
4.2.1	Narkoseaufrechterhaltung und daraus resultierende Hypnotie	57
4.2.2	Neuromuskuläre Erholung	59
4.3	Pharyngolaryngeale Morbidität	60
4.3.1	Stimmlippenbefund	60
4.3.2	Postoperative Heiserkeit	62
4.3.3	Postoperative Halsschmerzen	63

4.4	Unterschiede in der Inzidenz von pharyngolaryngealen Beschwerden nach gängigen Methoden der Atemwegssicherung	64
4.5	Mögliche Ursachen für die Ergebnisse	66
4.6	Konsequenzen für den klinischen Alltag	67
4.6.1	Pharyngolaryngeale Morbidität	67
4.6.2	Verlängerte neuromuskuläre Blocke unter Sevofluran.....	69
5.	Zusammenfassung	70
6.	Literaturverzeichnis	71
7.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	86
7.1	Abbildungsverzeichnis	86
7.2	Tabellenverzeichnis	87
8.	Thesen	88
9.	Selbstständigkeitserklärung	89
10.	Lebenslauf	90
11.	Danksagung	92

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
ASA	American Society of Anesthesiologists (Amerikanische Gesellschaft der Anästhesiologen)
AWR	Aufwachraum
BIS®	Bispectralindex
BMI	Body-Mass-Index [kg/m ²]
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
C/L	Cormack und Lehane (Einteilung der Glottisvisualisierung bei Intubation)
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
Charr.	Charrière (1 Charr. = 1 mm äußerer Umfang)
d.h.	das heißt
EKG	Elektrokardiogramm
ELS	European Laryngological Society (Europäische Laryngologische Gesellschaft)
et al.	et alii (und andere)
evtl.	eventuell
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde
HNO	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Hz	Hertz (1/s)
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
kg KG	Kilogramm Körbergewicht
Lig.	Ligamentum (Band)
M./Mm.	Musculus (Muskel)/Musculi (Muskeln)
min	Minute(n)
mg	Milligramm

µg	Mikrogramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N./Nn.	Nervus (Nerv)/Nervi (Nerven)
NRS	Numerische Rating Skala
n.s.	nicht signifikant
o.ä.	oder ähnliche(r,s)
OP	Operation(s)
PCV	pressure controlled ventilation (druckkontrollierte Beatmung)
PEEP	positive endexpiratory pressure (positiv-endexpiratorischer Druck)
p.o.	per os (über den Mund)
POD	postoperative day (postoperativer Tag)
PONV	postoperative nausea and vomiting (postoperative Übelkeit und Erbrechen)
R.	Ramus (Ast eines Nerven)
RAE-Tubus	Ring-Adair-Elwyn-Tubus (anatomisch vorgeformter Tubus)
RKV	Randkantenverschieblichkeit
RBH-Schema	Rauigkeits-Behauchtheits-Heiserkeits-Schema
s	Sekunde(n)
s.	siehe
s.a.	siehe auch
s.o.	siehe oben
sog.	sogenannte(r,s)
Tab.	Tabelle
TIVA	total intravenöse Anästhesie
TOF	Train-of-Four (Vierfachreizung)
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
vs.	versus (gegenüber)
VHI	Voice-Handicap-Index (Stimmbehinderungsindex)
Vol%	Volumen-Prozent
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Intubationsnarkose ist aus dem modernen Klinikalltag nicht mehr wegzudenken. Seit William MacEwen im Jahr 1878 die erste endotracheale Intubation durchgeführt hat [Brandt et al. 1983], wurde diese Methode ständig weiterentwickelt und ist mittlerweile als Standardverfahren zur Sicherung des Atemwegs während einer Allgemeinanästhesie etabliert [Echternach et al. 2011a].

Die Intubation ist für den geübten Anästhesisten zwar ein Routinevorgang, ist aber mit einer Reihe von Komplikations- und Verletzungsmöglichkeiten verbunden. Bereits bei der Lagerung des Kopfes zur Intubation kann es zu Verletzungen an der Wirbelsäule kommen. Mit dem Einführen des Laryngoskops und des Tubus entstehen möglicherweise Schäden an Zähnen, Schleimhäuten, Weichteilen, Nerven sowie an Kehlkopf, Luft- und Speiseröhre [Blanc und Tremblay 1974]. Letztere könnten in lebensbedrohlichen Krankheitsbildern wie Pneumothorax, Mediastinitis und Sepsis resultieren [Domino et al. 1999]. Laryngovagale und laryngosympathische Reflexe können zu Herzrhythmusstörungen, Kreislaufkomplikationen oder Atemwegsstörungen wie Laryngo- oder Bronchospasmen führen. Vor allem während des In- und Extubationsvorgangs kann Mageninhalt in die Lunge überreten und so eine Aspirationspneumonie hervorrufen [Blanc und Tremblay 1974].

Pharyngolaryngeale Beschwerden gehören zu den häufigsten Komplikationen nach Allgemeinanästhesien [McHardy und Chung 1999]. Dabei handelt es sich um Heiserkeit bis hin zur Aphonie als Symptom eines laryngotracheal-dominierenden Beschwerdebilds sowie um Halsschmerzen und Schluckbeschwerden als Ausdruck einer überwiegend pharyngealen Symptomatik [Echternach et al. 2011a]. In der Literatur liegt die Inzidenz von Heiserkeit 24 Stunden nach Intubation bei 12 bis 52% [Echternach et al. 2011a], bei den postoperativen Halsbeschwerden liegen die Angaben zwischen 6 und 90% [Stock und Downs 1982].

Im Vergleich zu anderen möglichen Nebenwirkungen – wie kardiozirkulatorischen oder respiratorischen Ereignissen – mögen diese Einschränkungen zunächst vernachlässigbar erscheinen, zumal meist mit einer spontanen Regredienz der Symptome innerhalb weniger Stunden oder Tage zu rechnen ist [Yamanaka et al. 2009].

Bleiben Halsschmerzen und Heiserkeit jedoch längere Zeit oder sogar dauerhaft bestehen, können sie für die Betroffenen deutliche Auswirkungen haben. Eine Dysphonie kann die Lebensqualität beeinträchtigen, und zwar sowohl das körperliche,

als auch das psychische und das sozial-kommunikative Selbsterleben [Rosanowski et al. 2009]. Eine Einschränkung auf dieser Kommunikationsebene wird nicht nur das Privatleben, sondern auch das Berufsleben deutlich einschränken, da immer mehr Berufe kommunikative Anforderungen mit entsprechend hoher Stimm- und/oder Sprechbelastung stellen: Einer Studie nach lag der Anteil der Berufe mit Kommunikationserfordernis im Jahr 2000 bei 63%, 100 Jahre zuvor waren es nur 20%. Und selbst "klassische" Arbeiterberufe wie Landwirte oder Kraftfahrer werden in Zukunft weniger körperliche Arbeit leisten, sondern logistische – und damit sprachliche und stimmliche – Fähigkeiten brauchen, um ihren beruflichen Alltag zu koordinieren [Ruben 2000].

Länger dauernde oder rezidivierende Halsschmerzen schränken die Betroffenen sowohl in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit als auch in ihrer Lebensqualität stark ein, da sie zu generalisiertem Unwohlsein führen und Ausdauer und Konzentration mindern können. So konnten Baumann und Mitarbeiter in einer Studie zeigen, dass Patienten mit chronischer Tonsillitis von einer Tonsillektomie profitierten, weil es nicht nur zu einer Reduktion der lokalen Symptome kam, sondern danach auch allgemeine Gesundheit, körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität als verbessert eingeschätzt wurden [Baumann et al. 2006].

1.2 Anatomisch-stimmphysiologische Grundlagen und Beurteilung der Stimme

1.2.1 Anatomie des Kehlkopfes

Makroskopisch besteht der Kehlkopf aus einem Kehlkopfskelett, dessen Einzelteile durch Gelenke miteinander verbunden sind und durch Muskeln gegeneinander bewegt werden können, sowie aus Bindegewebsstrukturen, die u.a. Grundlage für die der Tonerzeugung dienenden Stimmlippen sind [Schiebler et al. 2002].

1.2.1.1 Kehlkopfskelett

Das Kehlkopfskelett besteht aus drei unpaaren Knorpeln – der *Cartilago thyroidea* (Schildknorpel), der *Cartilago cricoidea* (Ringknorpel) und der *Epiglottis* (Kehldeckel) – sowie den paarigen *Cartilagines arytenoideae* (Stellknorpel). Zusätzlich sind meist mehrere kleinere Knorpel wie die *Cartilagines cuneiformes*, die *Cartilagines corniculatae* oder die *Cartilagines triticeae* vorhanden [Kutta et al. 2007a].

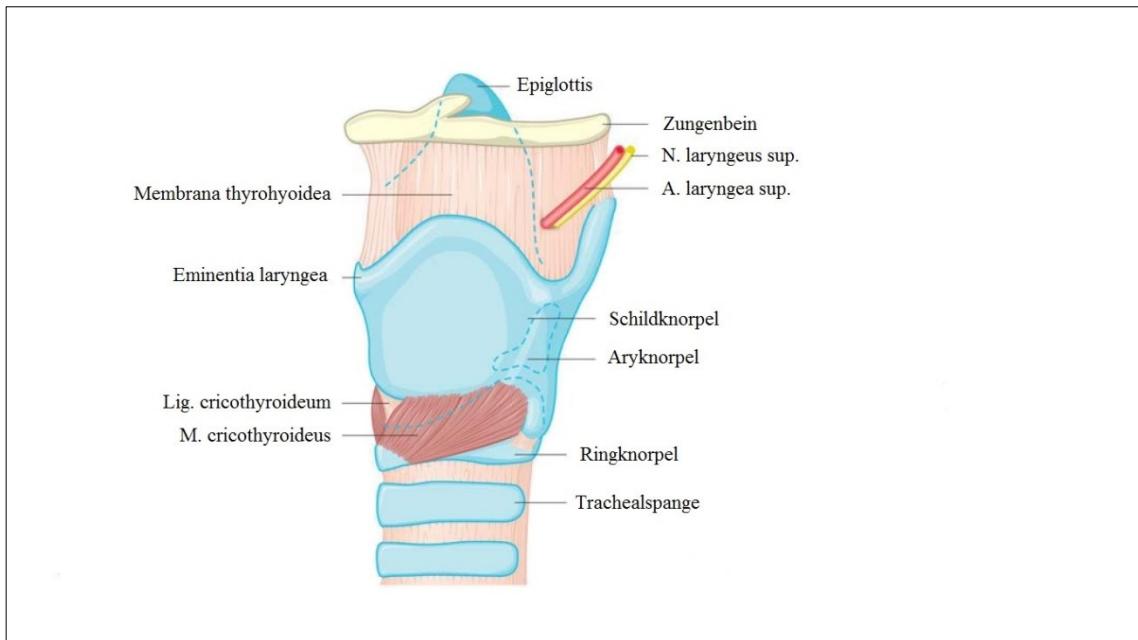


Abbildung 1: Kehlkopfskelett mit Bändern und Membranen sowie den äußeren Muskeln (aus [Boenninghaus und Lenarz 2007])

1.2.1.2 Gelenke

Über je zwei Gelenke sind Schild-, Ring- und Stellknorpel miteinander verbunden: Die *Articulatio cricothyroidea* befindet sich zwischen Schild- und Ringknorpel. Sie ermöglicht eine Verkippung der *Cartilago thyroidea* gegen *Cartilago cricoidea* und Aryknorpel und dadurch eine Anspannung bzw. Erschlaffung der Stimmlippen.

In den *Articulationes cricoarytenoideae* zwischen Ary- und Ringknorpel sind Dreh- und Schiebebewegungen möglich, mit denen die Stimmritze geöffnet bzw. geschlossen werden kann. Zusätzlich dienen diese Gelenke der Stimmlippenspannung. Bei den Artikulationsbewegungen stabilisiert das *Ligamentum cricoarytenoideum posterius* den Aryknorpel und wirkt den elastischen Kräften des *Ligamentum vocale* entgegen.

Die Epiglottis selbst hat keine gelenkigen Verbindungen, ist aber durch das *Lig. thyroepiglotticum* am Schildknorpel befestigt [Kutta et al. 2007a].

1.2.1.3 Stimmlippen

Die paarigen Stimmlippen bestehen aus Schleimhaut, dem *Ligamentum vocale* und dem sich anschließenden *Conus elasticus* sowie aus den *Mm. vocalis et cricoarytenoideus lateralis* (s. Abb. 2).

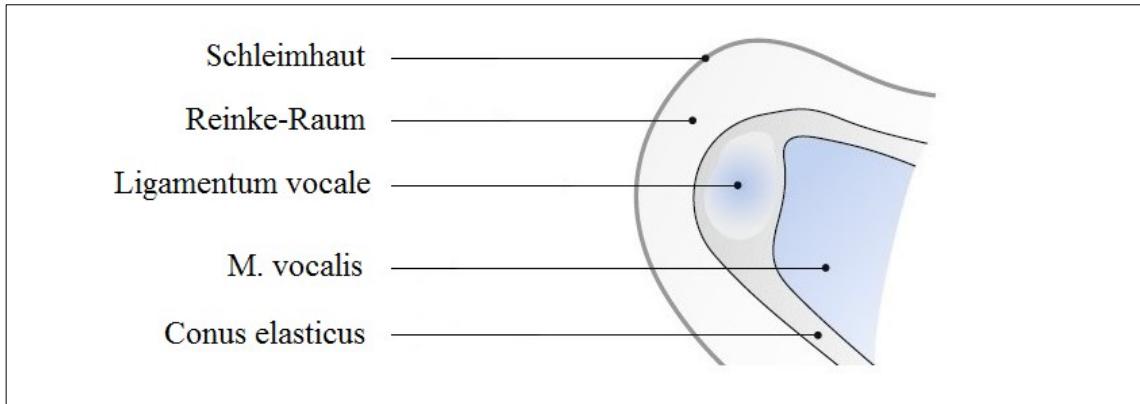


Abbildung 2: Aufbau einer Stimmlippe (aus [Reiß 2009])

Im Gegensatz zum Rest des Kehlkopfes sind die Stimmlippen mit mehrschichtigem, teilweise verhorndem Plattenepithel bedeckt. Subepithelial ist das Bindegewebe über dem Ligamentum vocale locker und verschieblich (Reinke-Raum) [Kutta et al. 2007b]. Gemeinsam bilden die Stimmlippen die Glottis, den stimmbildenden Teil des Kehlkopfes. Ventral enden sie in der vorderen Kommissur, wo das Lig. vocale über die sog. Stimmbandsehne mit dem Schildknorpel in Verbindung steht. Die posteriore Pars intercartilaginea geht dorsal in die Plica interarytenoidea über und das Lig. vocale inseriert am Processus vocalis des Aryknorpels [Kutta et al. 2007a].

1.2.1.4 Muskulatur des Kehlkopfes und Beweglichkeit der Stimmlippen

Die Kehlkopfmuskeln werden in äußere und innere Muskeln gegliedert. Sie wirken als sog. Stellapparat auf die Form der Stimmritze (Öffnung oder Verschluss), der sog. Spannapparat hat Einfluss auf die Spannung (Verlängerung oder Verkürzung) der Stimmlippen.

Hauptmuskel des Stellapparats ist der *M. cricoarytenoideus posterior* ("Postikus"). Durch Abduktion und Hebung des Processus vocalis des Aryknorpels führt er als einziger Muskel zur Öffnung der Stimmritze während der Inspiration. Zur Phonation werden die Processus vocales durch Kontraktion des *M. arytenoideus* gesenkt und zusammengeführt, so dass die Stimmritze verschlossen wird (s. Abb. 3). Zum Glottisschluss tragen außerdem die *Mm. cricocarytenoidei laterales* und die *Mm. thyreoarytenoidei* sowie die Schleimhaut auf den Stellknorpeln bei.

Über den Spannapparat werden Masse, Form und Länge des schwingenden Anteils der Stimmlippen bestimmt. Der *M. cricothyreoideus* reguliert Länge und Spannung von Lig. vocale und Conus elasticus. Durch Postikus und Lig. cricoarytenoideum posterius

wird der Stellknorpel dabei stabilisiert, damit er durch die Spannung nicht nach ventral ausgelenkt wird. Feineinstellung und Feinspannung der Stimmlippen erfolgen durch den *M. vocalis* als *Pars interna* des *M. thyreoarytenoideus* [Kutta et al. 2007a].

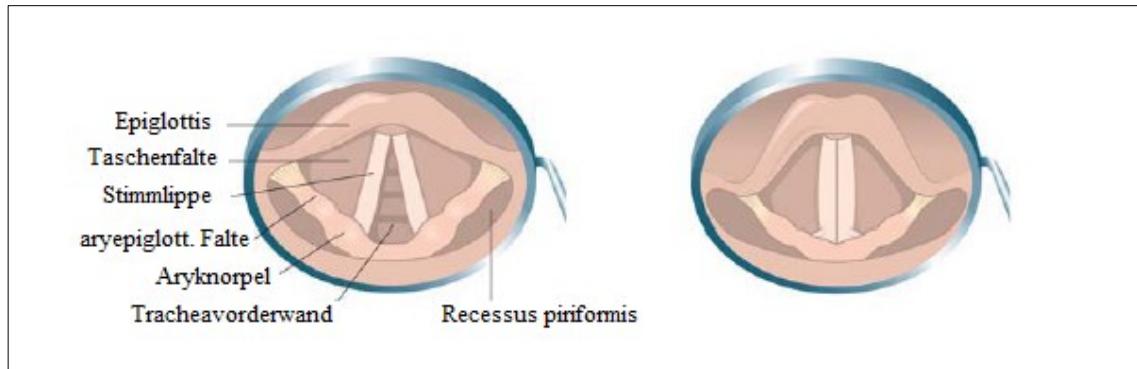


Abbildung 3: Kehlkopf-Spiegelbefund. Respirations- (links) und Phonationsstellung (rechts) (aus [Boenninghaus und Lenarz 2007])

Neben dieser phonatorischen Beweglichkeit der Stimmlippen, die durch die Kehlkopfmuskeln gesteuert wird, kommt es bei der Phonation nicht nur zu einer horizontalen Auslenkung der Stimmlippen, sondern auch zu einer wellenförmigen Schwingung der freien Phonationskante (s. Abb. 4). Die oberste Schicht der vereinfacht dargestellten dreischichtigen Stimmlippe, also das Epithel, scheint sich dabei von der Mitte der geschlossenen Glottis wellenförmig nach außen zu bewegen und man gewinnt den Eindruck, als würde sich der freie Stimmlippenrand (die sog. Randkante) von medial nach lateral gegen die tieferen, steiferen Schichten der Stimmlippe verschieben, weshalb diese Bewegung auch als Randkantenverschiebung bezeichnet wird [Echternach 2008].

1.2.1.5 Innervation

Der Kehlkopf wird über Äste des N. vagus innerviert. Während der *Ramus internus* des N. laryngeus superior die sensible Innervation der Kehlkopfschleimhaut übernimmt, versorgt der *Ramus externus* den M. cricothyroideus als äußeren Kehlkopfmuskel. Die motorische Innervation der inneren Kehlkopfmuskeln erfolgt über den N. laryngeus recurrens und dessen Endast N. laryngeus inferior.

Über die *Ansa Galeni*, sowie über kommunizierende Nervenplexus zwischen den Nn. laryngei superior et inferior wird eine gewisse Restbeweglichkeit nach isolierten Endastläsionen gewährleistet [Kutta et al. 2007b].

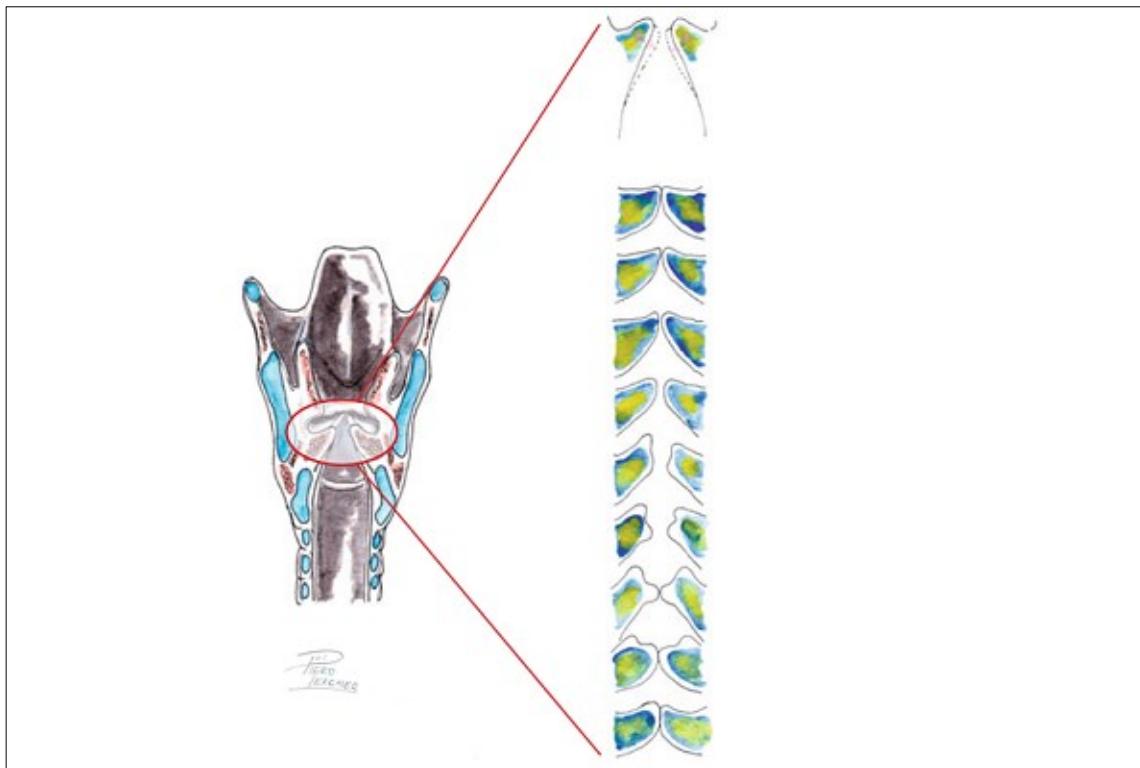


Abbildung 4: Ausschnittsvergrößerung der Glottis mit Darstellung der Randkantenverschieblichkeit (aus [Thurnher et al. 2011])

1.2.2 Entstehung der Stimme

Bei der menschlichen Stimmgebung ist das Zusammenwirken dreier Organsysteme notwendig: des Kehlkopfes, des Atemapparates und des sog. Vokaltraktes, der alle lufthaltigen Räume oberhalb der Glottisebene beinhaltet.

Eine gesunde Stimme ist durch gleichmäßige Stimmlippenschwingungen gekennzeichnet, die nur durch das korrekte Zusammenspiel von Kehlkopfmuskeln und Nerven (s.o.) möglich sind [Hoppe 2002]. Die dabei verwendeten Bewegungsmuster gehören zu den komplexesten Abläufen, zu denen der Mensch fähig ist [Richter und Echternach 2011].

Die exspiratorische Funktion der Lungen stellt den Ausgangspunkt der Phonation dar. Die Luft trifft auf die zur Phonation adduzierten Stimmlippen und erzeugt so einen subglottischen Druck. Überschreitet der subglottische Druck die Spannungskräfte der Stimmlippen, weichen diese im vorderen, membranösen Anteil auseinander und lassen Luft ausströmen. Durch elastische Rückstellkräfte sowie einen tangential auf die Stimmlippen einwirkenden Unterdruck schließen sich die Stimmlippen wieder, es kann erneut Druck aufgebaut werden und ein neuer Zyklus beginnt. Durch den periodisch

unterbrochenen Luftstrom entsteht ein Klang, der als "primärer Kehlkopfton" bezeichnet wird und aus einer Grundfrequenz und verschiedenen Obertönen besteht. Aufgabe des Vokaltraktes ist die Filterung und Modifikation des primären Kehlkopftons. Dadurch können Lautstärke, Klangfarbe und Klangqualität beeinflusst werden [Echternach et al 2011b].

1.2.3 Beurteilung der menschlichen Stimme

Die *European Laryngological Society (ELS)* schlägt in ihrem "Basisprotokoll zur funktionellen Stimmbeurteilung" drei grundlegende diagnostische Methoden zur Charakterisierung der Stimme vor. Dazu gehören die Einschätzung durch den Behandler, die Selbsteinschätzung des Patienten sowie apparative Untersuchungen wie z.B. die Videostroboskopie [Dejonckere et al. 2001].

1.2.3.1 Auditiv-perzeptive Stimmbeurteilung

Das Leitsymptom einer gestörten Stimme – die Heiserkeit – ist selbst für einen ungeübten Hörer meist gut wahrnehmbar. Die Beschreibung bestimmter Erscheinungsformen oder Schweregrade gestaltet sich möglicherweise nicht mehr so einfach.

In Deutschland bedient man sich zur Charakterisierung einer Stimme meist des sog. RBH-Schemas: Stimmveränderungen durch irreguläre Stimmlippenschwingungen werden als "Rauigkeit" (R) bezeichnet, ein übermäßiger Luftverlust führt zur "Behauchtheit" (B) der Stimme. In der Kategorie "Heiserkeit" (H) werden die restlichen Störungen zusammengefasst und der Gesamteindruck der Stimme beurteilt. Dabei gibt es für jede Kategorie vier Stufen: von "0" für "keine Störung" über "1 = geringgradige" und "2 = mittelgradige" bis "3 = hochgradige Störung". Als Nebenbedingung gilt bei der Bewertung dabei, dass die Punktzahl für das Merkmal H stets größer oder gleich dem größten Wert von B oder R sein muss [Eysholdt 1998].

1.2.3.2 Subjektive Bewertung durch den Patienten/Probanden

Zusätzlich zur Bewertung durch den Untersucher empfiehlt die ELS die Einschätzung der Stimmfunktion durch den Patienten selbst. Hierfür gibt es verschiedene Möglichkeiten, von denen sich der sog. Voice-Handicap-Index (VHI) sowohl im US-amerikanischen als auch im deutschen Sprachraum durchgesetzt hat. Insgesamt werden dabei 30 Einzelmerkmale abgefragt, die vier Faktoren abbilden: negative

Stimmerfahrung, Selbstunsicherheit, mangelnde Tragfähigkeit der Stimme und negative Emotionalität. Mit einer Einteilung von 0 bis 120 Punkten lässt sich damit auch die psychische, kommunikative und soziale Bedeutung einer Stimmstörung erfassen [Nawka et al. 2003; Reber et al. 2007].

1.2.3.3 Laryngoskopie

a) Indirekte Luppenlaryngoskopie

Mit Hilfe von Endoskopen und verschiedenen Optiken kann sich der Untersucher einen orientierenden Überblick über die laryngealen Strukturen verschaffen. Dabei lassen sich organische Befunde wie Ödeme, Hämatome und Granulome sowie Störungen der respiratorischen Beweglichkeit nachweisen [Echternach et al. 2011a].

b) Laryngostroboskopie

Da das menschliche Auge nur etwa 25 Bilder pro Sekunde (25 Hz) wahrnehmen kann, die Stimmlippen aber mit sehr viel höherer Frequenz schwingen – die mittlere Sprechstimmlage liegt beim Mann etwa bei 110 Hz, bei der Frau ungefähr bei 220 Hz – erkennt der Untersucher bei der Laryngoskopie bei Phonation nur eine Unschärfe des Stimmlippenrandes. Daher sind zur Beurteilung der phonatorischen Beweglichkeit weitere Untersuchungen notwendig.

Mit der Stroboskopie besteht die Möglichkeit, den Schwingungsablauf in scheinbarer Zeitlupe sichtbar zu machen. Dazu wird ein Endoskop transoral oder transnasal eingeführt und damit der Kehlkopf dargestellt. Dann soll der Patient einen Ton phonieren. Die dadurch normalerweise regelmäßig schwingenden Stimmlippen werden mit einer Folge von sehr kurzen Lichtblitzen beleuchtet. Mithilfe eines Kehlkopfmikrofons oder des Elektroglottographie-Signals können die Lichtblitze synchronisiert immer in der gleichen Phase der Schwingung – also mit der gleichen Frequenz wie die der Stimmlippenschwingung – abgegeben werden, so dass ein scheinbar unbewegtes Bild entsteht, weil die Abfolge für den Untersucher zu einem einzigen Eindruck "verschmilzt". Weicht die Blitzrate geringfügig von der Stimmgrundfrequenz ab, trifft das Licht immer in einer anderen, zeitlich benachbarten Phase des Schwingungszyklus auf die Stimmlippen und der Beobachter nimmt die Bildfolge als ein bewegtes, wie in Zeitlupe ablaufendes Bild wahr, das aber aus Aufnahmen aus vielen verschiedenen Schwingungsperioden zusammengesetzt ist [Eysholdt und Lohscheller 2007; Fleischer und Hess 2006].

Basisparameter, die erhoben werden, sind Glottisschluss, Amplitude, Regularität, Randkantenverschieblichkeit und Symmetrie. Jeder dieser Punkte wird auf einer Skala von 0 (keine Abweichung) bis 3 (hochgradige Störung) oder alternativ auf der visuellen Analogskala eingestuft [Dejonckere et al. 2001].

Im Vergleich zur Laryngoskopie bietet die Laryngostroboskopie detailliertere Informationen über die Stimmlippenbeweglichkeit und ist sensitiver in der Detektion kleinerer Alterationen [Echternach et al. 2009; Fleischer und Hess 2006].

1.3 Läsionen des oberen Aerodigestivtrakts nach Allgemeinanästhesie

Den größten Einfluss auf die Entstehung von pharyngolaryngealen Beschwerden nach Allgemeinanästhesien hat die Art der Atemwegssicherung. In einer großen Untersuchung von Higgins und Mitarbeitern an insgesamt 5264 Patienten klagten 45,5% der Patienten nach endotrachealer Intubation über Halsschmerzen, bei der Anwendung einer Larynxmaske waren es dagegen 17,5% und nach Beatmung mit einer Gesichtsmaske nur 3,3% [Higgins et al. 2002]. Dabei macht es keinen Unterschied, ob zusätzlich ein oropharyngealer Tubus (sog. Guedel-Tubus) verwendet wird oder nicht [Monroe et al. 1990]. Ähnliche Relationen findet man, wenn man die Inzidenz von Heiserkeit nach den unterschiedlichen Methoden der Atemwegssicherung betrachtet [Brimacombe und Berry 1993].

Daher soll hier v.a. auf die Intubationsschäden, also auf die Probleme im Hals- und Kehlkopfbereich, die durch eine endotracheale Intubation bzw. durch den Endotrachealtubus entstehen, eingegangen werden.

1.3.1 Formen

1.3.1.1 Dysphonien

Eine Störung der Stimme wird als Dysphonie (von griechisch "dys" = Störung eines Zustandes und "phone" = Laut, Ton) bezeichnet. Die *Union der Europäischen Phoniater* definiert die Dysphonie als "Änderung des Stimmklangs und/oder Einschränkungen der Leistungsfähigkeit bzw. Belastbarkeit der Stimme und/oder subjektive Missemmpfindungen". Dabei ist Heiserkeit meist das dominierende Symptom der Dysphonie [Echternach et al. 2011a]. Sie entsteht durch Luftverlust während der Phonation bei inkomplettem Glottisschluss und/oder durch irreguläre Stimmlippenschwingungen. Luftverlust und Irregularität können entweder durch

strukturelle Veränderungen des Kehlkopfes im Sinne von makroskopisch- oder mikroskopisch-sichtbaren Läsionen oder bedingt durch Nervenschäden oder auch durch funktionelle Einschränkungen der Kehlkopfbeweglichkeit entstehen [Eysholdt et al. 2005].

a) Dysphonien durch organische Schäden

Bei Stimmstörungen, die durch organische Schäden entstehen, ist die Ursache meist gut lokalisierbar. Zu den häufigsten laryngealen Befunden nach Intubation können Stimmlippenödeme und sog. Polster (lokalierte Ödeme, auch als Auflockerungen bezeichnet), Hämatome und Ulcera gerechnet werden (s.a. Tab. 1). Diese akuten Intubationsschäden werden in drei Grade eingeteilt [Eckerbom et al. 1986]:

Tabelle 1: Einteilung der Intubationsschäden nach Eckerbom

Grad	Symptome/Befunde
I	Hyperämie, Ödem, Entfärbung der Schleimhaut
II	Ulzerationen und Nekrosen der Schleimhaut und der Lamina propria
III	tiefe Ulzerationen und Nekrosen, bis auf den Knorpel reichend

In das lockere Bindegewebe unter der Larynxmucosa lagert sich leicht Flüssigkeit ein und es entstehen Ödeme [Keane et al. 1982]. Während diese meist schnell – teilweise sogar innerhalb weniger Stunden – und ohne Residuen abklingen, können Hämatome, also Einblutungen in das Gewebe, narbig abheilen und somit dauerhafte Einschränkungen der Stimmfunktion nach sich ziehen [Echternach et al. 2011a; Yamanaka et al. 2009].

Ulzerationen entstehen aus einer Irritation der Schleimhaut, aus der sich innerhalb weniger Stunden eine Entzündung mit kleinen Einblutungen entwickelt. Das Epithel degeneriert und wird nekrotisch [Debain et al. 1968].

Auch höhergradige Läsionen können spontan abheilen. Wenn die Verletzung nicht bis auf die Basalmembran reicht, ist eine Restitutio ad integrum möglich. Ist die Muskulatur betroffen, kann sich das Epithel nicht vollständig regenerieren und durch Defektheilung entstehen Granulome oder Polypen [Kambič und Radšel 1978]. Diese seltenen Läsionen manifestieren sich meist erst Wochen bis Monate nach Intubation mit Heiserkeit, Halsschmerzen und/oder Dysphagie. Auch wenn Fälle von Spontanheilung

beschrieben sind, benötigen die Patienten normalerweise eine chirurgische oder medikamentöse Therapie [Blanc und Tremblay 1974; Kaneda et al. 1999].

Durch die Reepithelialisierung können die Ausführungsgänge kleiner Drüsen verschlossen werden; in der Folge entstehen Retentionszysten [Grzonka und Kleinsasser 1996].

Aus Nekrosen der freien Stimmlippenränder können Synechien oder laryngotracheale Membranen entstehen, die sowohl respiratorische als auch phonatorische Einschränkungen nach sich ziehen [Lindholm 1969].

Sind bereits Narben entstanden, muss von einer dauerhaften Beeinträchtigung der Stimmfunktion ausgegangen werden [Kambič und Radšel 1978].

b) Dysphonien durch funktionelle Schäden

Des Weiteren können durch den Tubus auch sogenannte funktionelle Dysphonien hervorgerufen werden. Dabei handelt es sich um Stimmstörungen ohne strukturelle oder neurologische Pathologien, d.h. es werden in der Lupenlaryngoskopie keine morphologischen Auffälligkeiten gesehen. Zum Symptom der Heiserkeit kommt es hier wahrscheinlich durch eine Dysregulation der laryngealen und paralaryngealen Muskelaktivität; dies resultiert in einer Verschiebung des dynamischen Gleichgewichts zwischen subglottischem Druck und muskulärem Tonus hin zu einem ineffektiven oder unökonomischen Verhältnis [Roy 2003].

Klinisch zeigt sich eine matte oder heisere Stimme, oft gepaart mit einer vorzeitigen Stimmermüdung und zusätzlichen Symptomen wie "Kitzeln" im Kehlkopf, Räusperzwang oder Globusgefühl [Müller et al. 2009]. Makroskopisch sind die Stimmlippen unauffällig. Laryngostroboskopisch fallen Veränderungen in Amplitude, Randkantenverschiebung und/oder Schwingungssymmetrie auf [Morrison et al. 1986].

Funktionelle Dysphonien können Auslöser für organische Störungen wie Phonationsverdickungen (sog. "Schreiknötchen") oder Randkantenödeme sein. Umgekehrt liegt bei fast jeder organischen Störung eine konsekutive funktionelle Beeinträchtigung vor [Echternach et al. 2011a].

c) Dysphonien durch Stimmlippenstillstand

Störungen der respiratorischen Stimmlippenbeweglichkeit in Folge von In- oder Extubation treten im Gegensatz zu den zuvor genannten phonatorischen Einschränkungen deutlich seltener auf.

Stimmlippenlähmungen durch intubationsbedingte Nervenläsionen sind mit 1,4% der Fälle ein sehr seltes Ereignis [Friedrich et al. 2000]. Man geht in diesen Fällen von einer Druckschädigung des R. anterior des N. laryngeus recurrens im Bereich zwischen Schild- und Aryknorpel bzw. der Trachealwand aus [Brandwein et al. 1986; Cavo 1985]. Ursachen können ein in der Glottisebene geblockter Cuff oder insgesamt zu hohe Cuffdrücke sein [Ellis und Pallister 1975]. Mögliche weitere Schädigungsmechanismen sind Dehnungsverletzungen des N. laryngeus recurrens durch Hyperextension des Kopfes oder durch Zug am Larynx, z.B. bei einer (akzidentellen) Extubation mit noch geblocktem Cuff [Heinemann und Kalff 1982]. Durch die Nervenschädigung kommt es am häufigsten zu einem Stimmlippenstillstand in Paramedianstellung, einer Position zwischen Respirations- und Phonationsstellung. Dadurch ist ein vollständiger Glottisschluss nicht mehr möglich; es entweicht mehr Luft, was die Stimme behaucht wirken lässt [Echternach et al. 2011a].

Differenzialdiagnostisch kommt bei einem Stimmlippenstillstand auch eine Luxation oder Subluxation des Aryknorpels in Frage. Am häufigsten wird der Knorpel nach anterior, medial und inferior verlagert. Ursächlich könnte hierbei das "Auffädeln" des Knorpels mit der Tubusspitze sein; mit dem Vorschieben des Tubus durch die Stimmritze wird der Knorpel dann aus seiner Position gedrängt (s. Abb. 5). Dabei ist die Luxation konditioniert durch die Form des Gelenks: das Arytenoid ist sehr mobil und die ovale Gelenkfläche manchmal sehr klein, so dass wenig Kraft ausreicht, um den Knorpel zu luxieren [Kambič und Radšel 1978]. Durch eine Dehnung der aryepiglottischen Falten beim Anheben der Epiglottis mit dem Laryngoskop kann die Stabilität des Krikoarytenoidgelenks noch zusätzlich geschwächt werden [Echternach et al. 2011a]. Durch die abnorme Position des Aryknorpels kommt es dann zu einer Minderbeweglichkeit sowie zu einer Verkürzung der Stimmlippe und möglicherweise auch zu einem Niveauunterschied zwischen den beiden Stimmlippen mit resultierenden Stimmveränderungen [Paulsen et al. 1999].

Allerdings konnten Paulsen und Mitarbeiter in ihren Versuchen zeigen, dass durch das Intubationstrauma meist keine Subluxation per se verursacht wird. Sie folgerten, dass die Fixation des Aryknorpels erst durch einen konsekutiven Reizerguss bzw. ein Hämarthros entsteht.

Eine Extubation mit akzidentell nicht bzw. unvollständig entblocktem Cuff kann zu einer posterolateralen Knorpeldislokation führen, wobei auch hier die Fehlposition wahrscheinlich erst durch die Folgen des Traumas fixiert wird [Paulsen et al. 1999].

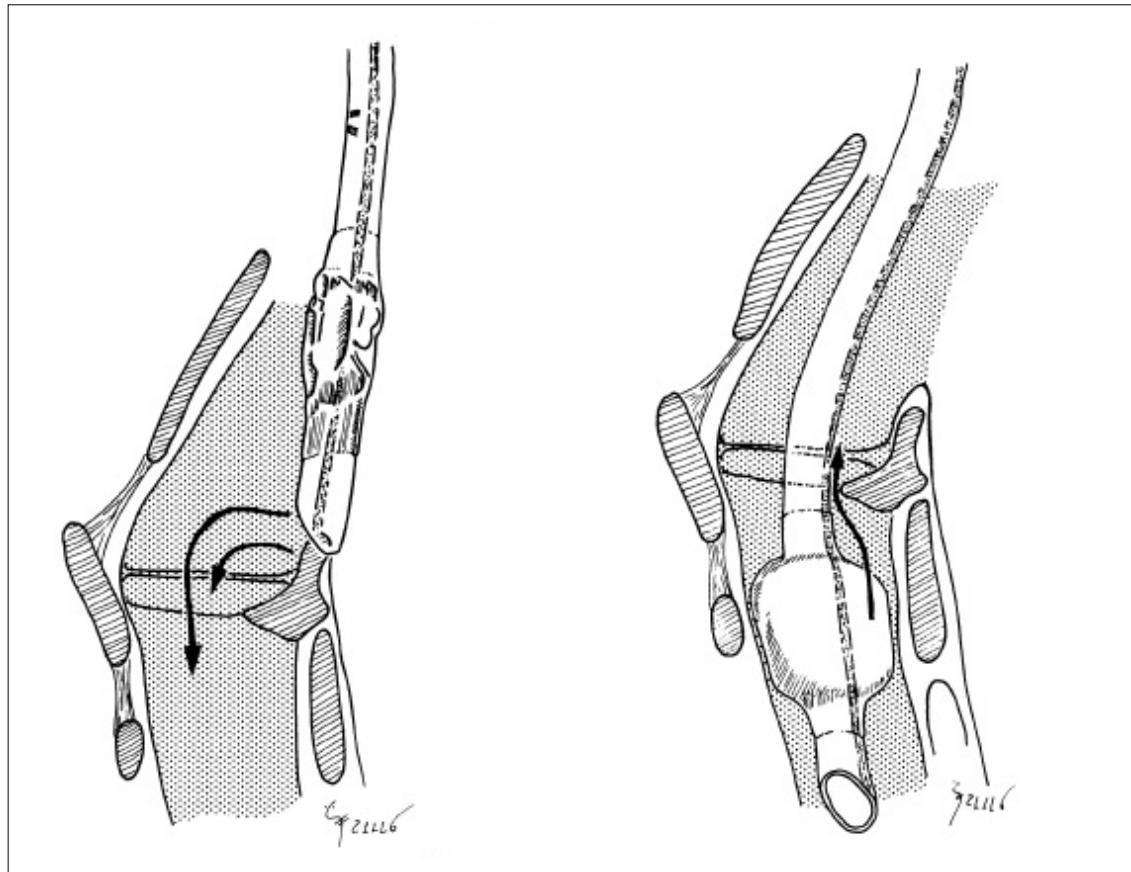


Abb. 5: Mechanismen der Aryknorpeldislokation. Links: bei Intubation. Rechts: bei Extubation (aus [Paulsen et al. 1999])

d) Dysphonien durch Veränderungen des Vokaltraktes

Der Vokaltrakt filtert und modifiziert den primären Kehlkopfton. Wahrscheinlich haben die Resonanzenschaften des Vokaltrakts außerdem einen retrograden Einfluss auf die Stimmquelle. Man nimmt an, dass akustische Wellen mit einer geringen zeitlichen Verzögerung im Vokaltrakt reflektiert werden und somit entweder den transglottalen Luftstrom oder die Stimmlippenschwingungen beeinflussen. Dadurch können Lautstärke, Klangfarbe und Klangqualität beeinflusst werden [Echternach 2011b; Titze 2008]. Änderungen der Beschaffenheit des Epilarynx- und des Pharynxbereiches können daher zu veränderten Schwingungseigenschaften und damit zum Symptom der Dysphonie im Sinne einer veränderten oder weniger leistungsfähigen Stimme führen [Echternach et al. 2011b]. Dies erklärt auch, warum Patienten trotz "Normalbefund" in der apparativen Diagnostik mit einer Dysphonie auffällig werden können.

1.3.1.2 Halsschmerzen

Die Häufigkeit postoperativer Halsschmerzen liegt in verschiedenen Studien zwischen 6,6 und 90% [Stock und Downs 1982]. Damit gehören sie zu den häufigsten Komplikationen nach Allgemeinanästhesien. Die genaue Ätiologie ist jedoch immer noch unklar [Scuderi 2010]. Auch gibt es nicht immer direkte Zusammenhänge zwischen sichtbaren Verletzungen und dem subjektiven Empfinden des einzelnen Patienten und die Interpretation der Halsschmerzen reicht von "unangenehmes Gefühl beim Schlucken" bis "kaum erträgliche Schmerzen ohne Belastung" [Peppard und Dickens 1983].

1.3.2 Entstehung

Als Ursache für die Intubationsschäden können (Mikro-)Traumen bzw. lokale Irritationen sowie eine reaktive Inflammation angenommen werden, welche durch die direkte Laryngoskopie und durch den translaryngeal platzierten Endotrachealtubus im Rachen- und im Kehlkopfbereich hervorgerufen werden. Dadurch können wichtige Organe des Phonations- und des Schluckaktes in ihrer Funktion beeinträchtigt werden [Ayoub et al. 1998; Rieger 1997].

Prädilektionsstellen für mechanische Tubusschädigungen sind die hinteren Dritteln der Stimmlippen sowie die Processus vocales der Aryknorpel. Prinzipiell können die Schädigungen aber im gesamten Verlauf des Endotrachealtubus auftreten [Blanc und Tremblay 1974; Echternach et al. 2011a].

Die Entstehung der Intubationsschäden korreliert nicht immer mit Schwierigkeiten im anästhesiologischen Management, die Schäden werden sowohl nach elektiven als auch nach Notfall-Intubationen gesehen [Echternach et al. 2011a; Grzonka und Kleinsasser 1996]. In einer Analyse der "closed claims"-Datenbank der American Society of Anesthesiologists waren bei Verletzungen des Kehlkopfs weniger häufig schwierige Intubationen beschrieben worden als im Gesamtkollektiv der Patienten mit einer Allgemeinanästhesie. 51% der pharyngealen Verletzungen traten jedoch bei Fällen mit schwieriger Intubation auf [Domino et al. 1999].

1.3.3 Risikofaktoren

Sowohl Anästhesie- und Operationsbedingte als auch Patienten-bedingte Einflussgrößen tragen zur Entstehung pharyngolaryngealer Pathologien bei.

1.3.3.1 Ausrüstung

Verschiedene Arten von Laryngoskopen wirken sich unterschiedlich auf Inzidenz und Schwere der pharyngolaryngealen Beschwerden aus [Maruyama et al. 2011].

Die Wahl des Endotrachealtubus spielt ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung von Halsschmerzen, Heiserkeit und pathologischen Stimmlippenbefunden. Dabei sind v.a. Tubusdurchmesser [Stout et al. 1987], die Form des Tubus [Alexopoulos und Lindholm 1983] sowie die Blockungsmanschette am distalen Tubus-Ende, der sog. Cuff, [Raeder et al. 1985] von Bedeutung.

1.3.3.2 Anästhesist und Narkoseführung

Ein weiterer großer Einflussfaktor sind der Anästhesist und seine Narkoseführung. Unvorsichtige Handhabung des Laryngoskops kann Lazerationen im Pharynx und am Larynx entstehen lassen [Keane et al. 1982]. Je unerfahrener und ungeübter die Person, die intubiert, desto häufiger sind Halsschmerzen, Heiserkeit und pathologische Stimmbandbefunde [McHardy und Chung 1999].

Auch die Wahl der Medikamente spielt eine Rolle. Die Verwendung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien zur Intubation wirkt sich positiv auf die Intubationsbedingungen und somit auch auf Inzidenz und Dauer von pathologischen Stimmlippenbefunden und postoperativer Heiserkeit aus [Mencke et al. 2003]. Beim Einsatz von Lachgas (N_2O) zur Narkoseaufrechterhaltung kommt es zur Diffusion von Lachgas in den Cuff des Tubus, der dadurch – wenn nicht ständig nachgeregelt wird – kontinuierlich an Volumen und Druck zunimmt und so Schäden verursachen kann [Stanley 1975].

Zu flache Narkoseführung führt über Reflexe zu Husten, Würgen und Pressen gegen den Tubus, der sich dadurch in der Trachea und der Kehlkopfgebene bewegt. Auch eine Spontanatmung über den Tubus führt zu Positionsänderungen des Tubus, da sich die Atemwege während der Inspiration verlängern und dilatieren und in der anschließenden Exspirationsphase passiv verkürzt werden. Zusätzlich öffnen und schließen sich die Stimmbänder bei jedem Atemzug und "schlagen" so gegen den Tubus [Blanc und Tremblay 1974].

1.3.3.3 Operation

Bei Bewegungen des Tubus spielt auch die Operation und die dafür notwendige Lagerung eine Rolle. Muss der Patient für die Operation in eine andere Position als während der Intubation gelagert werden, hat dies eine mehr oder weniger starke Bewegung des Tubus innerhalb der oberen Atemwege einschließlich der Trachea zur Folge und führt so zu Schäden im Bereich dieser Strukturen [Christensen et al. 1994; Conrardy et al. 1976; McHardy und Chung 1999].

Zudem können die Nn. laryngei auch direkt geschädigt werden; besonders häufig ist dies in der Herz- oder der Schilddrüsen-Chirurgie der Fall [Dimarakis und Protopapas 2004; Dralle et al. 2004].

Auch die Dauer der Operation und damit die Dauer des "Intubiert-Seins" haben Einfluss auf Schwere und Inzidenz von Halsschmerzen, Heiserkeit und pathologischen Stimmlippenschäden. Gleiches gilt für eine postoperativ erforderliche Nachbeatmung [Harrison und Tonkin 1968; Jones et al. 1992].

1.3.3.4 Patientenbedingte Faktoren

Als demographische Risikofaktoren gelten weibliches Geschlecht und höheres Alter [Biro et al. 2005; Yamanaka et al. 2009].

Anatomische Gegebenheiten wie ein fliehendes Kinn oder ein kurzer Hals sowie ggf. angeborene bzw. erworbene Anomalien im Gesichts- und Halsbereich oder auch Übergewicht erschweren die Laryngoskopie und prädisponieren so eher zu einer traumatischen Intubation [Blanc und Tremblay 1974].

Umstände wie chronische und konsumierende Erkrankungen, Mangelernährung oder eine Steroiddauertherapie, welche die Heilung beeinträchtigen, sowie Faktoren, die eine Ödementstehung begünstigen, wie z.B. Infektionen der oberen Atemwege, Allergien oder eine relative Hyperhydratation im Falle von Herz- oder Niereninsuffizienz, tragen außerdem zur Entstehung von Pathologien nach translaryngealer Intubation bei [Blanc und Tremblay 1974]. Auch postoperativem Erbrechen wird ein Stellenwert zugesprochen [Biro et al. 2005].

1.4 Bisheriger Stand der Forschung

1.4.1 Bekannte Risikofaktoren

Zahlreiche Studien konnten in der Vergangenheit Risikofaktoren für das Auftreten von Pharynx- und Larynxtraumata identifizieren (s.o. sowie Tab. 2).

Tabelle 2: Risikofaktoren für pharyngolaryngeale Beschwerden

Art der Atemwegssicherung	Tubus > Larynxmaske > Gesichtsmaske [Higgins et al. 2002]
Art und Beschaffenheit des Materials	<ul style="list-style-type: none"> verwendetes Laryngoskop [Maruyama et al. 2011] Form, Art und Durchmesser des Tubus [Loeser et al. 1978b; Stout et al. 1987] Cuff-Druck und -Design [Loeser et al. 1976; Raeder et al. 1985]
Anästhesist und Narkoseführung	<ul style="list-style-type: none"> geringe Erfahrung [Keane et al. 1982; McHardy und Chung 1999] Intubationsbedingungen [Mencke et al. 2003] verwendete Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> keine Muskelrelaxanzien [Mencke et al. 2003] Succinylcholin [Capan et al. 1983] Lachgas [Stanley 1975] (zu) flache Narkose [Blanc und Tremblay 1974]
Operation und Lagerung	<ul style="list-style-type: none"> Eingriffe im Kopf-, Hals- und Thoraxbereich [Dimarakis und Protopapas 2004; Dralle et al. 2004] lange OP-Dauer und damit lange Intubationszeit bzw. erforderliche Nachbeatmung [Harrison und Tonkin 1968; Jones et al. 1992] Lagerung: <ul style="list-style-type: none"> Seit-/Bauchlagerung [Christensen et al. 1994] abweichende Kopfpositionen [Conrardy et al. 1976; McHardy und Chung 1999]

Tabelle 2: Risikofaktoren für pharyngolaryngeale Beschwerden (Fortsetzung)

Patientenfaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • weibliches Geschlecht [Biro et al. 2005] • höheres Alter [Yamanaka et al. 2009] • Anatomie und daraus resultierende Intubationsbedingungen [Blanc und Tremblay 1975] • Grunderkrankungen [Blanc und Tremblay 1974], die <ul style="list-style-type: none"> ◦ eine Ödementstehung begünstigen ◦ den Heilungsverlauf beeinträchtigen
-------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1.4.2 Ansätze, Halsschmerzen und Heiserkeit nach Intubation zu reduzieren

In anderen Arbeiten wurde nach Mitteln und Wegen gesucht, um das Risiko für das Auftreten der Beschwerden oder deren Dauer zu reduzieren:

1.4.2.1 Steroide

Für die Beschwerden nach einer Intubationsnarkose ist wahrscheinlich eine lokale Entzündung verantwortlich [Ayoub et al. 1998]. Da Steroide diese Inflammationsreaktion hemmen können, wurden Studien mit verschiedenen Wirkstoffen in unterschiedlichen Applikationsformen und Dosierungen durchgeführt [Ayoub et al. 1998; Bagchi et al. 2012; el Hakim 1993; Park et al. 2008; Stride 1990; Tazeh-kand et al. 2010]. Dabei konnten teilweise positive Ergebnisse erzielt werden, auf die in der Diskussion noch weiter eingegangen wird. Ob und wie sich diese Immunmodulation – v.a. bei systemischer Gabe – auf den gesamten Organismus auswirkt, wurde jedoch nicht untersucht. Einschränkungen zeigen sich hierbei v.a. bei Applikationsformen, die eine aktive Mitarbeit und Kooperation des Patienten erfordern, wie z.B. bei einer Inhalation [Tazeh-kand et al. 2010], die bei sedierten (prämedizierten) oder anderweitig mental eingeschränkten Patienten nicht immer gewährleistet werden kann.

1.4.2.2 Lokalanästhetika

Einen weiteren Ansatz bietet die Annahme, dass der starke Stimulus der Laryngoskopie bzw. das Einführen des Tubus sensible C-Fasern aktiviert und eine sekundäre Neuroplastizität, die mit postoperativen Halsschmerzen und Hustenreiz assoziiert sein

könnte, hervorruft. Da Lokalanästhetika die Exzitation jener C-Fasern verhindern und damit auch die Freisetzung von Neuropeptiden unterdrücken, könnte dies eine Möglichkeit zur längerfristigen Reduktion der pharyngolaryngealen Beschwerden sein, auch wenn die eigentliche lokalanästhetische Wirkung schon abgeklungen ist [Chang 1999; Solway und Leff 1981]. Die Ergebnisse sind uneinheitlich; sie werden in der Diskussion noch weiter erläutert.

1.4.2.3 Topische Adjuvanzien

Und auch wenn Methoden wie das Gurgeln mit Acetylsalicylsäure-Dispersion, Benzydamin [Agarwal et al. 2006], Ketamin [Canbay et al. 2008] oder einer Lakritz-Lösung [Agarwal et al. 2009] bzw. das Lutschen von Magnesium-Pastillen [Borazan et al. 2012] oder Amyl-m-Kresol (Strepsils®) [Ebneshahidi und Mohseni 2010] vor Intubation positive Ergebnisse hinsichtlich der Reduktion von postoperativen Halsschmerzen und/oder postoperativer Heiserkeit erbrachten, sind diese aufgrund mangelnder Praktikabilität und möglicher Nebenwirkungen wie z.B. ein Verschlucken der Lösungen bei bereits wirksamer Prämedikation, bisher nicht weit verbreitet.

1.5 Zielsetzung der Studie

Bisher zielten die meisten Ansätze von Studien zur Prävention der Halsschmerzen und Heiserkeit auf den Intubationsvorgang selbst bzw. auf die Zeit davor ab. Allerdings lässt sich der Zeitpunkt der Entstehung der Tubus-assoziierten Schäden nicht exakt bestimmen.

Es besteht auch die Möglichkeit, dass die pathologischen Stimmbandbefunde erst in der Phase, in der der Patient intubiert ist, entstehen. Eine denkbare Ursache dafür sind unterschiedliche Varianten zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie und ein möglicherweise damit verbundenes unterschiedliches Verhalten des Kehlkopfes bzw. des Rachenraums.

Daher wurde in dieser Studie versucht, herauszufinden, welche Auswirkungen eine balancierte Anästhesie mit Sevofluran im Vergleich zu einer total-intravenösen Anästhesie mit Propofol bei ansonsten gleichen Rahmenbedingungen auf die pharyngolaryngeale Morbidität nach Intubationsnarkosen hat.

Dabei wurden folgende Fragen gestellt:

- entstehen die sog. Intubationsschäden nicht nur während des Intubationsvorganges, sondern (auch) während der Tubus an Ort und Stelle ist?
- wenn ja - kann das Verfahren zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie diese Schäden beeinflussen?
- hat Sevofluran aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften einen Einfluss auf Inzidenz und Schwere der pathologischen Stimmlippenbefunde nach endotrachealer Intubation?
- wirkt sich das Narkoseverfahren auch auf klinische Symptome der Intubationsschäden wie Halsschmerzen und Heiserkeit aus?

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Ethikvotum und Studienregistrierung

Die Studie wurde der unabhängigen Ethikkommission der Universität Rostock zur Begutachtung angezeigt und unter der Registrierungsnummer *A 2010 29* am 10. Mai 2010 genehmigt.

Unter der Identifikationsnummer *NCT01616966* und dem Titel "*Laryngeal Injuries After Removal of the Tracheal Tube: A Comparison Between Sevoflurane and Propofol*" wurde die Studie im *Protocol Registration System* bei *ClinicalTrials.gov* registriert.

2.2 Patientenauswahl

Alle Patienten der Studie unterzogen sich zwischen September 2010 und August 2011 in der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie "Otto Körner" der Universitätsmedizin Rostock einer elektiven Operation an der Glandula parotis, den Ohren oder am äußeren Hals. Eingeschlossen wurden alle Patienten im Alter zwischen 18 und 80 Jahren, die für die geplante Operation eine Intubationsnarkose benötigten und die in der präanästhesiologischen Visite einem ASA-Score zwischen I und III [Owens et al. 1978] zugeordnet worden waren.

Wurde vom prämedizierenden Anästhesisten der Verdacht auf eine schwierige Intubation geäußert, z.B. bei einer Einordnung in die Mallampati-Klassen III oder IV [Mallampati et al. 1985], bei einer kleinen Mundöffnung (< 3,5 cm) oder bei anatomischen Besonderheiten, die eine konventionelle Intubation erschweren könnten, erfolgte kein Einschluss in die Studie. Auch wenn bei vorausgegangenen Intubationen ein Laryngoskopie-Grad III oder IV nach Cormack/Lehane [Cormack und Lehane 1984] vorgelegen hatte, wurden die Patienten nicht in die Studie aufgenommen.

Zusätzlich wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

- Ablehnung durch den Patienten
- Symptome einer Larynxerkrankung
- anamnestische Kehlkopferkrankungen oder -operationen
- erhöhtes Aspirationsrisiko
- Adipositas magna ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$)
- bekannte Allergien gegen verwendete Medikamente
- Patienten mit Steroid-Dauermedikation

2.3 Ablauf

2.3.1 Operative, anästhesiologische und Studien-Aufklärung

Nach der Indikationsstellung zur Operation durch den behandelnden HNO-Arzt erfolgte die präoperative Evaluation der Patienten nach den gemeinsamen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin [Geldner et al. 2010]: neben einer sorgfältigen Anamnese über die Krankengeschichte sowie ggf. bereits stattgehabte Operationen und Narkosen erfolgte eine gründliche körperliche Untersuchung sowie eine Auswertung von bereits mitgebrachten bzw. veranlassten weiterführenden Untersuchungen (12-Kanal-EKG, laborchemische Diagnostik, Röntgen-Untersuchungen, Lungenfunktionsuntersuchungen, Echokardiographien o.ä.). Danach wurden die Patienten über die Intubationsnarkose als Narkoseverfahren der Wahl sowie über mögliche Risiken und Komplikationen einer Allgemeinanästhesie aufgeklärt.

Im Anschluss wurden die Patienten über die Möglichkeit der Teilnahme an einer Studie über "Halsschmerzen und Heiserkeit nach unterschiedlichen Narkoseverfahren" und deren Ablauf informiert.

Im Falle einer Einwilligung erhielten die Patienten einen Informationsbogen und eine Kopie der von ihnen unterzeichneten Einwilligungserklärung. Es wurde nochmals darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig sei, dass die Teilnahme jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden könne, und dass in diesem Fall keine Nachteile für die weitere Behandlung entstünden.

2.3.2 Präoperative Laryngostroboskopie

Um einen präoperativen Ausgangsbefund zu erhalten und gegebenenfalls bereits bestehende Pathologien aufzudecken, die in der klinischen Untersuchung nicht auffällig waren und zum Vergleich für die postoperative Einschätzung der Stimmlippenmorphologie und -funktion wurde bei allen Teilnehmern der Studie der Kehlkopf von einem HNO-Arzt untersucht.

Die Untersuchung erfolgte mit der Hopkins® Video-Strobo-Laryngoskop-Optik (8706 CA, 70°, oval sheath, 7,2 x 9,3 mm; Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland), gekoppelt mit dem Demuth automatic®-Laryngoskopie-Gerät (Demuth Elektronik, Hamburg, Deutschland). Die Bildsequenzen wurden mit Hilfe des rpSzene-System (Software-Version 7.0, Rehder/Partner GmbH, Hamburg, Deutschland) dokumentiert.

2.3.3 Gruppeneinteilung

Die geeigneten Patienten wurden anhand einer Randomisierungsliste in zwei Gruppen aufgeteilt. Diese Liste wurde mit dem *Research Randomizer* erstellt [www.randomizer.org; aufgerufen am 01.08.2010]. Bei der einen Hälfte der Patienten sollte die Narkose per inhalationem mit Sevofluran im Sinne einer balancierten Anästhesie, bei der anderen mit Propofol intravenös als sog. total-intravenöse Anästhesie (TIVA) aufrechterhalten werden.

2.3.4 Narkoseeinleitung

Am OP-Tag erhielten alle Patienten etwa 60 Minuten vor Narkoseeinleitung 3,75 bis 11,25 mg Midazolam (Dormicum®, Roche Deutschland Holding GmbH, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) per os zur Anxiolyse und im Fall von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen bzw. Intubationsnarkosen (PONV) in der Vorgesichte zusätzlich 150 mg Dimenhydrinat (Vomex A® Retardkapseln, Astellas Pharma GmbH, München, Deutschland) p.o. zur PONV-Prophylaxe.

Im OP-Saal wurden die Patienten mit 3-Kanal-EKG, nicht-invasiver Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie (Datex Ohmeda, GE Healthcare, Chalfont St Giles, Großbritannien) überwacht und mit mindestens einer peripheren Venenverweilkanüle (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) ausgestattet.

Um einen Vergleich der Narkosetiefe zwischen beiden Gruppen ziehen zu können, wurden alle Patienten mit BIS®-Monitoring (Version 1.15.02.22, Firma Aspect Medical Systems International B.V., De Meern, Niederlande) überwacht. Dazu wurde der BIS-quattro®-Sensor auf die vorher entfettete Haut der Stirn über der dominanten Hirnhemisphäre – bei Rechtshändern auf die linke Stirn, bei Linkshändern auf der rechten Stirn – geklebt und mit dem Gerät gekoppelt. Die Analyse erfolgte mit der Anwendungsversion VISTA 3.20 sowie der Plattformversion VISTA 2.03 mit einem Mittelungskreis von 10 Sekunden.

Zur quantitativen neuromuskulären Überwachung wurde ein TOF-Watch-SX®-Gerät (Organon Ltd., Dublin, Irland) mit Einmalklebeeletroden (Kendall® ECG electrodes H34SG, Covidien, Dublin, Irland) angebracht. Als Stimulationsort wurde dabei der distale Unterarm gewählt, um den Nervus ulnaris zu stimulieren; der Beschleunigungssensor wurde am Daumen befestigt, um die Erfolgsantworten des M. adductor pollicis aufzuzeichnen. Die Finger der Hand wurden so fixiert, dass der Daumen frei beweglich und die Hand stabil gelagert war.

Zur Prophylaxe von Übelkeit oder Erbrechen – sowohl Anästhetika- als auch OP- bedingt – erhielten alle Patienten 4 mg Dexamethason (Dexa 4mg inject Jenapharm®, mibe GmbH Arzneimittel, Brehna, Deutschland) und 4 mg Ondansetron (Zofran®, GlaxoSmithKline, London, Großbritannien).

Nach der Präoxygenierungs-Denitrogenierungs-Phase erhielten alle Patienten zwei Minuten lang 0,4 µg/kg/min Remifentanil i.v. (Ultiva® 2 mg, GlaxoSmithKline, London, Großbritannien) und danach 1,5 - 2,5 mg/kg KG Propofol i.v. (Propofol-Lipuro® 1%, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) bis zum Erlöschen des Lidreflexes. Mit Eintreten des Atemstillstands erfolgte die Maskenbeatmung des Patienten, falls nötig unter Zuhilfenahme eines oropharyngealen Tubus (sog. Guedel-Tubus). Währenddessen wurde die Kalibration des TOF-Watch®SX-Gerätes durchgeführt. Mit Erreichen der Stabilisierungsphase wurden 0,45 mg/kg KG Rocuronium (Esmeron®, Essex Pharma GmbH, München, Deutschland) über fünf Sekunden i.v. injiziert und das Gerät so eingestellt, dass alle zwölf Sekunden eine Vierfachreizung, die sog. Train-of-four-(TOF-)Stimulation, mit der vom Gerät während der Kalibration ermittelten supramaximalen Stromstärke abgegeben wurde, um so Wirkungseintritt, den intraoperativen Blockadeverlauf und die neuromuskuläre Erholung beurteilen zu können.

Falls nach vier Minuten noch keine vollständige neuromuskuläre Blockade – drei aufeinanderfolgende Messungen mit "0" – erreicht war, wurden weitere 0,15 mg/kg KG Rocuronium injiziert. Dies wurde ggf. nach weiteren zwei Minuten wiederholt.

Wenn es Hinweise auf eine unzureichende Narkosetiefe – sowohl auf Grund des BIS®-Monitorings als auch anhand von klinischen Zeichen – gab, wurden repetitiv Propofol-Boli à 20 mg appliziert.

Bei komplettem neuromuskulärem Block erfolgte die Laryngoskopie mit Hilfe eines Macintosh-Spatels der Größe 3 oder 4. Bei einem Laryngoskopiebefund nach Cormack und Lehane (C/L) Grad I oder II [Cormack und Lehane 1984] wurde die orotracheale Intubation unter direkter Visualisierung der Glottisebene durchgeführt. War der Blick auf die Stimmlippen im Sinne der Grade C/L III oder IV nicht direkt möglich, wurde versucht, durch ein sog. BURP-Manöver [Knill 1993], also einen Druck von außen auf den Schildknorpel nach hinten, oben und rechts, eine Intubation unter Sicht zu ermöglichen.

Frauen erhielten einen RAE-Orotrachealtubus (Mallinckrodt®, Covidien, Dublin, Irland) mit einem Innendurchmesser von 7,0 mm, Männer einen Tubus mit 8,0 mm.

Die Tubusspitze und die Blockungsmanschette wurden mit wasserlöslichem Lidocain-Spray (Xylocain®-Pumpspray 1%, AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland) gleitfähig gemacht.

Nach erfolgreicher Platzierung des Tubus wurde der Cuff mit Hilfe eines Cuffdruckreglers (Mallinckrodt®, Covidien, Dublin, Irland) auf einen Druck von 25 cmH₂O geblockt, der intraoperativ beibehalten wurde.

Während des Intubationsvorgangs wurde die Zeit vom Einsetzen des Laryngoskops bis zum Blocken des Cuffs gemessen. Zusätzlich zum Laryngoskopiebefund nach Cormack und Lehane wurden die Intubationsbedingungen gemäß der "Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision" [Fuchs-Buder et al. 2007] aufgezeichnet. Dabei wurden die Kieferrelaxation, der Widerstand beim Einsetzen des Laryngoskops, die Position und Bewegung der Stimmlippen sowie Zwerchfellreaktionen und/oder Husten bei der Laryngoskopie und beim Vorschieben des Tubus bewertet (s. Tab. 3).

Tabelle 3: Intubationsbedingungen nach GCRP [Fuchs-Buder et al. 2007]

	klinisch akzeptabel		klinisch nicht akzeptabel
	exzellent	gut	schlecht
Kieferrelaxation	sehr gut	gut	schlecht
Laryngoskop-widerstand	kein	gering	stark
Stimmlippenposition/-bewegung	abduziert	intermediär/ Bewegung vorhanden	geschlossen
Zwerchfellreaktion	keine	≤ 2 Kontraktionen, < 5 s	> 2 Kontraktionen, > 5 Sekunden

Bedingungen wurden als "exzellent" gewertet, wenn alle Kriterien mit exzellent bewertet wurden, als "gut" wenn jede Variable entweder gut oder exzellent war und als "schlecht", wenn mindestens eine Größe als schlecht bezeichnet wurde. Exzellente und gute Bedingungen wurden als "klinisch akzeptabel" gewertet, lagen schlechte Intubationsbedingungen vor, wurde dies als "klinisch nicht akzeptabel" eingestuft.

Außerdem erfolgte eine Graduierung des Intubationsvorgangs mit dem Intubation Difficulty Scale (IDS) nach den von Adnet vorgeschlagenen Kriterien, wobei ein Score

über 5 Punkten (s. Tab. 4) als "schwierige Intubation" gewertet wurde [Adnet et al. 1997].

Tabelle 4: Intubation Difficulty Scale nach Adnet [Adnet et al. 1997]

Parameter	Berechnung
Anzahl der Intubationsversuche	1 Punkt für jeden Versuch > 1
Anzahl der Personen, die einen Intubationsversuch unternommen haben	1 Punkt für jede Person > 1
Anzahl an alternativen Techniken	jede Veränderung an der ursprünglichen Situation bringt einen Punkt, z.B. <ul style="list-style-type: none"> • Lagerungsänderung des Patienten • Materialwechsel (Spatel, Tubus, Führungsstab) • Veränderungen im Vorgehen (naso-/orotracheal) • andere Technik (Larynxmaske, Fiberoptik, ...)
Cormack und Lehane	Cormack/Lehane-Grad minus 1 (für den ersten Versuch)
aufgewendete Kraft	normal = 0, vermehrter Kraftaufwand = 1 Punkt
BURP-Manöver	nein = 0, ja = 1 Punkt
Stimmlippenbewegung/-position	Abduktion = 0 Adduktion = 1 Punkt

2.3.5 Narkoseführung

Nach erfolgreicher Intubation wurden alle Patienten druckkontrolliert beatmet (PCV-Mode, Cato® edition Anästhesie-Ventilator, Dräger, Lübeck, Deutschland). Dabei wurde ein PEEP von 5 bis 8 cmH₂O appliziert und die inspiratorische Sauerstoffkonzentration so gewählt, dass die pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigungen über 95% lagen.

Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte entsprechend der Zuordnung in die beiden Studiengruppen entweder mit mindestens 4 mg/kg/h Propofol (Propofol-Lipuro® 2%, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) oder mindestens 1 Vol% Sevofluran (Sevorane®, Abbott GmbH und Co. KG, Wiesbaden, Deutschland) in der endtidalen Messung, wobei jeweils ein Ziel-BIS-Bereich von 40 bis 50 angestrebt wurde. Bei BIS-Indices unter 40 wurde die Applikation der Hypnotika jedoch nicht

unter die im Studienprotokoll vorgesehenen Dosierungen gesenkt. Eine Minute nach Intubation wurde die Remifentanil-Dosierung auf 0,25 µg/kg/min reduziert und im Verlauf der Operation an die Schmerzreize bis maximal 0,35 µg/kg/min angepasst. Alle Patienten erhielten intraoperativ entweder 1,5 g Metamizol i.v. (Novaminsulfon-ratiopharm®, Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) oder 1 g Paracetamol i.v. (Perfalgan®, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München, Deutschland) als Nicht-Opiod-Analgetikum sowie ca. 30 Minuten vor OP-Ende 0,05 - 0,1 mg/kg Piritramid i.v. (Dipidolor®, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland). Das neuromuskuläre Monitoring wurde intraoperativ mittels TOF-Stimulation alle 15 Sekunden bis zum Erreichen einer ausreichenden neuromuskulären Erholung – drei aufeinanderfolgende Messungen mit einer TOF-Ratio > 95% – fortgeführt und dokumentiert.

2.3.6 Narkoseausleitung

Zum OP-Ende wurde die Zufuhr der Anästhetika gestoppt und die FiO₂ auf 1,0 erhöht. Falls eine Antagonisierung des Muskelrelaxans erforderlich war, erfolgte dies ab einer TOF-Ratio > 50% mit 10 - 20 µg/kg Neostigmin (Rotexmedica, Trittau, Deutschland) und 0,5 - 1 mg Atropin (Atropinsulfat, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland), ansonsten mit Sugammadex (Bridion®, MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, Deutschland).

Alle Patienten wurden vorsichtig mit einem 16 Charr. Absaugkatheter (P.J. Dahlhausen & Co. GmbH, Köln, Deutschland) oral abgesaugt.

Nach Erreichen von Spontanatmung und Schutzreflexen sowie ausreichender Vigilanz wurde der Cuff des Tubus vollständig evakuiert und der Tubus anschließend entfernt. Dabei wurden Husten und Pressen gegen den Tubus dokumentiert.

Zwei Minuten nach Extubation wurde der BIS®-Sensor entfernt. Erst dann wurde der Wundverband durch die OP-Pflegekraft angelegt, um zusätzliche Bewegungen des Kopf-Hals-Bereiches und damit mögliche Irritationen der Larynx- und Trachealschleimhaut durch den Tubus zu vermeiden.

Bei normwerten Kreislaufparametern und ausreichender Oxygenierung wurde der Patient zur postoperativen Überwachung in den anästhesiologischen Aufwachraum (AWR) gebracht.

2.3.7 Postoperative Untersuchungen

Zehn Minuten nach Extubation sowie am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag (POD) wurden die Patienten nach Halsschmerzen befragt. Dabei wurden vier Abstufungen von "keine Schmerzen (Grad 0)" über "Schmerzen nur beim Schlucken (leichte Halsschmerzen, Grad 1)" und "konstante Halsschmerzen, die beim Schlucken stärker werden (moderate Halsschmerzen, Grad 2)" bis hin zu "konstante Schmerzen, die eine Schmerzmedikation erforderlich machen (starke Halsschmerzen, Grad 3)" unterschieden [Mencke et al. 2006a]. Die Teilnehmer wurden jedes Mal nach dem aktuellen Befinden sowie nach der maximalen Ausprägung seit der letzten Evaluation befragt. Dabei wurden gezielte Fragen mit limitierten Antwortmöglichkeiten (z.B. "Hatten Sie seit der letzten Befragung Halsschmerzen?") gestellt. Falls Schmerzen angegeben wurden, sollten die Patienten diese in ihrer Stärke in Ruhe und beim Schlucken anhand der numerischen Ratingskala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen) einschätzen.

Zu den gleichen Zeitpunkten fand auch die Erhebung der Heiserkeit in vier Graduierungen (s. Tab. 5) statt [Friedman et al. 1997]. Dazu wurde zum einen die Stimmqualität während des Gesprächs beurteilt, zum anderen wurden die Patienten konkret nach Heiserkeit zum aktuellen Zeitpunkt und seit dem letzten Interview befragt. Auch hier wurden gezielte Fragen mit limitierten Antwortmöglichkeiten gestellt. Am ersten postoperativen Tag erfolgte zusätzlich eine auditive Bewertung der Stimmqualität nach dem RBH-Schema durch einen HNO-Arzt.

Tabelle 5: Graduierung von Halsschmerzen und Heiserkeit

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Hals-schmerzen	keine	nur beim Schlucken	konstant, Zunahme beim Schlucken	stark, Analgetika erforderlich
Heiserkeit	keine	nur vom Patienten bemerkt	auch vom Untersucher bemerkt	Aphonie

(nach [Friedman et al. 1997] und [Mencke et al. 2006a])

Bei allen Studienteilnehmern wurde am ersten postoperativen Tag eine laryngostroboskopische Kontrolle von einem HNO-Arzt, der bezüglich des Narkoseverfahrens verblindet war, vorgenommen. Falls Symptome klinisch nach 72 h persistierten, wurde diese Untersuchung wiederholt bis zur subjektiven Beschwerdefreiheit der Patienten.

2.4 Statistik

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SigmaStat® für Windows (Version 3,5, Systat Software Inc., San José, California, USA).

Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. als Median mit Quartilenabstand oder als absolute und relative Häufigkeiten präsentiert. Der Vergleich der demographischen Daten erfolgte mit dem t-Test für unverbundene Stichproben bzw. mit dem Mann-Whitney-Rangsummen-Test. Die erhobenen Häufigkeiten in den beiden Studiengruppen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat- bzw. des Fischer-Yates-Test analysiert. Als statistisch-signifikant wurden dabei Ergebnisse mit $p < 0,05$ gewertet.

Die Kalkulation der Größe des Patientenkollektivs basiert auf der Studie von Maruyama und Mitarbeitern aus dem Jahr 2004 sowie auf der Untersuchung von Mencke und Mitarbeitern aus dem Jahr 2003. Es wurde angenommen, dass 55% der Patienten nach einer total-intravenösen Anästhesie und 16% der Patienten nach einer balancierten Anästhesie mit Desfluran über Heiserkeit klagen [Maruyama et al. 2004a; Mencke et al. 2003]. Für eine 80%ige Power und ein $\alpha = 0,05$ wären 52 Patienten nötig gewesen. Um eventuelle Ausfälle zu kompensieren, wurden 60 Studienteilnehmer eingeplant.

Die Diagramme zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurden mit Microsoft Excel 2010 für Windows® (Redmond, WA, USA) erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Im Zeitraum vom 9. September 2010 bis zum 16. August 2011 willigten 78 Patienten in die Teilnahme an der Studie ein und wurden dem HNO-Arzt zur präoperativen Evaluation vorgestellt. Bei fünf dieser Patienten waren die laryngologischen Voruntersuchungen aufgrund eines ausgeprägten Würgereizes nicht möglich, bei sieben Teilnehmern konnte die Stroboskopie aufgrund technischer oder personeller Gegebenheiten nicht durchgeführt werden. Bei weiteren sieben Probanden zeigten sich präoperativ Pathologien im Bereich des Kehlkopfes. Diese 19 Teilnehmer wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Die restlichen 59 Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert und durchliefen das Studienprotokoll. Ein Patient wurde aufgrund einer unerwartet schwierigen Intubation (C/L III) ausgeschlossen (s. a. Abb. 6).

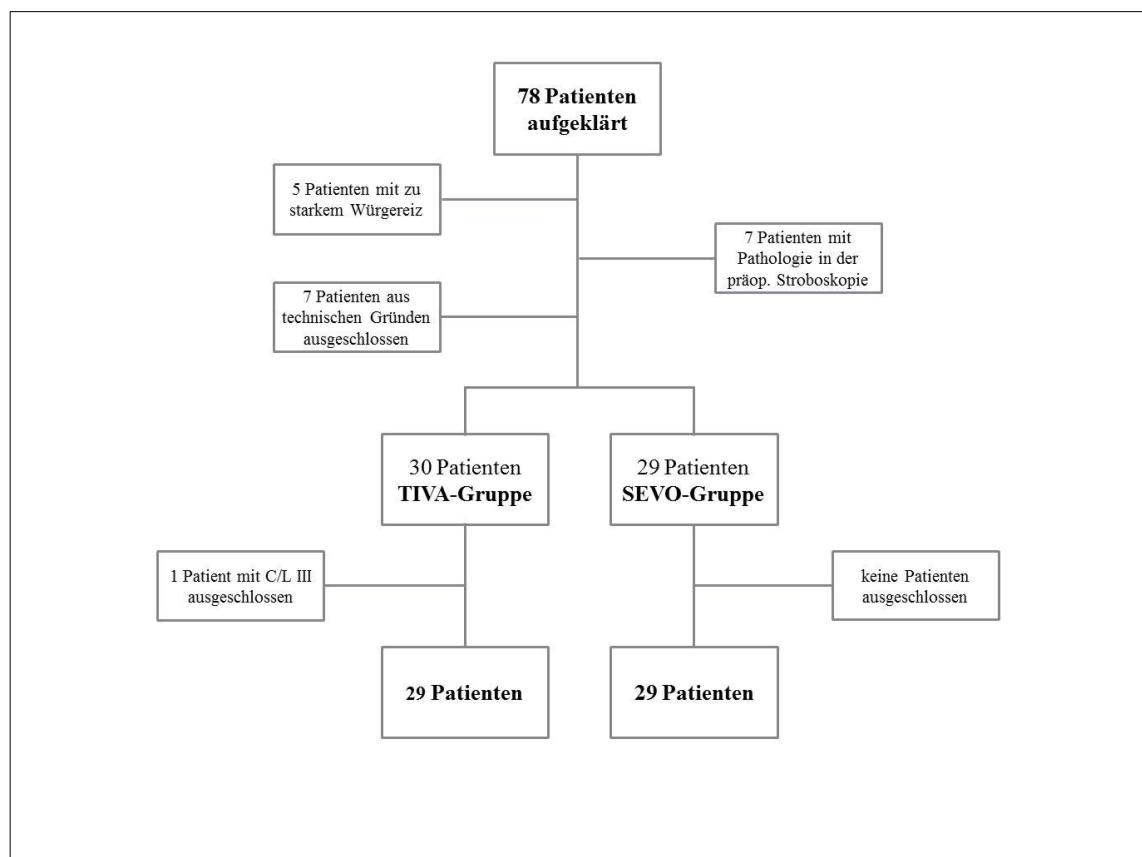


Abbildung 6: Verteilung der Patienten auf die beiden Studiengruppen

SEVO: balancierte Anästhesie mit Sevofluran, TIVA: total-intravenöse Anästhesie mit Propofol

Von den 58 Patienten, deren Daten vollständig ausgewertet werden konnten, waren 45% (n = 26) weiblich und 55% (n = 32) männlich. In den beiden Studiengruppen (SEVO- vs. TIVA-Gruppe) war die Geschlechterverteilung mit 15 bzw. 11 weiblichen und 14 bzw. 18 männlichen Teilnehmern nicht signifikant unterschiedlich (Fisher-Yates-Test; p = 1,00).

Auch hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant (s. Tab. 6).

Tabelle 6: Demographische Daten

	SEVO-Gruppe (n = 29)	TIVA-Gruppe (n = 29)	Signifikanzniveau
Alter [Jahre]	47,2 ± 17,2	48,3 ± 14,8	0,80
Größe [m]	1,722 ± 0,09	1,735 ± 0,1	0,61
Gewicht [kg]	75,1 ± 14,2	81,6 ± 17,2	0,12
BMI [kg/m²]	25,2 ± 4,1	26,8 ± 3,3	0,12

Mittelwert ± Standardabweichung; t-Test bzw. Mann-Whitney-Rangsummen-Test (Alter)

3.2 Vorerkrankungen und Lebensgewohnheiten

Eine Abschätzung der Vorerkrankungen wurde anhand der ASA-Klassifizierung [Owens et al. 1978] vorgenommen. Nachdem die Risikogruppen ASA IV und V von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen worden waren, verteilten sich die Patienten auf die Klassen I bis III (s. Abb. 7 und Tab. 7). Die Verteilung auf die beiden Studiengruppen war nicht signifikant unterschiedlich (p = 0,22).

Tabelle 7: Vorerkrankungen und Lebensgewohnheiten

	SEVO-Gruppe (n = 29)	TIVA-Gruppe (n = 29)	Signifikanzniveau
ASA-Status (I/II/III) [n(%)]	2/25/2 (7/86/7)	3/26/0 (10/90/0)	0,22
Reflux [n(%)]	3 (10)	5 (17)	1,00
Nikotinabusus [n(%)]	10 (35)	12 (41)	0,69
Nikotinabusus [packyears/Raucher]	9 (4 - 20)	13 (6,5 - 26,5)	0,49

Anzahl der Patienten [n] und (%); Median (Quartilenabstand); Chi-Quadrat-Test (ASA), Fisher-Yates-Test (Reflux, Nikotinabusus), t-Test (packyears)

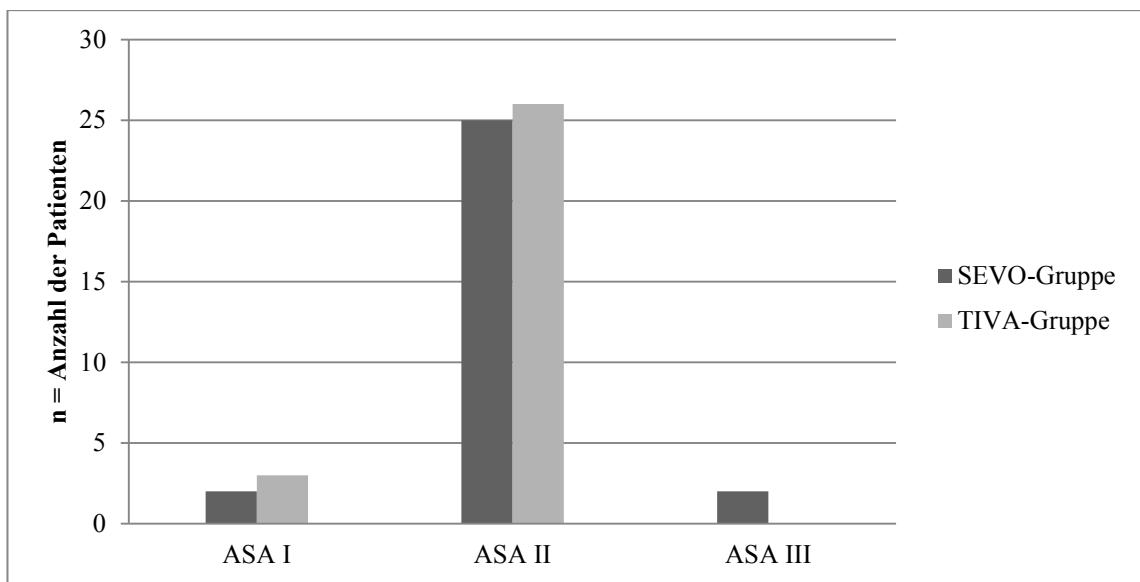


Abbildung 7: Verteilung des ASA-Status auf die beiden Studiengruppen

An gastroösophagealem Reflux litten insgesamt acht Personen (14%). Mit drei Patienten in der SEVO-Gruppe und fünf in der TIVA-Gruppe waren sie gleichmäßig auf die beiden Gruppen verteilt ($p = 1,00$; s. Tab. 7).

In der präanästhesiologischen Anamnese gaben insgesamt 22 Patienten einen regelmäßigen Nikotinkonsum an (s. Tab. 7).

3.3 Operation

Von den 58 Patienten unterzogen sich 52 einer Operation am Ohr, zwei wurden an der Glandula parotis operiert, bei einem Patienten wurden zervikale Lymphknoten und bei zwei Patienten wurde eine Halszyste entfernt. Bei einem Patienten erfolgte ein Eingriff am Ohr gemeinsam mit einer Lymphknotenexstirpation. Die meisten Operationen waren unilateral (95%), wobei 62% davon auf die linke und 33% auf die rechte Seite entfielen. Die Merkmale uni- vs. bilateral bzw. median und rechts vs. links waren gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt (Fisher-Yates-Test; $p = 1,00$). Die OP-Dauer war in beiden Gruppen mit im Median 73 bzw. 69 Minuten gleich (Mann-Whitney-Rangsummen-Test; $p = 0,74$).

3.4 Anästhesie

3.4.1 Medikamentendosierungen

Im Median erhielten die Patienten 160 mg Propofol (entsprechend 2,1 mg/kg KG) zur Narkoseeinleitung. Zum Erreichen einer vollständigen neuromuskulären Blockade waren im Median 35 mg Rocuronium (entsprechend 0,51 mg/kg KG) notwendig. Dabei war bei 17 Patienten mindestens eine Repetitionsdosis erforderlich. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Induktionsdosierungen in den beiden Gruppen (s. Tab. 8). Auch hinsichtlich der Repetitionsdosen des Muskelrelaxans unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant (Fisher-Yates-Test; $p = 1,00$).

Tabelle 8: Medikamente und Dosierungen

	SEVO-Gruppe	TIVA-Gruppe	Signifikanzniveau
Propofol [mg]	150 (100 - 280)	170 (90 - 260)	0,38
Rocuronium [mg]	30 (25 - 55)	40 (25 - 70)	0,17
Repetitionsdosis [n]	7	10	1,00

Median (Spannweite); n = Anzahl der Patienten;
Mann-Whitney-Rangsummen-Test; Fisher-Yates-Test (Repetitionsdosis)

3.4.2 Atemwegssicherung

Bei 23 Patienten (40%) – elf Mal in der SEVO- und zwölf Mal in der TIVA-Gruppe – war zur suffizienten Maskenbeatmung die Verwendung eines oropharyngealen Tubus nötig (Fisher-Yates-Test; $p = 1,00$).

93% der Intubationen gelangen im ersten Versuch (s. Tab. 9). In einem Fall musste ein defekter Tubus unmittelbar nach Intubation ausgetauscht werden. Bei einem Patienten musste dreimal laryngoskopiert werden.

Die Intubationsbedingungen waren bei einem Großteil der Studienteilnehmer (86%) klinisch akzeptabel, in 52% der Fälle konnten sogar exzellente Bedingungen erreicht werden. Lediglich in 14% wurden klinisch nicht-akzeptable Voraussetzungen vorgefunden (Fisher-Yates-Test; $p = 1,00$)

Limitierender Faktor für die Herabstufung war vor allem ein starker Widerstand bei der Laryngoskopie bei insgesamt 15% der Patienten, in einem Fall kombiniert mit geschlossenen Stimmlippen beim ersten Intubationsversuch. Nur einmal war eine mangelhafte Kieferrelaxation für die Einschätzung als "nicht-akzeptable

Intubationsbedingung" verantwortlich. Zwerchfellreaktionen wie Husten oder Bewegungen der Extremitäten beim Vorschieben des Tubus durch den Kehlkopf in die Trachea wurden nicht beobachtet.

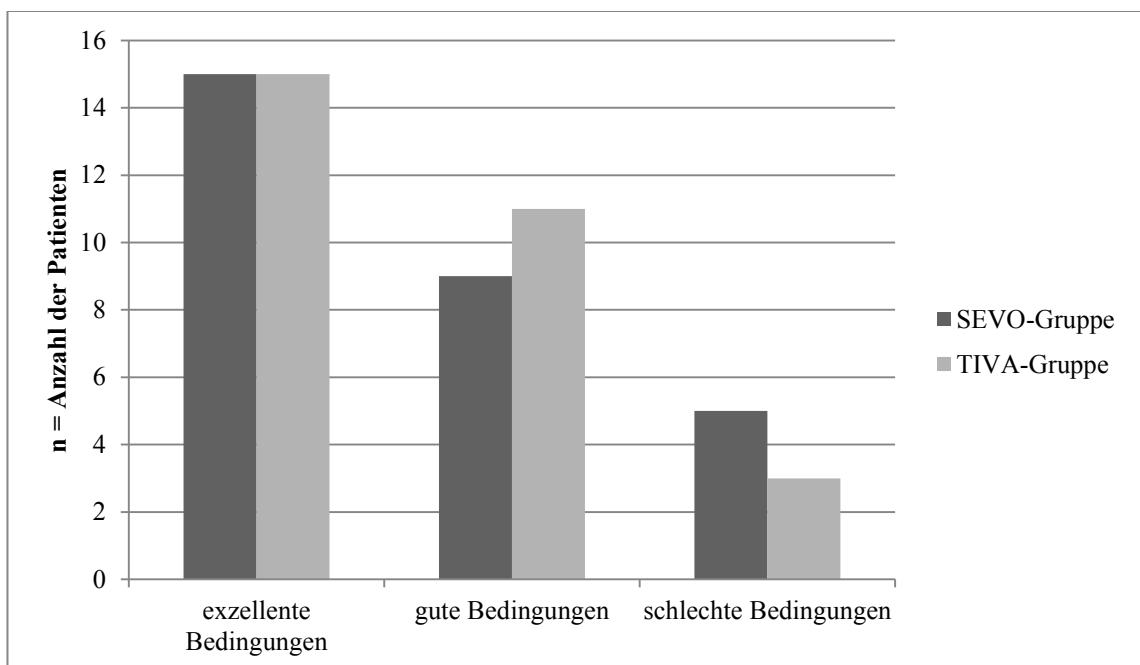


Abbildung 8: Intubationsbedingungen in den beiden Studiengruppen

Tabelle 9: Intubationsbedingungen

	SEVO-Gruppe (n = 29)	TIVA-Gruppe (n = 29)	Signifikanzniveau
Cormack/Lehane I vs. II [n(%)]	17 vs. 12 (59 vs. 41)	19 vs. 10 (66 vs. 34)	1,00
BURP [n(%)]	9 (31)	9 (31)	1,00
Intubationsversuche 1/2/3 [n(%)]	25/3/1 (87/10/3)	29/0/0 (100/0/0)	0,23
Intubationsbedingungen exzellent/gut/schlecht [n(%)]	15/9/5 (52/31/17)	15/11/3 (52/38/10)	0,20
IDS nach Adnet [Pkte]	1 (0 - 6)	1 (0 - 3)	0,74
Intubationsdauer [s]	16,3 (12,8 - 21,9)	16,4 (12,6 - 19,9)	0,51

n = Anzahl Patienten (%Gruppe), Median (Quartilenabstand); IDS: Intubation Difficulty Scale; BURP: backward-upward-rightward-pressure (Druck nach hinten-oben-rechts)
Chi-Quadrat-Test (Intubationsversuche), Mann-Whitney-Rangsummen-Test (Intubationsdauer); Fisher-Yates-Test

Ein Intubationsversuch wurde bei geschlossenen Stimmlippen abgebrochen; beim eigentlichen Intubationsvorgang waren die Stimmlippen bei allen Patienten abduziert.

In 62% der Fälle erfolgte die Intubation unter vollständiger Sicht auf die Glottisebene (C/L Grad I), sechs Mal wurde dafür ein BURP-Manöver angewandt. In den restlichen Fällen gelang eine Intubation unter partieller Visualisierung der Stimmlippenebene (C/L Grad II), davon zwölf Mal mit BURP. Bezüglich der Glottisvisualisierung unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander (Fisher-Yates-Test; jeweils $p = 1,00$).

Auch bezüglich des Intubation Difficulty Scale nach Adnet gab es keine signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-Rangsummen-Test; $p = 0,74$): 43% wurden als "easy" eingestuft, bei 55% gelang die Intubation mit "slight difficulty" und lediglich ein Patient aus der SEVO-Gruppe (1,7%) erhielt 6 Punkte, was somit als "schwierige Intubation" zu werten ist (s. Abb. 9).

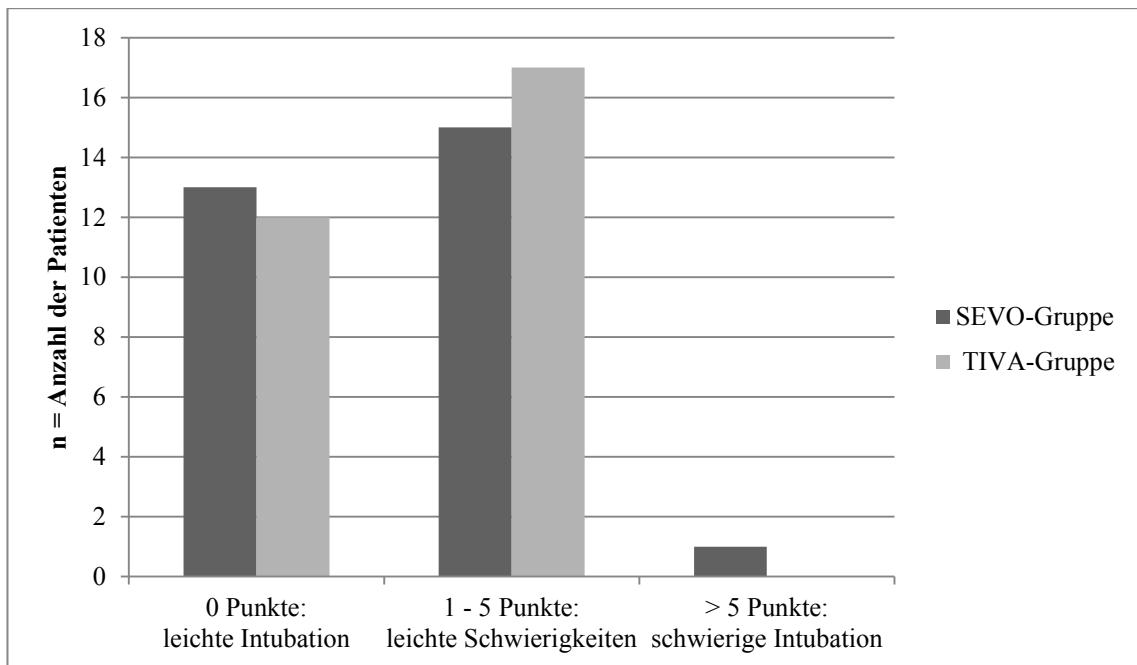


Abbildung 9: Intubation Difficulty Scale nach Adnet

Der Intubationsvorgang selbst dauerte im Median 16,5 Sekunden, die Zeit zwischen Intubation und Extubation betrug im Median 90 Minuten (s. Tab. 9 und Tab. 10). Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede in den beiden Studiengruppen ($p = 0,51$ bzw. $p = 0,34$).

Bei der Extubation (s. Tab. 10) waren in den beiden Gruppen ähnliche Bedingungen zu verzeichnen (jeweils $p = 1,00$). Ein Großteil der Patienten (35%) konnte ohne Husten vor oder während des Vorgangs extubiert werden, weitere 54% husteten nur kurzzeitig im Moment der Extubation. Bei sieben Patienten waren bereits vor Manipulation am Tubus deutliche Abwehrreaktionen und/oder auch nach Entfernung des Tubus verlängertes Husten zu erkennen.

Tabelle 10: Extubationsbedingungen

Husten	SEVO-Gruppe (n = 29)	TIVA-Gruppe (n = 29)	Signifikanzniveau
nein	12 (41)	8 (28)	1,00
nur während der Extubation	13 (45)	18 (62)	1,00
schon vor/noch nach Extubation	4 (14)	3 (10)	1,00

n = Anzahl der Patienten (%Gruppe); Fisher-Yates-Test

3.4.3 Relaxometrie und Antagonisierung des Muskelrelaxans

In der Sevofluran-Gruppe dauerte es signifikant länger ($p < 0,001$) bis zum Erreichen einer ausreichenden neuromuskulären Erholung (TOF-Ratio $> 95\%$) als in der TIVA-Gruppe (s. Abb. 10 und Tab. 11). Damit war in der TIVA-Gruppe die Zeit, in der die Patienten bei einer TOF-Ratio $> 95\%$ intubiert waren, bei gleicher Gesamtzeit signifikant länger als in der Sevofluran-Gruppe ($p < 0,001$; siehe Tab. 11).

Hinsichtlich der Notwendigkeit einer Muskelrelaxans-Antagonisierung gab es keine Unterschiede in den Gruppen (Mann-Whitney-Rangsummen-Test; $p = 1,00$).

Tabelle 11: Anästhesie-Zeiten und neuromuskuläres Monitoring

	SEVO-Gruppe (n = 29)	TIVA-Gruppe (n = 29)	Signifikanzniveau
Anästhesie-Dauer [min]	110 (95 - 136)	102 (84 - 126)	0,36
intubierte Zeit [min]	94 (77 - 125)	86 (70 - 113)	0,34
Zeit Intubation bis TOFR > 95% [min]	71 (55 - 86)	52 (46 - 61)	<0,001
intubierte Zeit mit TOFR > 95% [min]	14 (8 - 27)	34 (17,25 - 63,25)	< 0,001

n=Anzahl der Patienten (%Gruppe); Median (Quartilenabstand); TOFR: Train-of-four-Ratio
Mann-Whitney-Rangsummen-Test



Abbildung 10: Verlauf der neuromuskulären Erholung

3.4.4 Narkosetiefenüberwachung mit dem BIS-Monitoring

Die mittleren BIS-Werte lagen während Intubation und Operation stets im Bereich einer tiefen Narkose (s. Tab. 12). Zu den Zeitpunkten 105 und 135 Minuten nach Intubation war ein signifikanter Unterschied bezüglich des BIS-Wertes zwischen den beiden Gruppen festzustellen (s. a. Abb. 11; $p = 0,01$ bzw. $p = 0,02$).

Tabelle 12: Narkosetiefe, gemessen am BIS®-Wert, bei In- und Extubation

BIS®	SEVO-Gruppe	TIVA-Gruppe	Signifikanzniveau
2 min vor Intubation	27 (17 - 92)	31 (8 - 93)	0,14
bei Intubation	30 (16 – 61)	29 (13 – 56)	0,58
2 min nach Intubation	33 (20 – 58)	34 (19 – 55)	0,89
bei Extubation	74 (52 – 91)	73 (46 – 80)	0,12
2 min nach Extubation	86 (70 – 98)	83 (72 – 98)	0,29

BIS® (Bispektralindex) als dimensionlose Zahl; Median (Quartilenabstand); Mann-Whitney-Rangsummen-Test (2 min vor und bei Intubation) bzw. t-Test

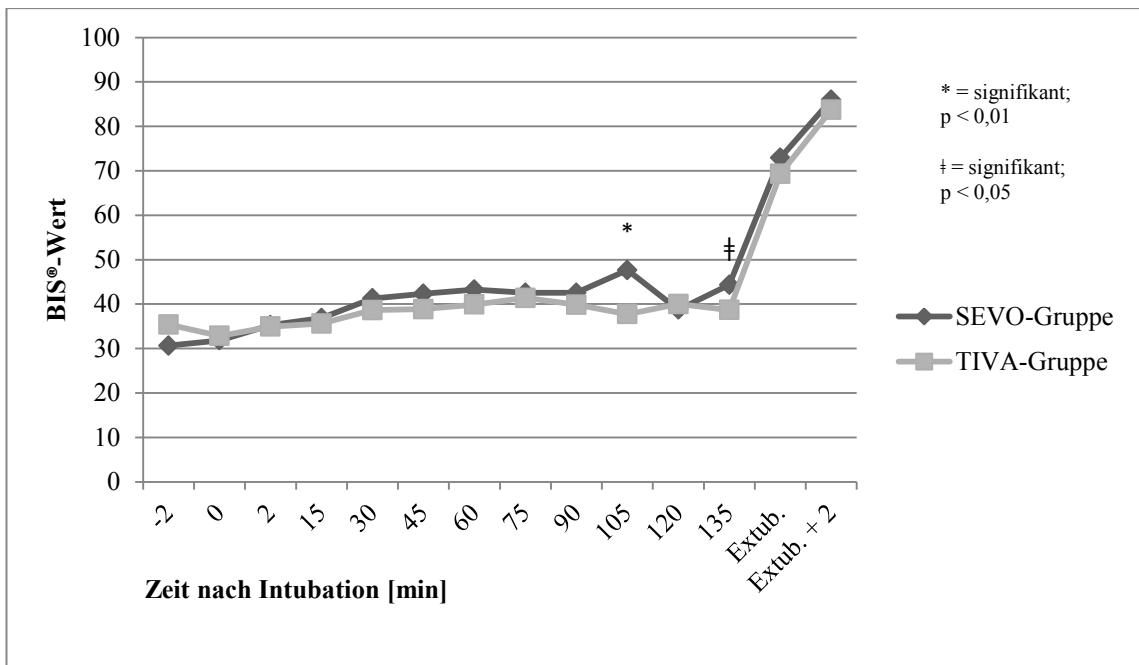


Abbildung 11: Verlauf des BIS® (Bispectral-Index)

3.5 Befunde der postoperativen Stroboskopie

Bei 37 der 58 Patienten (64%) wurden in der Laryngostroboskopie am ersten postoperativen Tag Pathologien der Stimmlippen gesehen (s. Abb. 12 und Tab. 13).

In der Sevofluran-Gruppe war bei neun Patienten bereits laryngoskopisch eine Veränderung zu erkennen, in der TIVA-Gruppe waren es fünf Patienten (n.s, $p = 1,00$). Hier handelte es sich um Ödeme und Hyperämien, also um Schäden im Sinne eines erstgradigen Intubationsschadens in der Einteilung nach Eckerbom (s. Abb. 13). Höhergradige Läsionen traten nicht auf.

Durch die stroboskopische Untersuchung wurden bei 16 Patienten in der Sevofluran-Gruppe und bei 19 in der TIVA-Gruppe Veränderungen der Randkanten-verschieblichkeit (RKV) identifiziert (n.s, $p = 1,00$). Vorwiegend (74%) waren auch hier nur geringgradige Einschränkungen zu verzeichnen. Sechs Fälle wurden als mittelgradig eingestuft, dreimal war die RKV aufgehoben.

Insgesamt waren die Schäden mehrheitlich (78%) beidseitig. In acht der 37 Fälle war nur eine der Stimmlippen betroffen, dabei sechs Mal die rechte und zwei Mal die linke Seite. In Bezug auf die Verteilung in den beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,20$).

Bei den lumenlaryngoskopisch-sichtbaren Intubationsschäden waren in der SEVO-Gruppe sieben der neun Veränderungen unilateral, in der TIVA-Gruppe waren vier von fünf Läsionen bilateral (n.s, $p = 1,00$). Ein Zusammenhang zwischen der Seite des Stimmlippenschadens und der OP-Seite zeigte sich nicht, fünf Mal war die kontralaterale Seite betroffen, vier Mal die ipsilaterale (n.s, $p = 1,00$).

Tabelle 13: Laryngostroboskopie am ersten postoperativen Tag

	SEVO-Gruppe (n = 29)	TIVA-Gruppe (n = 29)	Signifikanzniveau
patholog. Stroboskopie- Befunde [n(%)]	18 (62)	19 (66)	1,00
Intubationsschaden laut Eintlg. n. Eckerbom [n(%)]	9 (31)	5 (17)	1,00
verminderte RKV [n(%)] {gering/mittel/höhergrad.}	16 (55) {12/2/2}	19 (66) {14/4/1}	1,00 {0,22}
Läsionsseite [n] links/beidseits/rechts	2/11/5	0/18/1	0,20

n = Anzahl der Patienten (%Gruppe); Fisher-Yates-Test; RKV: Randkantenverschieblichkeit

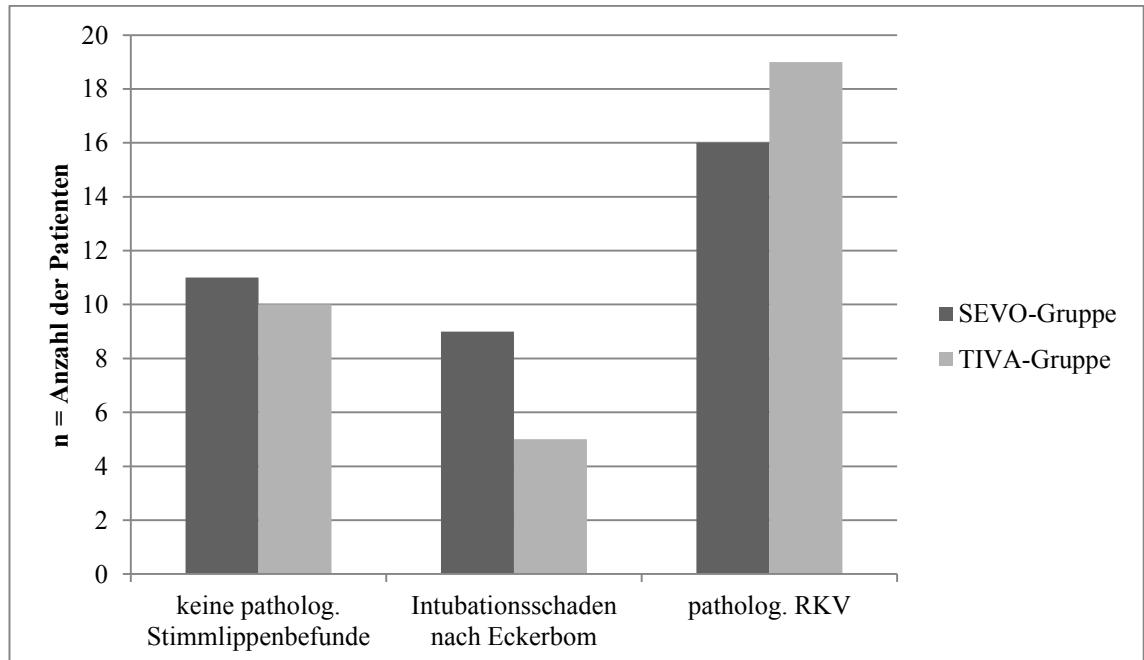


Abbildung 12: Befunde der Laryngostroboskopie am ersten postoperativen Tag
(RKV = Randkantenverschieblichkeit)

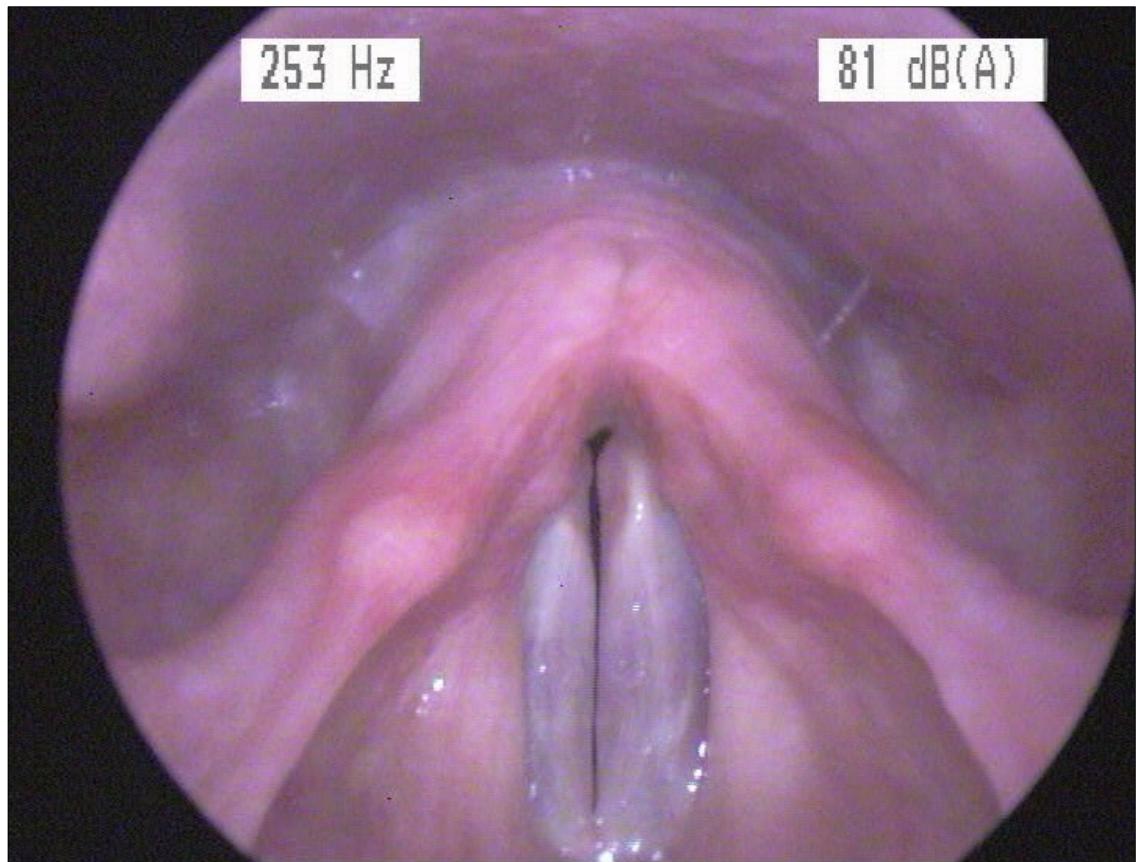


Abbildung 13: Ödem der linken Stimmlippe eines Patienten aus der TIVA-Gruppe
[eigene Bilder]

3.6 Befragung nach postoperativer Heiserkeit

Unmittelbar nach Ankunft im Aufwachraum hatten zwei Patienten aus jeder Gruppe (insgesamt 7%) Stimmveränderungen, die jeweils auch vom Untersucher bemerkt wurden.

In der SEVO-Gruppe bestand die Heiserkeit in der Folgeuntersuchung am ersten postoperativen Tag bei einem Patienten subjektiv weiter, konnte von anderen im Moment des Interviews aber nicht mehr festgestellt werden. Zusätzlich gaben zu diesem Zeitpunkt zwei weitere Patienten Heiserkeit an, die bei einem der Patienten auch objektiv eingeschätzt und vom HNO-Arzt mit 1/0/2 ins RBH-Schema eingeordnet wurde (s. Tab. 14).

Auch in der TIVA-Gruppe dauerten die Symptome 24 Stunden nach Extubation bei einem Patienten subjektiv an. Außerdem berichteten zwei weitere Patienten über seit der letzten Befragung aufgetretene Heiserkeit, die bei beiden weder vom HNO-Arzt noch vom zweiten Interviewer bestätigt werden konnte (s. Tab. 14).

Tabelle 14: Ausprägung der Heiserkeit am ersten postoperativen Tag

	SEVO-Gruppe (n = 29)	TIVA-Gruppe (n = 29)	Signifikanzniveau
keine [n(%)]	26 (90)	27 (93)	0,89
subjektiv [n(%)]	2 (7)	2 (7)	
objektiv [n(%)]	1 (3)	0 (0)	
Aphonie [n(%)]	0 (0)	0 (0)	

n = Anzahl der Patienten, (%Gruppe); Mann-Whitney-Rangsummen-Test

Insgesamt waren während des Untersuchungszeitraums acht Patienten (14%) von Stimmstörungen betroffen. Dabei zeigten sich sowohl in der Inzidenz (Fisher-Yates-Test; $p = 1,00$) als auch in der Ausprägung (Mann-Whitney-Rangsummen-Test; $p = 0,89$) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Ab dem zweiten postoperativen Tag wurde nicht mehr über Dysphonien berichtet (s. Abb. 14).

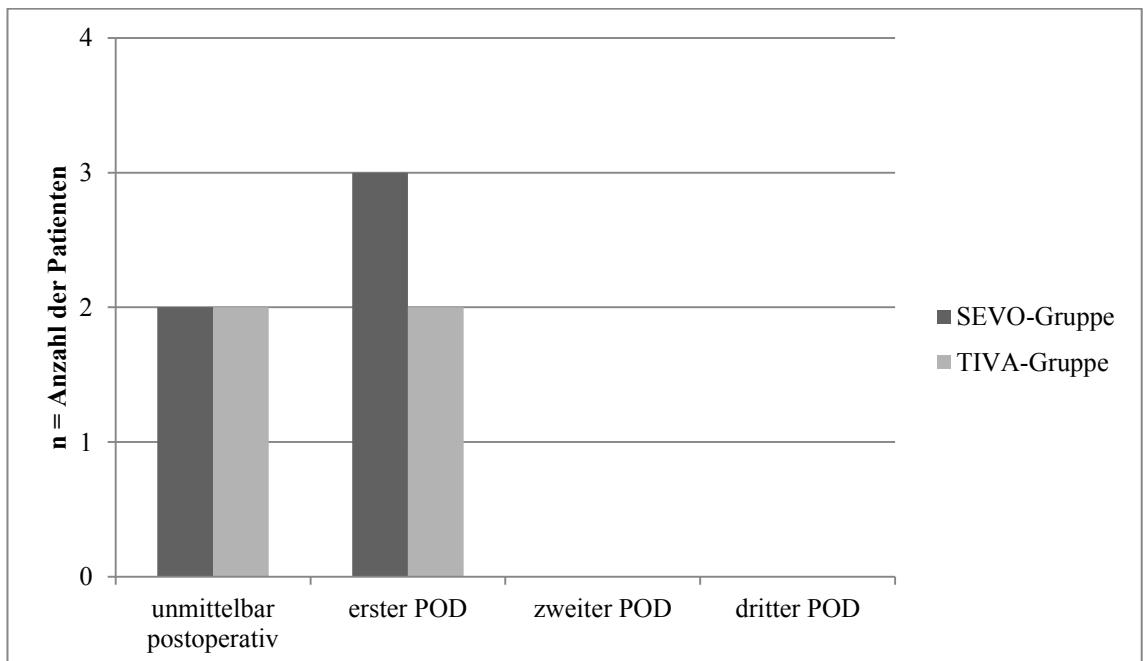


Abbildung 14: Inzidenz postoperativer Heiserkeit zu den einzelnen Befragungszeitpunkten (POD: postoperativer Tag)

3.7 Befragung nach postoperativen Halsschmerzen

Von allen Befragten gaben sechs Patienten der SEVO-Gruppe und drei Patienten der TIVA-Gruppe – also insgesamt 16% der Studienteilnehmer – zu mindestens einem Zeitpunkt Halsschmerzen an (Fisher-Yates-Test; $p = 1,00$; s. Abb. 15).

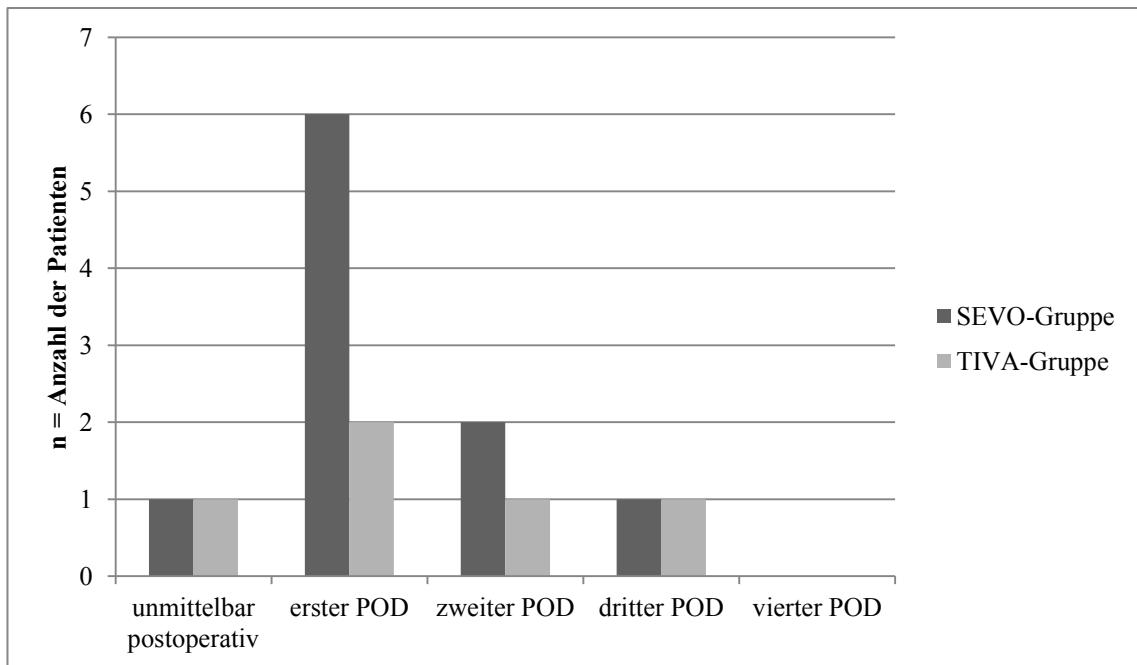


Abbildung 15: Inzidenz postoperativer Halsschmerzen zu den einzelnen Befragungszeitpunkten (POD: postoperativer Tag)

Bezüglich der Dauer der Halsschmerzen waren die beiden Gruppen vergleichbar ($p = 1,00$; s. Tab. 15). In der abschließenden Befragung am vierten postoperativen Tag klagte kein Proband mehr über Halsschmerzen (s. Abb. 15).

Tabelle 15: Dauer der Halsschmerzen

	SEVO-Gruppe (n = 29)	TIVA-Gruppe (n = 29)	Signifikanzniveau
keine [n(%)]	23 (80)	26 (90)	1,00
1 Tag [n (%)]	3 (10)	2 (7)	1,00
2 Tage [n(%)]	2 (7)	0 (0)	1,00
3 Tage [n(%)]	1 (3)	1 (3)	1,00
4 Tage oder länger [n(%)]	0 (0)	0 (0)	1,00

n = Anzahl der Patienten, (% Gruppe); Fisher-Yates-Test

Vier dieser neun Patienten klagten an wenigstens einem Tag über konstante Halsschmerzen, bei fünf Teilnehmern traten die Beschwerden nur beim Schlucken auf (Fisher-Yates-Test; $p = 1,00$; s. Abb. 16).

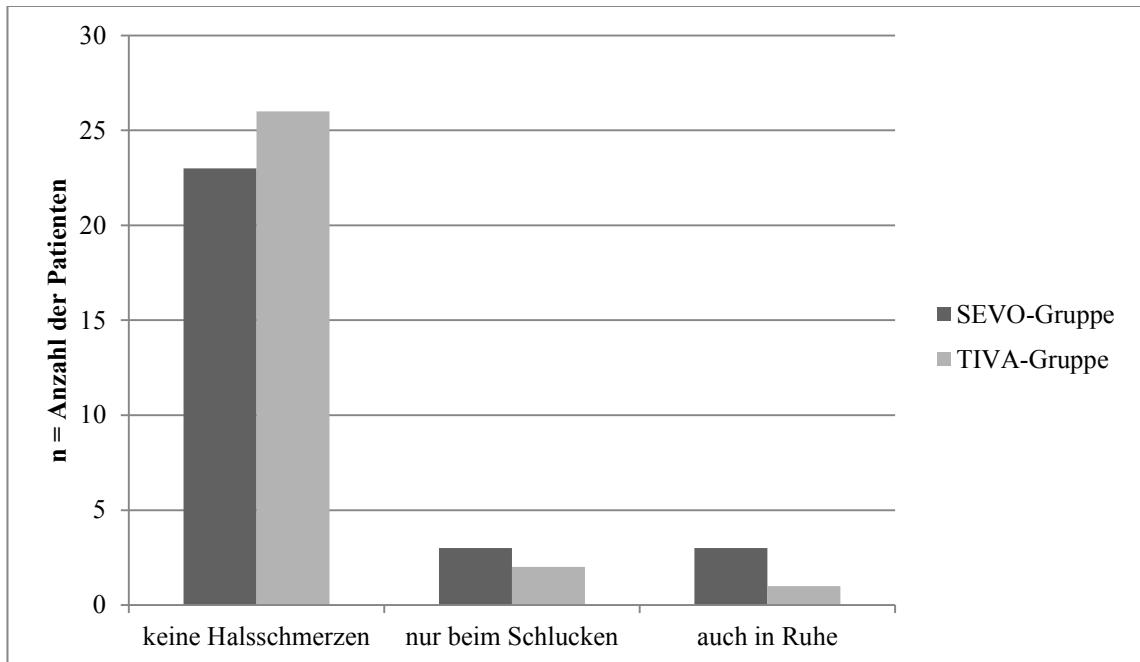


Abbildung 16: Schweregrade der postoperativen Halsschmerzen über den gesamten Zeitraum

Falls Schmerzen aufgetreten waren, lag die mittlere Schmerzintensität in Ruhe in der SEVO-Gruppe bei 0,5 von 10 Punkten auf der numerischen Rating-Skala (NRS), in der TIVA-Gruppe bei 1,0 (Mann-Whitney-Rangsummen-Test; $p = 1,00$).

Tabelle 16: Intensität der Schmerzen symptomatischer Patienten in Ruhe

NRS	SEVO-Gruppe	TIVA-Gruppe	Signifikanzniveau
im Aufwachraum	4 (4 – 4)	0 (0 – 0)	1,00
am 1. POD	1 (0 – 3)	1 (0 – 2)	0,88
am 2. POD	0,5 (0 – 1)	2 (2 – 2)	0,67
am 3. POD	0 (0 – 0)	1 (1 – 1)	1,00
am 4. POD	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	1,00

Numerische Rating-Skala (NRS; 0-10); Median (Minimum - Maximum);
Mann-Whitney-Rangsummen-Test

Beim Schlucken wurde die NRS in beiden Gruppen im Mittel mit 3 von 10 Punkten angegeben (Mann-Whitney-Rangsummen-Test; $p = 0,70$). Der maximale Wert wurde in beiden Gruppen unmittelbar postoperativ erreicht. Am vierten postoperativen Tag waren alle Patienten symptomfrei (s. Tab. 17).

Tabelle 17: Intensität der Schmerzen symptomatischer Patienten beim Schlucken

NRS	SEVO-Gruppe	TIVA-Gruppe	Signifikanzniveau
im Aufwachraum	6 (6 – 6)	3 (3 – 3)	1,00
am 1. POD	3 (2 – 5)	3 (2 – 4)	0,73
am 2. POD	2,5 (2 – 3)	2 (2 – 2)	0,67
am 3. POD	3 (3 – 3)	2 (2 – 2)	1,00
am 4. POD	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	1,00

Numerische Rating-Skala (NRS; 0-10); Median (Minimum - Maximum);
Mann-Whitney-Rangsummen-Test; POD: postoperativer Tag

3.8 Zusammenhang zwischen Stimmlippenpathologien und Heiserkeit

Alle Patienten, die in der Befragung Heiserkeit angaben, zeigten auch in der Laryngostroboskopie pathologische Befunde (s. Tab. 18). Ein Großteil der Patienten (79%) mit einem lumenlaryngoskopisch erkennbaren Schaden war klinisch asymptomatisch. Ähnlich verhielt es sich bei Patienten mit veränderten Schwingungseigenschaften der Stimmlippen, wo 51% ohne subjektive Einschränkung der Stimmfunktion blieben.

3.9 Zusammenhang zwischen In- und Extubationsbedingungen und Pathologien in der Laryngostroboskopie

Ein Zusammenhang zwischen den Intubationsbedingungen und Pathologien in der postoperativen Kehlkopfuntersuchung bestand nicht ($p = 1,00$; s. Tab. 19).

Auch zwischen den Extubationsbedingungen und der Inzidenz sowie der Lokalisation der Stimmlippenschäden bestand kein Zusammenhang ($p = 1,00$; s. Tab. 20 und Tab. 21).

Tabelle 18: Pathologische Stimmlippenbefunde und Heiserkeit

	SEVO-Gruppe (n = 29)	TIVA-Gruppe (n = 29)	Signifikanzniveau
Heiserkeit und Intubations- schaden (Eckerbom) [n(%)]	2 (7)	1 (3)	1,00
Heiserkeit und veränderte RKV [n(%)]	2 (7)	3 (10)	1,00
Intubationsschaden (Eckerbom), aber asymptomatisch [n(%)]	7 (24)	4 (14)	1,00
veränderte RKV, aber asymptomatisch [n(%)]	7 (24)	11 (38)	1,00
keine Pathologie [n(%)]	11 (38)	10 (35)	1,00

n = Anzahl der Patienten (% Gruppe); Fisher-Yates-Test; RKV: Randkantenverschieblichkeit

Tabelle 19: Intubationsbedingungen nach GCRP und Intubationsschaden

	klinisch akzeptable Intubationsbedingungen (n = 49)	klinisch nicht akzeptable Intubationsbedingungen (n = 9)	Signifikanz- niveau
Intubationsschaden (Eckerbom) [n(%)]	12 (21)	2 (3)	1,00
kein Schaden [n(%)]	37 (64)	7 (12)	

n = Anzahl der Patienten; (% aller 58 Patienten); Fisher-Yates-Test

GCRP: good clinical research practice; klinisch akzeptabel: exzellente bzw. gute Bedingungen, nicht akzeptabel: mind. 1 Variable schlecht

Tabelle 20: Extubationsbedingungen und Intubationsschaden

	Husten oder Pressen bei Extubation (n = 39)	kein Husten oder Pressen bei Extubation (n = 19)	Signifikanz- niveau
Intubationsschaden (Eckerbom) [n(%)]	10 (17)	4 (7)	1,00
kein Schaden [n(%)]	29 (50)	15 (26)	

n = Anzahl der Patienten (% aller 58 Patienten); Fisher-Yates-Test

Tabelle 21: Extubationsbedingungen und Lokalisation des Schadens

	Husten oder Pressen bei Extubation (n = 39)	kein Husten oder Pressen bei Extubation (n = 19)	Signifikanz- niveau
Schaden unilateral [n(%)]	5 (9)	3 (5)	
Schaden bilateral [n(%)]	6 (10)	0 (0)	
kein Schaden [n(%)]	28 (48)	16 (28)	1,00

n = Anzahl der Patienten (% aller 58 Patienten); Fisher-Yates-Test

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden klinischen Studie war es, herauszufinden, inwiefern Unterschiede in der Narkoseführung zu Veränderungen der Inzidenz und Schwere von Halsschmerzen, Heiserkeit und Stimmlippenpathologien nach einer Intubationsnarkose führen.

Damit diese Frage Sinn macht, muss man sich zunächst Gedanken machen, ob die sog. Intubationsschäden wirklich nur beim Vorgang der Intubation entstehen. Ergebnisse aus früheren Studien, die z. B. eine Prädominanz der Schäden an der linken Stimmlippe beim mit der rechten Hand intubierenden Anästhesisten erkennen ließen, stützen diese These [Echternach et al. 2009]. Auch der von Paulsen und Mitarbeitern beschriebene Mechanismus der Aryknorpeldislokation spricht für eine Entstehung beim Intubationsvorgang [Paulsen et al. 1999].

Andererseits spricht gegen diese Annahme, dass mehrere Intubationsversuche die Inzidenz für Halsschmerzen nicht erhöhten [McHardy und Chung 1999]. Für eine Entstehung in der Phase, in der der Patient intubiert ist, spricht z. B. eine häufige bilaterale Verteilung von Ödemen im posterioren Anteil der Stimmlippen, die eher typisch für eine chronische Irritation ist [Echternach et al. 2009].

Auch die Möglichkeit, dass die Schäden erst während der Extubation entstehen, besteht. Eine Vielzahl der Schäden kann sowohl aus dem Einführen als auch aus dem Entfernen des Tubus resultieren. Zusätzlich gibt es „Extubations“-typische Schäden wie die von Paulsen und Mitarbeitern beschriebene Aryknorpeldislokation nach posterior [Paulsen et al. 1999].

Um zu überprüfen, ob bzw. wann ein Schaden entstanden ist, wären unmittelbar im Anschluss laryngologische und phoniatrische Untersuchungen notwendig. Eine Beurteilung des Kehlkopfes nach der Intubation – also am narkotisierten Patienten – würde eine direkte Laryngoskopie erfordern. Diese könnte dann ihrerseits wieder Läsionen im Bereich des Pharynx und des Larynx setzen, die sich nicht von denen der Intubationslaryngoskopie unterscheiden. Um die Schwingungseigenschaften der Stimmlippen zu analysieren, ist außerdem eine aktive Mitarbeit des Probanden notwendig, die während einer Allgemeinanästhesie nicht gegeben ist. Klinische Symptome können intraoperativ ebenfalls nicht erfragt werden.

Es lässt sich also nicht eindeutig feststellen, wann genau die sog. Intubationsschäden entstehen. Eine Möglichkeit, um zu klären, ob die Kehlkopfveränderungen nicht nur

während des Intubationsvorganges selbst entstehen, sondern (auch) während der Tubus an Ort und Stelle ist, besteht darin, Intubations- und Extubationsvorgang zu vereinheitlichen, bekannte Risikofaktoren entweder zu eliminieren oder sie zu standardisieren, um in den Studiengruppen lediglich Art und Weise der Narkoseaufrechterhaltung zu variieren. Gibt es dann Unterschiede in Inzidenz und/oder Schwere der Schäden bzw. deren Klinik, spricht dies für eine Entstehung in der intraoperativen Phase.

4.1 Faktoren, welche die Intubationsschäden beeinflussen

Aufgrund dieser Überlegungen wurde versucht, einheitliche Bedingungen bei Narkoseein- und -ausleitung zu schaffen und dabei bereits erforschte Risikofaktoren zu berücksichtigen.

4.1.1 Patientenkollektiv

In früheren Studien führten weibliches Geschlecht und höheres Alter häufiger zu Halsschmerzen nach Intubation [Biro et al. 2005; Yamanaka et al. 2009]; angelastet wird dies in beiden Fällen der weniger widerstandsfähigen Schleimhaut und der geringeren Elastizität der pharyngolaryngealen Strukturen [Blanc und Tremblay 1974; McHardy und Chung 1999]. Diese beiden Risikofaktoren sind nicht zu beeinflussen. Nach der Randomisierung unterschieden sich die eingeschlossenen Patienten in den beiden Studiengruppen hinsichtlich der demographischen Daten nicht signifikant voneinander: bei homogener Geschlechterverteilung waren die Probanden mittleren Alters, von durchschnittlicher Größe und leicht übergewichtig. Patienten mit anatomischen Besonderheiten, von denen bekannt ist, dass sie die konventionelle endotracheale Intubation erschweren, wurden nicht mit in die Studie eingeschlossen. Gleichermaßen galt für Patienten mit Ödemneigung oder Patienten mit zu erwartender beeinträchtigter Wundheilung [Blanc und Tremblay 1974].

Insgesamt stimmt das in die Studie eingeschlossene Patientenkollektiv hinsichtlich der demographischen Daten weitestgehend mit dem in Europa operierten Patientenkollektiv überein [Pearse et al. 2012]. Allerdings wurden in diese Studie nur Patienten der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie eingeschlossen.

4.1.2 Narkoseinduktion

Die Patienten beider Studiengruppen erhielten im Rahmen der standardisierten Narkoseeinleitung die gleichen Medikamente in auf das Idealkörpergewicht bezogenen Dosierungen.

Es wurde darauf geachtet, dass eine vollständige neuromuskuläre Blockade zum Zeitpunkt der Intubation bestand, da bei Verwendung von Muskelrelaxanzien zur Intubation signifikant häufiger gute oder sehr gute Intubationsbedingungen geschaffen werden und signifikant seltener und kürzer pathologische Stimmlippenbefunde und Heiserkeit auftreten [Mencke et al. 2003]. Wurde die Intubation erst vorgenommen, wenn der Eintritt der vollständigen neuromuskulären Blockade mithilfe der Elektromyographie verifiziert wurde, konnte die Quote an exzellenten Intubationsbedingungen sogar noch gesteigert werden [Mencke et al. 2006a]. Die Ergebnisse des in der vorliegenden Studie durchgeföhrten neuromuskulären Monitorings an der Einheit N. ulnaris/M. adductor pollicis lassen sich jedoch nicht ohne weiteres auf die laryngeale Muskulatur übertragen. Es ist möglich, dass trotz gemessener "vollständiger Blockade" der Übertragung am N. ulnaris noch Stimmlippenbewegungen auftreten, weil der M. adductor pollicis sensibler auf Muskelrelaxanzien reagiert als die Kehlkopfmuskulatur (s. Abb. 17).

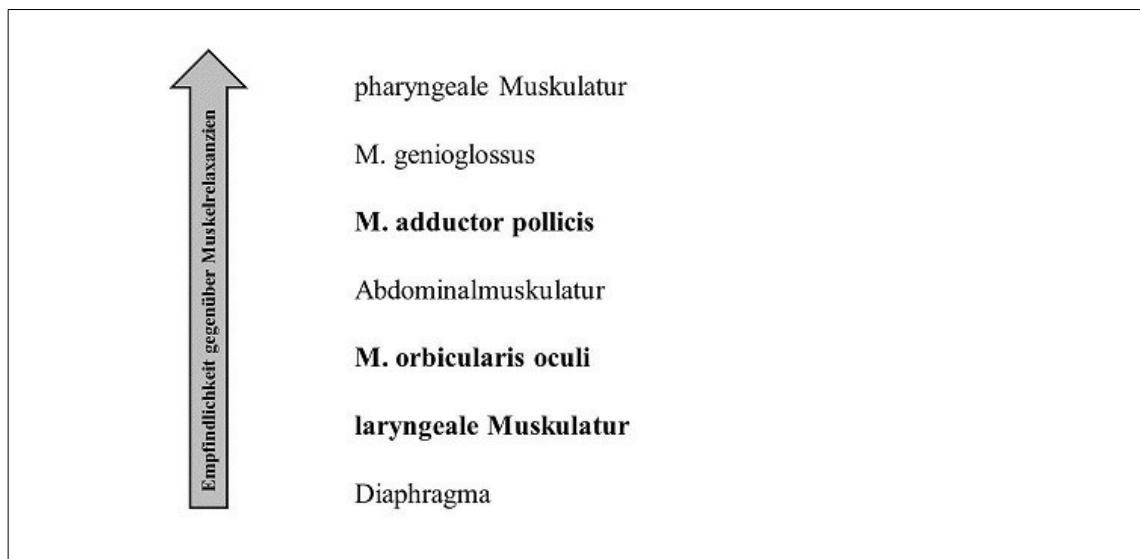


Abbildung 17: Empfindlichkeit verschiedener Muskelgruppen gegenüber Muskelrelaxanzien (nach [Fuchs-Buder 2008])

Eine bessere Korrelation könnte mit der Stimulation des N. facialis erreicht werden [Debaene et al. 1995], allerdings ist ein Monitoring am M. orbicularis oculi bei Operationen im Kopf-Hals-Bereich nicht praktikabel; zudem besteht die Gefahr, dass durch die enge anatomische Beziehung von zu stimulierendem Nerv und Effektor-Muskulatur die Muskeln direkt stimuliert werden und so das Ergebnis verfälscht wird [Fuchs-Buder 2008].

Auf depolarisierende Muskelrelaxanzien wurde aufgrund der möglichen Myalgien, die auch in der Pharynx- und Larynxmuskulatur auftreten können, verzichtet [Capan et al. 1983].

4.1.3 Tubus

Da die Endotrachealtuben eine große Rolle bei der Entstehung von Halsschmerzen, Heiserkeit und pathologischen Stimmlippenbefunden spielen, wurde auch hier darauf geachtet, bekannte Störgrößen zu eliminieren bzw. zu standardisieren.

4.1.3.1 Art des Endotrachealtubus

An einem mechanischen Modell konnte demonstriert werden, dass während des Intubationsvorganges bedeutsame mechanische Kräfte am harten Gaumen, an der Pharynxwand sowie im Larynxbereich bzw. am Eingang der Trachea auftreten. Der registrierte Druck beim platzierten, unbewegten Tubus wurde als vernachlässigbar bezeichnet [Chandler 2002]. In der Realität wird der liegende Endotrachealtubus allerdings durch den Zungengrund nach dorsal gedrückt, so dass es zu einem Druck auf die hintere Kommissur, die Aryknorpel und den hinteren Krikoidanteil kommt, der weit über 100 mmHg betragen kann [Streitz und Shapshay 1991; Richter und Echternach 2011]. Bereits nach wenigen Stunden kann es so zu ischämisch-bedingten Läsionen kommen. Scherkräfte an den Kontaktstellen des Tubusschaftes durch Lageänderungen des Kopfes oder des Tubus bzw. durch die Bewegung bei der (Be-)Atmung verstärken die Traumatisierung [Echternach et al. 2011a].

Anatomisch-vorgeformte Tuben, die dem Verlauf der Atemwege nachempfunden sind, wie z. B. die RAE-Tuben, sollen im Vergleich zu den konventionellen Kreissegment-Tuben einen geringeren Druck auf den posterioren Larynx ausüben und damit weniger Schäden verursachen (siehe auch Abb. 18).

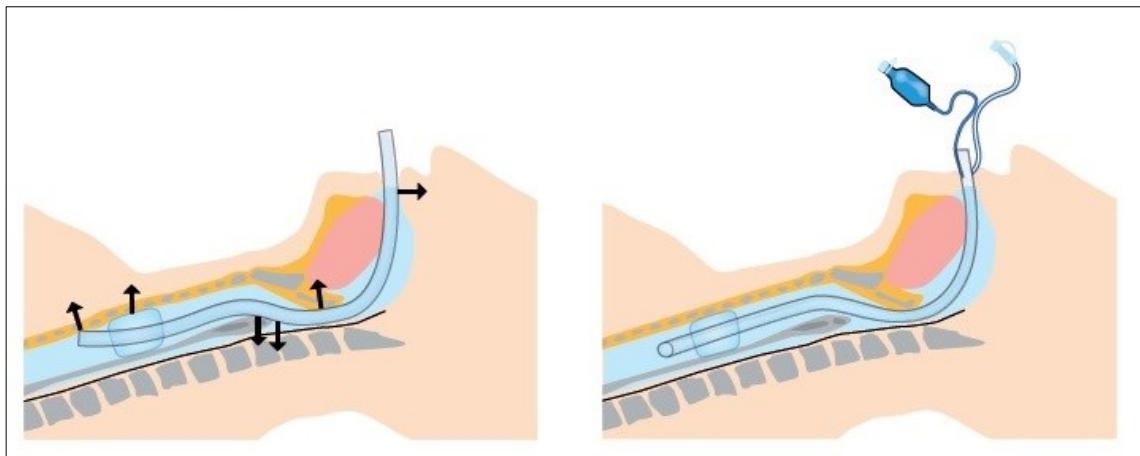


Abbildung 18: konventioneller Tubus (links) vs. anatomisch-geformter Tubus (rechts); die Pfeile zeigen die Kräfte, die auf die einzelnen Atemwegsabschnitte wirken (aus [Octagon® LAO Tube info])

In dazu durchgeführten Studien klagten die Teilnehmer auch seltener über Beschwerden; allerdings waren die Schleimhautveränderungen in der histologischen Aufarbeitung nur anders verteilt, jedoch nicht seltener [Alexopoulos und Lindholm 1983].

In der vorliegenden Studie wurden Tuben im RAE-Design verwendet. Diese anatomisch-vorgeformten Tuben werden flach über den Unterkiefer ausgeleitet, was bei Operationen im Kopf-Hals-Bereich Schutz vor Manipulation und Dislokation bietet.

Seit der Verwendung von Einweg-Tuben aus PVC spielen Material und Aufbereitung nur noch eine untergeordnete Rolle. Früher wurden durch Desinfektions- und Reinigungsmittel oder durch zugesetzte Vulkanisationsbeschleuniger häufig Kontaktallergien mit konsekutiver Irritation der Schleimhäute ausgelöst [Grzonka und Kleinsasser 1996].

4.1.3.2 Tubusgröße

Stout und Mitarbeiter konnten zeigen, dass bei Verwendung von kleineren Tuben sowohl Inzidenz als auch Schwere der postoperativen Halsschmerzen geringer ist und auch das Auftreten postoperativer Heiserkeit gesenkt werden konnte. Die Autoren halten dafür geringere Drücke an der Durchtrittsstelle des Tubus durch die Glottis sowie einen kleineren Oberflächenkontakt zwischen Schleimhaut und dem Tubus verantwortlich [Stout et al. 1987]. In dieser Untersuchung wurden – wie an der Klinik üblich – für Frauen Tuben mit 7,0 mm Innendurchmesser gewählt, für Männer standardmäßig 8,0 mm; zweimal kamen 8,5 mm zum Einsatz, um den korrekten Sitz der

anatomisch-vorgeformten Tuben bei sehr großen Männern zu gewährleisten. Damit waren die Tuben kleiner als die von Stout und Mitarbeitern als „groß“ bezeichneten Tuben (8,5 mm bzw. 9,0 mm). Allerdings muss beachtet werden, dass als „Größe“ des Tubus in der Regel der Innendurchmesser angegeben wird, der Außendurchmesser dabei jedoch von Hersteller zu Hersteller variieren kann (vgl. Rüschelit® 8.0 ID – Außendurchmesser 10,7 mm vs. Covidien® 8.0 ID – Außendurchmesser 11,0 mm).

4.1.3.3 Cuff

Die Blockungsmanschette am distalen Tubus-Ende, der sog. Cuff, kann ebenfalls zu Schäden an den Atemwegen und so zu Halsschmerzen und Heiserkeit führen: es wird postuliert, dass ein hoher Cuffdruck eine Minderperfusion der darunter liegenden Schleimhaut und dadurch ischämische Veränderungen mit konsekutiven Funktionseinbußen und/oder Schmerzen der betroffenen Organe hervorruft [Raeder et al. 1985]. Andererseits wird bei Tuben mit sog. High-volume/low-pressure-Cuffs zwar ein niedriger Cuffdruck möglich, die Kontaktfläche der Blockungsmanschette mit der Trachealschleimhaut ist durch das höhere Volumen aber größer, wodurch eine potenzielle Erosionsfläche vergrößert wird [Jensen et al. 1982; Loeser et al. 1976; Loeser et al. 1978a; Loeser et al. 1978b]. Trotz der schädigenden Einflüsse von Cuffdruck und -volumen resultierten auch Tuben ohne Cuff in pharyngolaryngealen Beschwerden, wahrscheinlich weil ständig ein Gasstrom über die Schleimhäute strömt und diese austrocknet und ausköhlt [Loeser et al. 1980]; außerdem verankert die Blockungsmanschette den Tubus in der Trachea und verhindert so die Bewegungen des Tubus in der Glottisebene bzw. an der Pharynxhinterwand [Conway et al. 1960].

In dieser Studie wurden Tuben mit Low-volume/high-pressure-Cuffs verwendet, die Manschetten wurden auf 25 cmH₂O geblockt, der Cuffdruck wurde mithilfe eines Cuffdruckreglers auf diesem Wert während der ganzen Zeit konstant gehalten. Es wurde also versucht, einen Kompromiss zwischen den einzelnen Teilrisikofaktoren zu finden.

4.1.4 Laryngoskop

Maruyama und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Inzidenz an Halsschmerzen mit dem „klassischen“ Laryngoskop fast doppelt so hoch war wie mit dem AirWay Scope®, einem Videolaryngoskop. Die Autoren führen dies darauf zurück, dass mit einem Videolaryngoskop die Intubation möglich ist, ohne die anatomischen Achsen Mund-Pharynx und Pharynx-Larynx bzw. Larynx-Trachea aufeinander auszurichten; dadurch

wird weniger Zug auf die pharyngolaryngealen Strukturen ausgeübt und das Risiko für Verletzungen vermindert [Maruyama et al. 2011].

In der vorliegenden Studie wurden zur Intubation trotzdem die im Klinik-Alltag gewöhnlich verwendeten Macintosh-Spatel benutzt, um die Studie realitätsnah zu gestalten, da Videolaryngoskope nicht überall verfügbar sind.

4.1.5 Anästhesist

Ein weiterer großer Risikofaktor für postoperative Halsschmerzen und Heiserkeit ist der Anästhesist. Je unerfahrener und ungeübter die Person, die intubiert, desto häufiger sind Halsschmerzen, Heiserkeit und pathologische Stimmlippenbefunde [McHardy und Chung 1999].

Um individuelle Unterschiede in der Intubationstechnik sowie im "Können" als Risikofaktor auszuschließen, wurden alle Probanden in dieser Studie vom gleichen Anästhesisten intubiert. Dabei wurde versucht, eine möglichst "atraumatische" Technik anzuwenden, Laryngoskop und Tubus also sanft einzuführen.

4.1.6 Intubationsbedingungen

Bei klinisch akzeptablen, also guten bzw. sehr guten Intubationsbedingungen [vgl. Fuchs-Buder et al. 2007] traten signifikant seltener und kürzer pathologische Stimmlippenbefunde und Heiserkeit nach endotrachealer Intubation auf [Mencke et al. 2003].

In der vorliegenden Arbeit gelang die Intubation bei allen eingeschlossenen Probanden ohne größere Schwierigkeiten. Bei einem Großteil der Studienpatienten (86%) konnten klinisch-akzeptable Intubationsbedingungen erreicht werden; bei 52% der Intubationen wurden die Verhältnisse sogar als exzellent bewertet. Im *Intubation Difficulty Scale* nach Adnet wurde die Intubation meist als leicht eingestuft oder gelang mit geringen Schwierigkeiten [Adnet et al. 1997].

Zum Erreichen dieser Intubationsbedingungen wurde in der vorliegenden Studie Rocuronium als Muskelrelaxans verwendet. Andererseits berichten Grant und Mitarbeiter von erfolgreicher Intubation unter 2,0 µg/kg Remifentanil und 2,0 mg/kg Propofol ohne Muskelrelaxans [Grant et al. 1998], Alexander und Mitarbeiter erreichten unter 4 - 5 µg/kg Remifentanil und 2 mg/kg Propofol gute bis exzellente Intubationsbedingungen [Alexander et al. 1999], was in etwa den Dosierungen

entspricht, die in dieser Studie – zusätzlich zur vollständigen neuromuskulären Blockade – verwendet wurden.

Durch tiefe Narkose und neuromuskuläre Blockade wurden bereits gute Voraussetzungen für die Vermeidung von postoperativer Heiserkeit und Stimmlippenschäden geschaffen [Mencke et al. 2003]. Zu erwähnen ist außerdem, dass keine Intubation bei adduzierten oder sich bewegenden Stimmlippen vorgenommen wurde und Reaktionen wie Husten oder Abwehrbewegungen auf die Intubation nicht auftraten – zwei Gründe, die Mencke und Mitarbeiter für das Entstehen von doppelseitigen Stimmlippenschäden anführen [Mencke et al. 2006a].

Die Zeit für den Intubationsvorgang und die notwendigen Versuche wurden – in der Annahme, dass länger dauernde bzw. wiederholte Manipulation ein Risikofaktor für stärkere postoperative Beschwerden sei – protokolliert.

Die Gruppen unterschieden sich sowohl in den Intubationsbedingungen, als auch in der benötigten Zeit und den benötigten Versuchen nicht signifikant voneinander, so dass man auch bei diesen Merkmalen von einer Standardisierung ausgehen kann.

4.1.7 Zusatzmaßnahmen

4.1.7.1 Steroide

Basierend auf der Annahme, dass für die Beschwerden eine lokale Entzündung verantwortlich sei, wurden Studien mit verschiedenen Steroiden in unterschiedlichen Applikationsformen und Dosierungen durchgeführt, wobei sich gegensätzliche Ergebnisse zeigten: Inhalative Steroide wie Beclomethason oder Fluticason konnten die Inzidenz von Halsschmerzen und Heiserkeit nach Intubation deutlich senken [el Hakim 1993; Tazeh-kand et al. 2010]. Auch großflächig auf den Tubusschaft aufgetragenes Betamethason-Gel (0,05%) reduzierte die Häufigkeit deutlich, während 1%ige Hydrocortison-Creme auf dem Cuff keinen Erfolg brachte [Ayoub et al. 1998; Stride 1990]. Systemische Gaben von Dexamethason in hohen Dosierungen (0,2 mg/kg KG i.v.) konnten die Inzidenz von Halsschmerzen und Heiserkeit signifikant senken [Bagchi et al. 2012], geringere Dosen (0,1 mg/kg KG i.v.) brachten im Beobachtungszeitraum von 24 Stunden nicht den gewünschten Erfolg [Park et al. 2008]. In der vorliegenden Studie erhielten alle Patienten 4 mg Dexamethason i.v. zur PONV-Prophylaxe, da postoperatives Erbrechen ein weiterer Risikofaktor für pharyngolaryngeale Beschwerden ist [Biro et al. 2005]. Diese Dosis ist noch geringer als die bei Park und Mitarbeitern verwendeten 0,1 mg/kg KG [Park et al. 2008]; somit

ist davon auszugehen, dass dies keinen Einfluss auf die zu untersuchenden Variablen hat.

4.1.7.2 Lokalanästhetika

Da Lokalanästhetika über eine Neuromodulation theoretisch zur Reduktion der pharyngolaryngealen Beschwerden beitragen können, selbst wenn die eigentliche lokalanästhetische Wirkung schon abgeklungen ist [Chang 1999; Solway und Leff 1981], wurden in früheren Untersuchungen verschiedene Applikationsformen und unterschiedliche Konzentrationen überprüft: Lidocain im Cuff des Tubus und intravenös appliziertes Lidocain reduzierten das Auftreten von postoperativen Halsschmerzen deutlich [Soltani und Aghadavoudi 2002]. Lidocain, das vor Intubation auf die Schleimhaut des oberen Respirationstraktes gesprüht wurde, erzielte in den verschiedenen Studien unterschiedliche Ergebnisse: Herlevsen und Mitarbeiter konnten keine Verbesserung hinsichtlich Halsschmerzen und Heiserkeit erreichen [Herlevsen et al. 1992], Maruyama und Mitarbeiter berichten sogar von einer erhöhten Inzidenz und Schwere [Maruyama et al. 2004a]; in der Untersuchung von Soltani und Aghadavoudi wurde die Häufigkeit von Halschmerzen im Vergleich zur Kontrollgruppe hingegen gesenkt [Soltani und Aghadavoudi 2002]. Möglicherweise spielen die Art der Zubereitung bzw. die Zusatzstoffe eine entscheidende Rolle [Hara und Maruyama 2005]. Bei der Lubrikation des Tubus mit Lokalanästhetika-haltigen Gleitmitteln scheint die Zubereitung ebenfalls eine Rolle zu spielen: während Lidocain-Gel bei der untersuchten Gruppe sogar häufiger Halsschmerzen auslöste als in der Kontrollgruppe, klagten in der Gruppe, in welcher der Tubus mit Lidocain-Spray glittfähig gemacht wurde, seltener über Halsschmerzen [Soltani und Aghadavoudi 2002]. Allerdings legt die Untersuchung von Winkel und Knudsen nahe, dass alleine die Lubrikation des Tubus positive Effekte auf postoperative Halsschmerzen hat - unabhängig von einem Lokalanästhetika-Zusatz [Winkel und Knudsen 1971].

In der vorliegenden Studie wurde das distale Tubusende incl. Blockungsmanschette wie im Klinikalltag üblich bei allen Patienten mit Lidocain-Spray eingesprüht.

4.1.8 Lagerung und Operation

Die Operation hat ebenfalls Einfluss auf die Inzidenz postoperativer Halsschmerzen und Heiserkeit. Während Kopf-ferne Eingriffe, z.B. an den Extremitäten, eine geringere Inzidenz für postoperative Beschwerden aufweisen, reicht eine Drehung des Kopfes

oder eine Flexion bzw. Extension, wie sie für Eingriffe im Kopf-Hals-Bereich oft notwendig ist, aus, um an der Spitze des im Mundwinkel fixierten Tubus Bewegungen im Zentimeter-Bereich auszulösen und somit eine erhöhte Inzidenz an Verletzungen des Pharynx und des Larynx hervorzurufen [Conrardy et al. 1976; McHardy und Chung 1999]. Operationen, für die eine Umlagerung des Patienten, z.B. auf den Bauch erforderlich ist, haben gleichermaßen eine erhöhte Rate an postoperativen pharyngolaryngealen Komplikationen [Christensen et al. 1994].

Durch die örtlichen Gegebenheiten wurden alle Studienteilnehmer Kopf-nah operiert; dabei waren meist Drehungen des Kopfes im intubierten Zustand notwendig, so dass evtl. Verletzungen durch die Operation bzw. die Lagerung entstanden sind, die unabhängig von Intubation und Narkoseführung sind. War bei der vorliegenden Untersuchung eine Lagerung des Kopfes zur OP notwendig, wurde darauf geachtet, dass der Kopf möglichst wenig und schonend bewegt wurde; dies geschah durch den narkoseführenden Anästhesisten und mit Unterstützung durch Operateur und Funktionsdienst. Anschließend wurde der Kopf in der vom Operateur gewünschten Position fixiert, um weitere ungewollte Lageänderungen und damit Bewegungen des geblockten Tubus in der Trachea bzw. in der Kehlkopfalebene zu vermeiden [Conrardy et al. 1976]. Alle Patienten konnten in Rückenlage operiert werden. Sowohl die verschiedenen Operationen als auch die Seite des Eingriffs waren gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt.

Die Dauer der Operation bzw. der Anästhesie haben ebenfalls Einfluss auf Inzidenz und Schwere von Kehlkopfpathologien und deren Symptome. Zwar gibt es keine genauen Angaben, ab wann die Schäden und die daraus resultierenden Beschwerden zunehmen, aber nach Langzeitintubation sind Folgeerscheinungen am Kehlkopf deutlich häufiger [Harrison und Tonkin 1968; Jones et al. 1992]. Das Intervall, welches als „sicher“ gilt, schwankt zwischen acht Stunden und einer Woche [Harrison und Tonkin 1968].

Da alle untersuchten Patienten nur für die Dauer der Operation intubiert waren und kein Patient postoperativ nachbeatmet werden musste, liegen die Zeiten für diese Studie weit unter dieser Zeitspanne.

4.1.9 Extubation

Auch der Extubationsvorgang war für alle Patienten einheitlich: Um Schäden wie die von Paulsen beschriebene Aryknorpeldislokation zu verhindern, wurde der Cuff vor Entfernung des Tubus vollständig evakuiert [Paulsen et al. 1999]. Etwaige Reaktionen

auf die Extubation, wie Husten oder Pressen gegen den Tubus, wurden protokolliert, um einen Vergleich zwischen den Gruppen ziehen zu können; dabei gab es keine signifikanten Unterschiede.

4.2 Unterschiede in den beiden Studiengruppen

Wenn bekannte Risikofaktoren für pharyngolaryngeale Beschwerden und für Postintubationskehlkopfschäden eliminiert, standardisiert oder gleichmäßig auf die beiden Studiengruppen randomisiert sind, und sich die Gruppen nur in der Art der Narkoseaufrechterhaltung unterscheiden, muss gefolgert werden, dass Unterschiede in Inzidenz oder Schwere von Halsschmerzen, Heiserkeit und/oder Kehlkopfschäden durch das Verfahren zur Narkoseaufrechterhaltung bedingt sind.

4.2.1 Narkoseaufrechterhaltung und daraus resultierende Hypnotiefe

Um herauszufinden, ob die Methode der Anästhesieführung Einfluss auf die Postintubationsschäden hat, wurde – wie im Studienprotokoll vorgegeben – bei einer Gruppe die Narkose nach der Intubation per inhalationem mit Sevofluran weitergeführt, bei der anderen Gruppe als TIVA mit Propofol.

Christensen und Kollegen berichteten 1994 darüber, dass bei ihren Untersuchungen die Inzidenz von postoperativen Halsschmerzen nach intravenöser Thiopental- und inhalativer Enfluran-Narkoseführung gleich hoch war [Christensen et al. 1994]; Heiserkeit und Kehlkopfpathologien wurden dabei nicht untersucht.

In der Studie von Maruyama und Mitarbeitern aus dem Jahr 2004, in die nur Patienten mit TIVA eingeschlossen waren, lag die Inzidenz von postoperativer Heiserkeit bei der ersten Befragung bei 55%, über Halsschmerzen klagten 50% der Studienpatienten. Als Ursache für die höhere Rate an pharyngolaryngealen Symptomen im Vergleich zu früheren Studien mit balancierter Narkoseführung wurden von den Autoren Bewegungen und laryngeale Reflexe, wie sie aus einer inadäquaten Narkosetiefe resultieren könnten, genannt [Maruyama et al. 2004b].

Um dies zu vermeiden, wurde – mit dem verwendeten BIS®-Monitoring und über Mindestmengen an zugeführten Hypnotika – versucht, die Narkose in beiden Studiengruppen gleich tief zu führen.

Ob zum einen eine valide intraoperative Hypnotiefe-messung überhaupt und zum anderen ein Vergleich der Narkosetiefe zwischen zwei verschiedenen Narkoseverfahren

mit Hilfe des BIS®-Monitorings möglich ist, ist derzeit noch nicht ausreichend geklärt. Zunächst muss man hinterfragen, ob das EEG einen Beitrag zur Narkosetiefenmessung leisten kann: Mit einer konventionellen EEG-Registrierung kann nicht die gesamte Hirnaktivität erfasst werden, da nur die bioelektrischen Ströme der oberen Hirnrindenschichten registriert werden können; Funktionsveränderungen in tieferen Hirnregionen wie z.B. dem Hirnstamm werden nur über ihre Projektionsbahnen in die Hirnrinde erfassbar. Da die neuronalen Mechanismen einer Allgemeinanästhesie immer noch nicht eindeutig aufgeklärt sind, ist daher auch nicht klar, ob sich eine Narkose mit ihren einzelnen Stadien im EEG analysieren lässt [Kochs 1994].

Somit ist es auch unklar, wie valide das BIS®-Monitoring ist, zumal es Einflüsse im OP- und Narkose-Umfeld gibt, welche die korrekte Auswertung beeinflussen: Dahaba und Mitarbeiter berichten von einer Veränderung des BIS®-Wertes nach Bolusgabe eines Muskelrelaxans [Dahaba et al. 2004]; die Elektrochirurgie scheint - trotz der Bemühungen des Herstellers, derartige Artefakte zu eliminieren - einen störenden Einfluss auf die gemessenen BIS®-Werte zu haben [Chan et al. 2012]; auch Schmerzreize können das EEG zu langsameren Frequenzen hin verschieben, was als Vertiefung der Narkose interpretiert werden kann, ohne dass pharmakologisch Änderungen vorgenommen wurden [Kochs et al. 1994].

Außerdem führen verschiedene Anästhetika bei vergleichbaren klinischen Narkosestadien zu unterschiedlichen EEG-Veränderungen: während Propofol (in der Regel) mit zunehmender Konzentration zu einer Verschiebung der Frequenzen vom α - (8 - 13 Hz) und β -(> 13Hz)-Rhythmus des wachen Patienten hin zu langsameren Frequenzen im Theta (4 – 8 Hz)- und Delta (0,4 – 4 Hz)-Bereich und damit auch zu einer Reduktion des BIS®-Wertes führt, sind die Veränderungen nach Ketamin-Gabe nicht mit den "normalen" EEG-Veränderungen einer Allgemeinanästhesie zu vergleichen; es kommt zu einer Zunahme der β -Aktivität, während der δ -Bereich abnimmt, was in einem BIS®-Anstieg trotz zunehmender Hypnose resultiert [Dahaba 2005].

Zwar führt auch Sevofluran wie Propofol bei zunehmender Narkosetiefe zu einer Reduktion des BIS®-Wertes [Degoute et al. 2001; Liu et al. 1997], aber der Effekt der beiden Substanzen auf den BIS®, z.B. bezüglich des Wertes zum Zeitpunkt der Bewusstseinsverlustes, ist unterschiedlich [Diz et al. 2010]. Daher ist der Vergleich zwischen Propofol- und Sevofluran-induzierter Hypnose mit dem BIS®-Monitoring möglicherweise nicht uneingeschränkt zu verwerten.

Um dem Argument, dass in einer der beiden Studiengruppen ein tieferes Narkosestadium vorgelegen hätte und daher weniger Schäden entstanden seien, vorzubeugen, bestand allerdings die einzige Möglichkeit darin, eines der aktuell gängigen und anerkannten Hypnosetiefenmonitoring-Systeme zu verwenden [Apfelbaum et al. 2006], so dass hier das BIS®-Vista-System der Firma Aspect Medical Systems (Norwood, MA, USA) zum Einsatz kam. Die BIS®-Werte lagen während des Intubationsvorganges und der gesamten Operationsdauer unter der vom Hersteller definierten Marke "Vollnarkose" (BIS®-Wert um 60) [Kelley 2008]. Unter Verwendung der im Studienprotokoll vorgegebenen Anästhetika-Dosierungen wurde der gewünschte untere Grenzwert "tiefe Hypnose" (BIS®-Wert 40) teilweise unterschritten; dies wurde toleriert, da das BIS®-Monitoring weniger der Narkosesteuerung, sondern eher dem Vergleich der beiden Gruppen dienen sollte. Auch klinisch gab es keine Anzeichen für ein ungeplantes oder vorzeitiges Erwachen der Patienten.

An zwei dokumentierten Zeitpunkten, nämlich 105 und 135 Minuten nach Intubation, unterscheiden sich die BIS®-Werte der Studiengruppen signifikant voneinander. Das könnte daran liegen, dass in die jeweilige Analyse nur Werte eingeflossen sind, die mindestens 15 Minuten vor Extubation ermittelt wurden; zum Zeitpunkt 105 Minuten nach Extubation waren das in der SEVO-Gruppe noch sechs, in der TIVA-Gruppe noch acht Patienten; 135 Minuten nach Extubation wurden in beiden Gruppen noch jeweils drei Patienten eingerechnet. Alle anderen Teilnehmer waren zu diesem Zeitpunkt bereits extubiert bzw. befanden sich in der "Aufwachphase". Da in beiden Gruppen trotz des Unterschiedes der Zielbereich von 40 bis 60 eingehalten wurde, scheint dies außerdem von untergeordneter Bedeutung zu sein.

4.2.2 Neuromuskuläre Erholung

Obwohl zur Einleitung vergleichbare Dosen an Rocuronium verwendet wurden, dauerte es in der SEVO-Gruppe signifikant länger bis zur vollständigen neuromuskulären Erholung als in der TIVA-Gruppe. Dies resultiert aus einer dosisabhängigen Potenzierung der neuromuskulären Blockade der Muskelrelaxanzien durch volatile Anästhetika. Es handelt sich um pharmakodynamische Effekte, deren genaue Mechanismen nicht bekannt sind [Dragne et al. 2002]. Es werden präsynaptische Effekte an der neuromuskulären Endplatte postuliert; der veränderte Blutfluss in der Muskulatur während einer inhalativen Anästhesie könnte ebenso eine Rolle spielen

[Amin et al. 2009]. Hinzu kommt eine zentral-muskelrelaxierende Wirkung durch volatile Anästhetika durch eine Dämpfung der Motoneurone im Rückenmark [Amin et al. 2009; Kehl 2011], die im neuromuskulären Monitoring nicht gemessen werden kann. Die Beobachtung, dass die neuromuskuläre Blockade von Rocuronium bei gleichzeitiger Gabe von Sevofluran länger anhält als bei total-intravenöser Anästhesie mit Propofol, wurde auch schon in anderen Studien beschrieben [Lowry et al. 1998; Xue et al. 1998]. Im Steady-State einer Inhalationsanästhesie mit Isofluran wurde nach Bolusapplikation eines Muskelrelaxans eine ca. 20 - 25%ige Verlängerung der klinischen Wirkdauer im Vergleich zu einer Propofol-Anästhesie beobachtet [Dragne et al. 2002]. Vergleiche mit anderen volatilen Anästhetika wie Desfluran oder Sevofluran brachten ähnliche Ergebnisse [Bock et al. 2000]. In der vorliegenden Studie wurde Sevofluran erst nach der einheitlichen Narkoseeinleitung und Intubation appliziert, so dass diese Effekte zum Zeitpunkt der Intubation noch keine Rolle spielten. Es ist davon auszugehen, dass sich nach ca. 30 Minuten ausreichend Sevofluran in der Muskulatur angereichert hat [Dragne et al. 2002; Yasuda et al. 1991] und sich die potenzierende Wirkung dann entfalten konnte, so dass signifikante Unterschiede in der TOF-Ratio zwischen den beiden Gruppen gesehen wurden. In der Zeit unmittelbar nach Intubation lag in bei allen Patienten eine tiefe neuromuskuläre Blockade vor, so dass mit dem verwendeten TOF-Monitoring keine Unterschiede detektiert werden konnten.

Bei ungefähr gleicher OP-Dauer war somit die Zeit, in der die Patienten nicht mehr relaxiert, aber noch translaryngeal intubiert waren, in der TIVA-Gruppe signifikant länger. Da in beiden Gruppen die OP-Dauer meist länger war als die Wirkdauer des Muskelrelaxans, war der Anteil der Patienten, bei denen die Blockade antagonisiert bzw. reversiert werden musste, gleich gering.

4.3 Pharyngolaryngeale Morbidität

4.3.1 Stimmlippenbefund

4.3.1.1 Organische Schäden

Bei 14 der 58 Patienten (24%) konnten in der Laryngoskopie an mindestens einer der beiden Stimmlippen Pathologien festgestellt werden. Im Vergleich zu früheren Untersuchungen wirkt dieser Anteil hoch. So berichten Kambič und Radšel von Verletzungen des Kehlkopfs in 6% der Fälle [Kambič und Radšel 1978]; bei Peppard und Dickens lag die Inzidenz bei 5% [Peppard und Dickens 1983]; Mencke und

Mitarbeiter beobachteten bei 8% der Patienten in der Verum-Gruppe ihrer Studie Stimmlippenveränderungen [Mencke et al. 2003]. Allerdings wurden in der vorliegenden Studie alle Befunde als Intubationsschäden vom Grad I in der Einteilung nach Eckerbom [Eckerbom et al. 1986] klassifiziert, während in den genannten Studien v.a. von Hämatomen und Schleimhautlazerationen der Stimmlippen – also mindestens zweitgradigen Veränderungen – die Rede ist.

Höhergradige Läsionen wie Hämatome, Ulzerationen und Nekrosen, die als "Grundlage" für Polypen, Granulome oder Narben angenommen werden, wurden bei den untersuchten Patienten dieser Studie nicht gesehen. Kambič und Radšel liefern eine mögliche Erklärung dafür: sie beobachteten Hämatome v.a. bei Patienten mit allergischer Laryngitis, deren Stimmlippen schon vor der Intubation durch Ödeme beeinträchtigt waren und die Schleimhaut daher anfälliger für Verletzungen war [Kambič und Radšel 1978]. In der vorliegenden Studie wurden alle Patienten präoperativ laryngostroboskopiert, um präexistente Stimmlippenläsionen, die klinisch asymptomatisch waren, zu detektieren.

Insgesamt ist also bei allen Patienten dieser Studie von einer guten und schnellen Heilung ohne Residuen auszugehen, wenn sich die Anzahl der Entzündungszellen und der Blutgefäße innerhalb der Stimmlippen wieder normalisiert hat [Kambič und Radšel 1978; Yamanaka et al. 2009].

Bei dieser Untergruppe der Kehlkopfpathologien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung auf die beiden Studiengruppen.

4.3.1.2 Veränderte Schwingungseigenschaften

Bei insgesamt 37 Patienten, davon bei zwölf der o.g. 14 Patienten mit organischem Befund, zeigten die Stimmlippen in der Laryngostroboskopie veränderte Schwingungseigenschaften. Auch hier handelte es sich vorwiegend (74%) um geringgradige Einschränkungen. Die Patienten waren gleichmäßig auf die beiden Studiengruppen verteilt. Ein Vergleich mit der Literatur lässt sich hier schwer ziehen, da in früheren Studien selten das Gesamtkollektiv auf funktionelle Schäden hin analysiert wurde. In der Untersuchung von Chilla und Mitarbeitern lassen sich die einzelnen Befunde nicht mehr exakt zuordnen, da vom Autor ein Punktesystem eingeführt wurde, um die Intubationsschäden zu klassifizieren; anhand der Klassifikation lässt sich kein Rückschluss auf die Art des Schadens mehr ziehen [Chilla et al. 1976]. Allerdings ist davon auszugehen, dass geringgradige Veränderungen der Randkantenverschieblichkeit,

wie sie hier gesehen wurden, in einer Einstufung als „gering“ oder „leicht“ resultieren würden. Die 43% der Patienten, die in der vorliegenden Studie isoliert veränderte Schwingungseigenschaften der Stimmlippen boten, liegen also ungefähr in der gleichen Größenordnung wie bei Chilla und Mitarbeitern, bei denen in der Summe 50% einen geringen oder leichten Intubationsschaden vorwiesen [Chilla et al. 1976].

Es bleibt kritisch anzumerken, dass die wesentliche Bedingung für die Anwendbarkeit der Stroboskopie die Periodizität des zu untersuchenden Schwingungsvorgangs ist und diese Voraussetzung gerade im Fall von erheblicher Heiserkeit – vermutlich – nicht erfüllt ist [Eysholdt 1998].

4.3.1.3 Lokalisation der Läsionen

Es gab keine Seitendominanz, die meisten Schäden waren beidseitig. Man nimmt an, dass doppelseitige Stimmlippenschäden entweder entstehen, wenn der Tubus beim Intubationsvorgang durch geschlossene Stimmlippen geschoben wird, oder wenn die Stimmlippen intraoperativ bzw. während der Extubation durch Husten oder Pressen gegen den Tubus schlagen [Mencke et al. 2006a]. In der vorliegenden Untersuchung wurden alle Intubationsversuche bei abduzierten Stimmlippen vorgenommen; ein Zusammenhang zwischen den Extubationsbedingungen und der Verteilung der Schäden konnte nicht gefunden werden: ein- bzw. doppelseitige Läsionen zeigten sich unabhängig von der Narkoseausleitung bzw. Extubation mit oder ohne Husten.

Auch ein Zusammenhang zwischen der OP-Seite und einer Läsion konnte nicht gefunden werden. Das einmalige Drehen des Kopfes in die zur Operation gewünschte Position scheint also keine Schäden im Kehlkopfbereich auszulösen, wenn dies vorsichtig und möglichst ohne Bewegungen des Tubusschafts in der Glottisebene – so wie dies bei Extension oder Flexion des Kopfes passiert [vgl. Conrardy et al. 1976] – geschieht.

4.3.2 Postoperative Heiserkeit

Acht Patienten klagten im Studienzeitraum über Heiserkeit. Am OP-Tag wurden die Stimmstörungen auch vom Untersucher bemerkt. Am ersten postoperativen Tag handelte es sich meist um Dysphonien, die vom Patienten angegeben wurden, vom HNO-Arzt oder vom Interviewer wurde die Stimme jedoch als "normal" eingestuft. Bei allen Patienten, die ein Dysphonie angaben, wurde eine verminderte bis

aufgehobene Randkantenverschieblichkeit diagnostiziert. Drei der acht Patienten zeigten auch laryngoskopisch Veränderungen der Stimmlippen.

Innerhalb der ersten 48 Stunden bildeten sich die Stimmveränderungen bei allen Betroffenen vollständig zurück; daher wurden – wie im Studienprotokoll vorgesehen – keine weiteren Laryngostroboskopien durchgeführt.

Auch bezüglich dieses Merkmals zeigten sich gleiche Häufigkeiten in den beiden Studiengruppen. Mit ca. 10% in beiden Gruppen liegt die Häufigkeit von Heiserkeit am ersten postoperativen Tag unter den bisherigen Angaben von 12 bis 52% [Echternach et al. 2011a].

Nicht alle Patienten, die in der Kehlkopfuntersuchung Pathologien zeigten, wurden klinisch auffällig: Bei elf Patienten wurde die Stimme sowohl vom Patienten als auch von den Untersuchern als "normal" eingestuft, obwohl in der Kehlkopfuntersuchung Ödeme oder Hyperämien festgestellt wurden. Trotz veränderter RKV blieben 22 Patienten asymptomatisch. Dass selbst höhergradige Einschränkungen asymptomatisch bleiben können, konnten z.B. Friedrich und Mitarbeiter zeigen, die immerhin bei vier von 210 Patienten (1,9%) vor Schilddrüsen-Operation laryngoskopisch Stimmlippenparesen diagnostizierten, die klinisch bis dahin nicht auffällig geworden waren [Friedrich et al. 2000]. Auch bei rund 11% der primär eingeschlossenen Patienten dieser Studie zeigten sich Pathologien (Ödeme, Hyperämien, verminderte RKV) an den Stimmlippen, ohne dass dies im Alltag und in der klinischen Untersuchung aufgefallen wäre. Wären die Patienten nicht präoperativ untersucht worden, hätte man sie zum einen fälschlicherweise in die Gruppe „mit Intubationsschaden“ eingeordnet; zum anderen wäre man das Risiko eingegangen, eine bestehende Läsion durch die Intubation bzw. den Tubus zu verstärken [Kambič und Radšel 1978]. Außerdem ermöglichte die präoperative Aufzeichnung der Befunde einen Vergleich zum postoperativen Ergebnis, so dass auch kleinere Alterationen detektiert werden konnten; ohne den Vergleich zum Ausgangsbefund wären diese vielleicht als „normal“ eingestuft worden.

4.3.3 Postoperative Halsschmerzen

Insgesamt gaben neun Studienteilnehmer bei mindestens einer Befragung Halsschmerzen an, bei vier Patienten handelte es sich dabei wenigstens zeitweise um konstante Halsschmerzen. Mit 16% aller Patienten, die während des Studienzeitraums Halsschmerzen angaben, liegt die Inzidenz im unteren Bereich früherer Daten von 6 bis 90% [Stock und Downs 1982].

Die Patienten, die über Halsschmerzen klagten, schätzen die Intensität dieser Schmerzen beim Schlucken bis zum ersten postoperativen Tag auf der numerischen Rating-Skala (NRS) im Mittel mit 3 von 10 Punkten ein, das Maximum lag bei 6 von 10 Punkten. Laut S3-Leitlinie "Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen" liegt die Interventionsgrenze bei 30% der maximalen Schmerzausprägung [Neugebauer et al. 2009]. Somit wären diese Halsschmerzen bereits alleine – ohne die durch die Operation verursachten Schmerzen – Therapiebedürftig gewesen, auch wenn die Patienten dies selbst nicht so eingeschätzt haben. Möglicherweise wären die Angaben noch höher ausgefallen, wenn nicht bereits eine Therapie gegen den Operationsschmerz etabliert gewesen wäre.

Spätestens am dritten postoperativen Tag waren die Halsschmerzen abgeklungen. Unterschiede in den beiden Studiengruppen ergaben sich weder in Bezug auf Inzidenz, Intensität oder Dauer der Halsschmerzen.

4.4 Unterschiede in der Inzidenz von pharyngolaryngealen Beschwerden nach gängigen Methoden der Atemwegssicherung

Sucht man in der Literatur Zahlen für die Inzidenz von Halsschmerzen und Heiserkeit, findet man sehr unterschiedliche Angaben, teilweise trotz ähnlichem Studiendesign. Mögliche Gründe hierfür könnten sein:

Unterschiedlicher Ausbildungsstand des intubierenden Anästhesisten

Es scheint verständlich, dass mit der Technik der Intubation nicht bzw. wenig vertraute Personen mehr Schäden verursachen als solche, die eine endotracheale Intubation regelmäßig durchführen [Blanc und Tremblay 1974].

In der vorliegenden Studie wurden alle Patienten vom gleichen Arzt intubiert. Dabei handelte es sich um einen Arzt in Weiterbildung. In anderen Studien handelt es sich meist um Fachärzte bzw. Ärzte mit gleichwertiger Qualifikation [Bouvet et al. 2008; Mencke et al. 2006b].

Unterschiedliche Interpretation durch den Patienten

Ein anderer Grund für die unterschiedlichen Häufigkeitsangaben könnte sein, dass die Halsschmerzen von den Patienten unterschiedlich wahrgenommen und eingeschätzt werden [McHardy und Chung 1999]. Die Fragemethode spielt hierbei eine große Rolle.

Wie Harding und McVey feststellten, geben Patienten häufiger Halsschmerzen an, wenn sie direkt gefragt werden, ob sie solche hätten. Wird postoperativ nur nach Schmerzen im Allgemeinen gefragt, so werden die Halsschmerzen sehr viel seltener erwähnt [Harding und McVey 1987].

Unterschiedliche Einschätzungen des Untersuchers

Obwohl sich die RBH-Klassifikation in Deutschland als Mittel der Wahl für eine subjektive Bewertung der Stimme durchgesetzt hat, muss man bedenken, dass sich eine scharfe Grenze zwischen normalem und pathologischem Stimmklang teilweise nur schwer ziehen lässt, da die Variabilität der "normalen" Stimme extrem groß ist [Reber et al. 2007]. Kleine Veränderungen der Stimme werden so möglicherweise an einem Tag als "heiser" eingestuft, während die gleichen Merkmale an einem anderen Tag als "ohne pathologische Befunde" klassifiziert werden.

Unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte

Zusätzlichen Einfluss hat der Zeitpunkt der Befragung. Eine Befragung unmittelbar nach Extubation, wie sie z.B. bei Maruyama und Mitarbeitern stattgefunden hat, bringt vielleicht eine geringere Inzidenz, weil Narkotika nachwirken und der Patient starke Analgetika erhalten hat, um die aus der Operation resultierenden Schmerzen zu lindern [Maruyama et al. 2004b]. Auch die Tageszeit bzw. der zeitliche Bezug zu gewissen Tätigkeiten – wie etwa Nahrungsaufnahmen, Gespräche mit Besuchern oder Mitpatienten oder auch Schmerzmittelgaben – kann die Schmerzwahrnehmung beeinflussen. Wartet man zu lange mit der ersten Befragung, geraten Symptome mit geringerer Ausprägung vielleicht schon in Vergessenheit.

Auch bei den Kehlkopfuntersuchungen spielt der Zeitpunkt eine Rolle. In vielen früheren Studien [Bouvet et al. 2008; Kambič und Radšel 1978; Peppard und Dickens 1983] erfolgte keine präoperative Untersuchung, so dass asymptomatische Pathologien eventuell als Intubationsschaden gewertet wurden. Ein (zu) später Untersuchungstermin wie z.B. bei Yamanaka und Mitarbeitern [Yamanaka et al. 2009] kann dazu führen, dass geringgradige Veränderungen eventuell schon vollständig abgeklungen sind und daher gar nicht erkannt werden; höhergradige Veränderungen könnten sich bereits im Heilungsprozess befinden und werden dann nicht mehr in ihrer maximalen Ausprägung gesehen [Way und Sooy 1965]. Bei einem sehr frühen Zeitpunkt, z.B. unmittelbar nach der Operation [Peppard und Dickens 1983] ist oft die Vigilanz der Patienten noch so

eingeschränkt, dass eine aktive Mitarbeit, die für eine Laryngostroboskopie notwendig ist, nicht bei allen Probanden gewährleistet ist [vgl. Maruyama et al. 2004b]. Ein "optimaler" Zeitpunkt lässt sich also nur schwer festlegen.

Unterschiedliche Untersuchungskriterien und -methoden

In vielen Untersuchungen wurden Symptome wie Halsschmerzen, Heiserkeit oder Husten(reiz) als Endpunkte gewählt [Maruyama et al. 2004b; Soltani et al. 2002; Yamanaka et al. 2009]. Wenn auch ein Augenmerk auf Stimmlippenschäden gelegt wurde, erfolgte die Erhebung von pathologischen Befunden oft nur über eine Lupenendoskopie [Bouvet et al. 2008; Grzonka und Kleinsasser 1996]. Da veränderte Schwingungseigenschaften der Stimmlippen nur im Rahmen der Laryngostroboskopie gesehen werden können, bleiben diese – wenn nur eine Lupenendoskopie erfolgt – unentdeckt [Chilla et al. 1976].

In manchen Studien wurden nur Patienten mit klinischen Symptomen einer Stimmlippenschädigung laryngoskopiert [Bouvet et al. 2008] bzw. laryngostroboskopiert [Mencke et al. 2006b]; dies erfolgte erst bei einer Persistenz von 48 bzw. 72 Stunden nach Extubation. Asymptomatische Fälle werden bei diesem Vorgehen nicht entdeckt.

4.5 Mögliche Ursachen für die Ergebnisse

Anscheinend spielt die Art der Narkoseaufrechterhaltung entgegen unserer Annahme bei der Entstehung von Stimmlippenveränderungen und pharyngolaryngealen Beschwerden nach einer Intubationsnarkose keine Rolle.

Vorstellbar wäre, dass diese Pathologien allein durch die In- oder Extubation entstehen und der einmal platzierte Tubus nur vernachlässigbare Kräfte auf die pharyngo-laryngotrachealen Strukturen ausübt [Chandler 2002]. Andererseits werden Scherkräfte durch Lageänderungen des Kopfes [Echternach et al. 2011a] und Druck durch die Weichteile, wie sie von Rieger [Rieger et al. 1996] beschrieben werden, durch die Art der Narkoseführung nicht beeinflusst; somit ändert sich durch die verschiedenen Hypnotika auch nichts an Inzidenz und Schwere der Läsionen.

Eine andere Möglichkeit wäre, dass durch die tiefe Narkose die vermuteten Spontanatmungsbestrebungen, die dann für die pharyngolaryngealen Beschwerden verantwortlich sind [Blanc und Tremblay 1974], nicht aufgetreten sind. Im

Studienansatz von McNeil und Mitarbeitern zeigten sich nach Kurzinfusion von Remifentanil Apnoe-Phasen, die länger waren als nach Gabe von Succinylcholin [McNeil et al. 2000]. Es wäre also denkbar, dass der Effekt der länger andauernden Muskelrelaxierung, wie er in der SEVO-Gruppe aufgetreten ist, hinter der atemdepressiven Wirkung des verwendeten Remifentanil – in mittleren Erhaltungsdosen von 0,25 µg/kg/min – nicht zum Tragen kommt, da keine Spontanatmungsbestrebungen, die für die Stimmlippenpathologien angeschuldigt werden, stattgefunden haben.

Außerdem ermöglicht die kontinuierliche Applikation des sehr kurz wirksamen Remifentanil, wie sie in der vorliegenden Studie erfolgte, ein gleichmäßiges Analgesieniveau, das schnell an die Bedürfnisse angepasst werden kann. Andere Opioid-Analgetika, wie z.B. Fentanyl, das in der Untersuchung von Maruyama und Mitarbeitern Verwendung fand [Maruyama et al. 2004b], werden meist als Bolus-Medikamente eingesetzt, so dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Bewegungen und Reaktionen wie Husten oder Pressen gegen den Tubus höher ist.

4.6 Konsequenzen für den klinischen Alltag

4.6.1 Pharyngolaryngeale Morbidität

Pharyngolaryngeale Beschwerden nach Allgemeinanästhesie bzw. nach endotrachealer Intubation waren wie schon in früheren Studien häufige Erscheinungen. Die klinischen Befunde waren bei in dieser Untersuchung gering ausgeprägt und bildeten sich alle spontan und ohne spezielle Therapie zurück.

Dennoch sollte sich ein Anästhesist stets über die möglichen Gefahren im Rahmen der Atemwegssicherung und deren Konsequenzen für die Betroffenen bewusst sein. Dass dies nicht immer der Fall ist, zeigt auch eine Publikation von Biro und Mitarbeitern: in der abschließenden Betrachtung werden die Halsschmerzen eher als „Komfortproblem“ und „weniger als perioperative Morbidität“ klassifiziert [Biro et al. 2005]. Auch in einer Umfrage von Macario und Mitarbeitern wurden Halsschmerzen als fünft-häufigste Auswirkung einer Anästhesie genannt. Als die insgesamt 33 angeführten Merkmale nach ihrer Wichtigkeit bzgl. der Vermeidung sortiert werden sollten, lagen die Halsschmerzen nur auf Rang 25 (s. a. Abb. 19) [Macario et al. 1999].

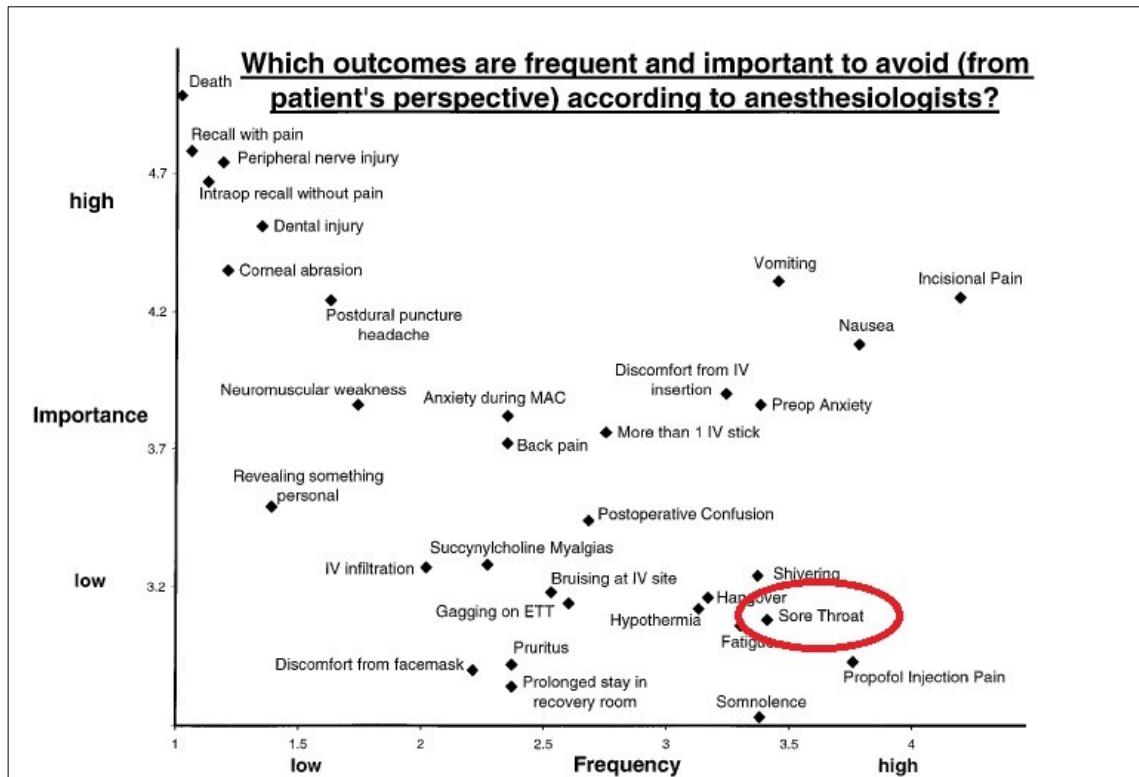


Abbildung 19: Welche Auswirkungen einer Anästhesie sind nach Meinung eines Anästhesisten häufig und welche gilt es zu vermeiden? (aus [Macario et al. 1999])

Da es bisher noch nicht gelungen ist, die genaue Ätiologie der Postintubationsschäden zu klären, kann eine kausale Therapie bzw. Vermeidungsstrategie nicht erfolgen [Scuderi 2010]. Wahrscheinlich gibt es eine "Baseline"-Inzidenz an Heiserkeit und Halsschmerzen, die unabhängig von Risikofaktoren ist und einfach im Rahmen von Intubationsnarkosen auftritt – vermutlich durch mechanische Irritationen an den Kontaktstellen zwischen Tubus und Schleimhaut [Grzonka und Kleinsasser 1996; Mencke et al. 2006a]. Dieser Anteil ist zwar gering, spielt aber bei Patienten mit Sprechberufen eine entscheidende Rolle. Bei diesen professionellen Stimmbenutzern kann eine prä- und postoperative Dokumentation des Stimmlippenbefundes hilfreich sein. Risikofaktoren müssen dann im Rahmen einer Allgemeinanästhesie soweit möglich eliminiert werden; alternative Narkoseformen – wie z.B. eine Regionalanästhesie – sollten aufgezeigt werden.

Eine vorsichtige und schonende Platzierung des Tubus bleibt von größter Wichtigkeit in der Vermeidung von Atemwegsverletzungen und postoperativer Heiserkeit [McHardy und Chung 1999].

Um das Risiko bleibender Schäden zu verringern, sollte eine akute Heiserkeit nach Intubation bei allen Patienten frühzeitig HNO-ärztlich abgeklärt werden, damit Ursachen, die eine zeitnahe Therapie erfordern, wie z.B. die – zwar seltene – Aryknorpelluxation, nicht übersehen werden. Phoniater empfehlen diesbezüglich ein Intervall von höchstens vier Tagen [Echternach et al. 2011a]. In der Literatur findet man sogar die Forderung, nach jeder forcierten oder länger dauernden Intubation und v.a. nach jeder Respiratorbehandlung eine endoskopische Kontrolle von Larynx und Trachea durch einen erfahrenen Laryngologen vorzunehmen [Grzonka und Kleinsasser 1996].

Da ein Intubationsschaden im Sinne einer Larynx- oder Pharynxverletzung als sog. "typisches Risiko" einer Intubationsnarkose bzw. einer anästhesiologischen Atemwegssicherung gesehen werden muss, sollte auf jeden Fall darüber präoperativ aufgeklärt werden – nicht nur um juristische Nachteile abzuwenden, sondern auch um den Patienten zu informieren und ihm so die Möglichkeit einer rechtzeitigen Behandlung nicht vorzuenthalten.

4.6.2 Verlängerte neuromuskuläre Blockade unter Sevofluran

Die signifikant längere Wirkung von Rocuronium während einer balancierten Anästhesie im Vergleich zu einer TIVA sollte nicht unterschätzt werden. Ein neuromuskuläres Monitoring ist bei Verwendung von Muskelrelaxanzien grundsätzlich zu empfehlen, um einen Relaxanzienüberhang mit den entsprechenden, vorwiegend respiratorischen Komplikationen zu vermeiden [Sauer et al. 2011].

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie war es, den Einfluss zweier Methoden zur Narkoseaufrechterhaltung auf Halsschmerzen, Heiserkeit und Kehlkopfverletzungen nach Intubationsnarkose zu untersuchen.

Dafür wurden 58 Patienten, die sich einer elektiven Operation an den Speicheldrüsen, den Ohren oder den äußereren Halsweichteilen unterzogen und dafür eine Allgemeinanästhesie mit endotrachealer Intubation benötigten, in zwei Gruppen randomisiert. Nachdem alle Patienten nach dem gleichen Schema intubiert worden waren, wurde bei der einen Hälfte der Patienten die Narkose als balancierte Anästhesie mit Sevofluran per inhalationem geführt, die andere Gruppe erhielt eine total-intravenöse Anästhesie mit Propofol; das übrige Vorgehen war in beiden Gruppen gleich. Postoperativ wurden die Patienten über einen Zeitraum von 72 Stunden beobachtet und nach Halsschmerzen und Heiserkeit befragt; zusätzlich erfolgte prä- und postoperativ eine stroboskopische Untersuchung des Kehlkopfs, um Larynxschäden durch die Intubation zu detektieren.

Veränderungen von Morphologie oder Schwingungseigenschaften der Stimmlippen waren dabei häufige Ereignisse (64%), symptomatisch waren diese jedoch nur bei einem geringen Anteil (14%). Über Halsschmerzen klagten insgesamt 16% der Patienten. Hinsichtlich Inzidenz, Dauer und Intensität unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Die klinischen Symptome waren gering ausgeprägt und bildeten sich spontan und ohne spezielle Therapie zurück. Hämatome, Nekrosen oder Ulcera, welche als "Grundlagenläsion" für Granulome, Polypen oder Synechien angesehen werden, wurden in dieser Untersuchung nicht diagnostiziert. Dauerhafte Schäden oder Einschränkungen zeigten sich in unserem kleinen Kollektiv nicht.

Die unterschiedlichen Arten der Narkoseaufrechterhaltung hatten keinen Einfluss auf die pharyngolaryngeale Morbidität. Zwar kam es zu einer signifikant längeren neuromuskulären Blockade in der Sevofluran-Gruppe, dies hatte aber keine Auswirkungen auf Halsschmerzen und Heiserkeit. Falls keine Kontraindikationen vorliegen, können also beide Verfahren empfohlen werden.

6. Literaturverzeichnis

Adnet F, Borron S.W, Racine S.X, Clemessy J.-L, Fournier J.-L, Plaisance P, Lapandry C (1997): *The Intubation Difficulty Scale (IDS). Proposal and Evaluation of a New Score Characterizing the Complexity of Endotracheal Intubation.* Anesthesiology. 87(6):1290-1297

Agarwal A, Gupta D, Yadav G, Goyal P, Singh P.K, Singh U (2009): *An Evaluation of the Efficacy of Licorice Gargle for Attenuating Postoperative Sore Throat: A Prospective, Randomized, Single-Blind Study.* Anesth Analg. 109(1):77-81

Agarwal A, Nath S.S, Goswami D, Gupta D, Dhiraaj S, Singh P.K (2006): *An Evaluation of the Efficacy of Aspirin and Benzydamine Hydrochloride Gargle for Attenuating Postoperative Sore Throat: A Prospective, Randomized, Single-Blind Study.* Anesth Analg. 103(4):1001-1003

Alexander R, Olufolabi A.J, Booth J, El-Moalem H.E, Glass P.S (1999): *Dosing study of remifentanil and propofol for tracheal intubation without the use of muscle relaxants.* Anaesthesia. 54(11):1037-1040

Alexopoulos C, Lindholm C.E (1983): *Airway complaints and laryngeal pathology after intubation with an anatomically shaped endotracheal tube.* Acta Anaesthesiol Scand. 27(4):339-344

Amin A.M, Mohammad M.Y, Ibrahim M.F (2009): *Comparative study of neuromuscular blocking and hemodynamic effects of rocuronium and cisatracurium under sevoflurane or total intravenous anesthesia.* Middle East J Anaesthesiol. 20(1):39-51

Apfelbaum J.L, Arens J.F, Cole D.J, Connis R.T, Domino K.B, Drummond J.C, Kalkman C.J, Miller R.D, Nickinovich D.G, Todd M.M (2006): *Practice Advisory for Intraoperative Awareness and Brain Function Monitoring.* Anesthesiology. 104(4):847- 864

Ayoub C.M, Ghobashy A, Koch M, McGrimley L, Pascale V, Qadir S, Ferneini E, Silverman D (1998): *Widespread Application of Topical Steroids to Decrease Sore Throat, Hoarseness, and Cough After Tracheal Intubation.* Anesth Analg. 87(3):714-716

Bagchi D, Mandal M.C, Das S, Sahoo T, Basu S.R, Sarkar S (2012): *Efficacy of intravenous dexamethasone to reduce incidence of postoperative sore throat: A prospective randomized controlled trial.* J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 28(4):477-480

Baumann I, Kucheida H, Blumenstock G, Zalaman I.M, Maassen M.M, Plinkert P.K (2006): *Benefit from tonsillectomy in adult patients with chronic tonsillitis.* Eur Arch Otorhinolaryngol. 263(6):556-559

Biro P, Seifert B, Pasch T (2005): *Complaints of sore throat after tracheal intubation: a prospective evaluation.* Eur J Anaesthesiol. 22(4):307-311

Blanc V.F, Tremblay N.A (1974): *The Complications of Tracheal Intubation: A New Classification with a Review of the Literature.* Anesth Analg. 53(2):202–213

Bock M, Klippel K, Nitsche B, Bach A, Martin E, Motsch J (2000): *Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia.* Br J Anaesth. 84(1):43-47

Boenninghaus H.-G, Lenarz T (2007): *Larynx und Trachea.* In: Boenninghaus H.-G, Lenarz T. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde;* 13. Auflage; Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 243-28

Borazan H, Kececioglu A, Okesli S, Otelcioglu S (2012): *Oral Magnesium Lozenge Reduces Postoperative Sore Throat.* Anesthesiology 117(3):512-518

Bouvet L, Stoian A, Jacquot-Laperrière S, Allaouchiche B, Chassard D, Boselli E (2008): *Laryngeal injuries and intubating conditions with or without muscular relaxation: an equivalence study.* Can J Anaesth. 55(10):674-684

Brandt L, Pokar H, Schütte H (1983): *100 Jahre Intubationsnarkose. William Macewen, ein Pionier der endotrachealen Intubation.* Anaesthetist. 32(5):200-204

Brandwein M, Abramson A.L, Shikowitz M.J (1986): *Bilateral vocal cord paralysis following endotracheal intubation.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 112(8):877-882

Brimacombe J, Berry A (1993): *Insertion of the Laryngeal Mask Airway – A Prospective Study of Four Techniques.* Anaesth Intensive Care. 21(1):89-92

Canbay O, Celebi N, Sahin A, Celiker V, Ozgen S, Aypar U (2008): *Ketamin gargle for attenuating postoperative sore throat.* Br J Anaesth. 100(4):490-493

Capan L.M, Bruce D.L, Patel K.P, Turndorf H (1983): *Succinylcholine-induced Postoperative Sore Throat.* Anesthesiology. 59(3):202-206

Cavo J.W. Jr (1985): *True vocal cord paralysis following intubation.* Laryngoscope 95(11):1352-1359

Chan M.T.V, Ho S.S, Gin T (2012): *Performance of the Bispectral Index During Electrosurgery.* J Neurosurg Anesthesiol. 24(1):9-13

Chandler M (2002): *Tracheal intubation and sore throat: a mechanical explanation.* Anaesthesia. 57(2):155-161.

Chang A.B (1999): *Cough, Cough Receptors, and Asthma in Children.* Pediatric Pulmonology. 28(1):59-70

Chilla R, Gabriel P, Ilse H (1976). *Die Kurzzeitintubation als Ursache organischer und funktioneller Kehlkopfschäden.* Laryng Rhinol Otol. 55(2):118-123

Christensen A.M, Willemoes-Larsen H, Lundby L, Jakobsen K.B (1994): *Postoperative throat complaints after tracheal intubation.* Br J Anaesth. 73(6):786-787

Conrardy P.A, Goodman L.R, Lainge F, Singer M.M (1976): *Alteration of endotracheal tube position. Flexion and extension of the neck.* Crit Care Med. 4(1):8-12

Conway C.M, Miller J.S, Sugden F.L (1960): *Sore throat after Anaesthesia.* Brit J Anaesth. 32(5):219-223

Cormack R.S, Lehane J (1984): *Difficult tracheal intubation in obstetrics.* Anaesthesia 39(11):1105-1111

Dahaba A.A (2005): *Different Conditions That Could Result in the Bispectral Index Indicating an Incorrect Hypnotic State.* Anesth Analg. 101(3):765-773

Dahaba A.A, Mattweber M, Fuchs A, Zenz W, Rehak P.H, List W.F, Metzler H (2004): *The Effect of Different Stages of Neuromuscular Block on the Bispectral Index and the Bispectral Index-XP Under Remifentanil/Propofol Anesthesia.* Anesth Analg. 99(3):781-787

Debaene B, Beaussier M, Meistelman C, Donati F, Lienhart A (1995): *Monitoring the Onset of Neuromuscular Block at the Orbicularis Oculi Can Predict Good Intubating Conditions During Atracurium-Induced Neuromuscular Block.* Anesth Analg. 80(2):360-363

Debain J.J, Lebrigand H, Binet J.B (1968): *Quelques incidents et accidents de l'intubation trachéale prolongée.* Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 85(5):379-386

Degoute C.S, Macabeo C, Dubreuil C, Duclaux R, Banssillon V (2001): *EEG bispectral index and hypnotic component of anaesthesia induced by sevoflurane: comparison between children and adults.* Br J Anaesth. 86(2):209-212

Dejonckere P.H, Bradley P, Clemente P, Cornut G, Crevier-Buchman L, Friedrich G, Van De Heyning P, Remacle M, Woisard V (2001): *A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. Guideline elaborated by the Committee on Phoniatrics of the European Laryngological Society (ELS)*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 258(2):77-82

Dimarakis I, Protopapas A.D (2004): *Vocal cord palsy as a complication of adult cardiac surgery: surgical correlations and analysis*. Eur J Cardiothorac Surg. 26(4):773-775

Diz J.C, Del Río R, Lamas A, Mendoza M, Durán M, Ferreira L.M (2010): *Analysis of pharmacodynamics interaction of sevoflurane and propofol on bispectral index during general anaesthesia using a response surface model*. Br J Anaesth. 104(6):733-739

Domino K.B, Posner K.L, Caplan, R.A, Cheney F.W (1999): *Airway injury during Anesthesia. A Closed Claims Analysis*. Anesthesiology. 91(6):1703-11

Dragne A, Varin F, Plaud B, Donati F (2002): *Rocuronium pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship under stable propofol or isoflurane anesthesia*. Can J Anaesth. 49(4):353-360

Dralle H, Kruse E, Hamelmann W.H, Grond S, Neumann H.J, Sekulla C, Richter C, Thomusch O, Mühling H.-P, Voß J, Timmermann W (2004): *Nicht jeder Stimmlippenstillstand nach Schilddrüsenoperation ist eine chirurgischbedingte Rekurrensparese*. Chirurg. 75(8):810-822

Ebneshahidi A, Mohseni M (2010): *Strepsils® Tablets Reduce Sore Throat and Hoarseness After Tracheal Intubation*. Anesth Analg. 111(4):892-894

Echternach M (2008): *Was versteht man unter Randkantenverschiebung?* Sprache, Stimme, Gehör 32(4):141

Echternach M, Maurer C, Mencke T, Schilling M, Verse T, Richter B (2009): *Laryngeal Complications After Thyroidectomy. Is It Always the Surgeon?* Arch Surg. 144(2):149-153

Echternach M, Mencke T, Richter B, Reber A (2011a): *Laryngeale Veränderungen nach endotrachealer Intubation und Anwendung der Larynxmaske.* HNO 59(5):485-498

Echternach M, Traser L, Richter B (2011b): *Pathophysiologische Betrachtungen zur Dysphonie durch Erkrankungen im Bereich des Vokaltraktes.* Sprache, Stimme, Gehör. 35(4):e139 - e143

Eckerbom B, Lindholm C.E, Alexopoulos C (1986): *Airway lesions caused by prolonged intubation with standard and with anatomically shaped tracheal tubes. A post-mortem study.* Acta Anaesthesiol Scand. 30(5):366-373

el Hakim M (1993): *Beclomethasone prevents postoperative sore throat.* Acta Anaesthesiol Scand. 37(3):250-252

Ellis P.D, Pallister W.K (1975): *Recurrent laryngeal nerve palsy and endotracheal intubation.* J Laryngol Otol. 89(8):823-826

Eysholdt U (1998): *Subjektive und objektive Bewertung von Heiserkeit.* Laryngo-Rhino-Otol. 77(11):643-645

Eysholdt U, Lohscheller J (2007): *Diagnostik bei unklarer Heiserkeit – Bildgebung von Stimmlippenschwingungen.* Dtsch Arztebl. 104(51-52):3556-3561

Eysholdt U, Toy H, Lohscheller J, Rosanowski F (2005): *Heiserkeit durch irreguläre Stimmlippenschwingungen – von der theoretischen Vorhersage bis zum klinischen Nachweis.* Sprache, Stimme, Gehör. 29(1):15-22

Fleischer S, Hess M (2006): *Die Bedeutung der Stroboskopie in der laryngologischen Praxis.* HNO. 54(8):628-634

Friedrich Th, Hänsch U, Eichfeld U, Steinert M, Staemmler A, Schönfelder M (2000): *Die Recurrensparese als Intubationsschaden?* Chirurg. 71(5):539-544

Fuchs-Buder T (2008): *Grundlagen des neuromuskulären Monitorings.* In: Fuchs-Buder T. *Neuromuskuläres Monitoring in Klinik und Forschung.* Springer Medizin Verlag Heidelberg, 25-76

Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard L.T, Eriksson L.I, Mirakhur R.K, Viby-Mogensen J (2007): *Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision.* Acta Anaesthesiol Scand. 51(7):789-808

Friedman P.C, Rosenberg M.K, Lebenbom-Mansour M (1997): *A Comparison of Light Wand and Suspension Laryngoscopic Intubation Techniques in Outpatients.* Anesth Analg. 85(3):578-582

Geldner G, Mertens E, Wappler F, Zwissler B, Kelm M, Leschke M, Meyer C, Mössner J, Obertacke U, Schwenk W (2010): *Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht kardiochirurgischen Eingriffen. Gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin.* Anaesth Intensivmed. 51(Suppl. 8):788-79

Grant S, Noble S, Woods A, Murdoch J, Davidson A (1998): *Assessment of intubating conditions in adults after induction with propofol and varying doses of remifentanil.* Br J Anaesth. 81(4):540-54

Grzonka M.A, Kleinsasser O (1996): *Intubationsschäden im Kehlkopf. Erscheinungsformen, Anmerkungen zur Pathogenese, Behandlung und Prävention.* Laryngo-Rhino-Otol. 75(2):70-76

Hara K, Maruyama K (2005): *Effect of additives in lidocaine spray on postoperative sore throat, hoarseness and dysphagia after total intravenous anaesthesia.* Acta Anaesthesiol Scand. 49(4):463-467

Harding C.J, McVey F.K (1987): *Interview method affects incidence of postoperative sore throat.* Anaesthesia. 42(10):1104-1107

Harrison G.A, Tonkin J.P (1968): *Prolonged (therapeutic) endotracheal intubation.* Br J Anaesth. 40(4):241-249

Heinemann M, Kalff G (1982): *Mögliche Mechanismen, Differentialdiagnose und Prophylaxe bei Stimmlippenlähmungen nach endotrachealer Intubation.* Anaesthesist. 31(7):353-358

Herlevsen P, Bredahl C, Hindsholm K, Kruhøffer P.K (1992): *Prophylactic laryngotracheal aerosolized lidocaine against postoperative sore throat.* Acta Anaesthesiol Scand. 36(5):505-507

Higgins P.P, Chung F, Mezei G (2002): *Postoperative sore throat after ambulatory surgery.* Br J Anaesth. 88(4):582-584

Hoppe U (2002): *Mechanismen der Heiserkeit – Visualisierung und Interpretation durch nichtlineare Dynamik.* Laryngo-Rhino-Otol. 81(12):906-907

Jensen P.J, Hommelgaard P, Søndergaard P, Eriksen S (1982): *Sore throat after operation: influence of tracheal intubation, intracuff pressure and type of cuff.* Br J Anaesth. 54(4):453-457

Jones M.W, Catling S, Evans E, Green D.H, Green J.R (1992): *Hoarseness after tracheal intubation.* Anaesthesia. 47(2):213-216

Kambič V, Radšel Z (1978): *Intubation lesions of the larynx.* Br J Anaesth. 50(6):587-590

Kaneda N, Goto R, Ishijima S, Kawakami S, Park K, Shima Y (1999): *Laryngeal Granuloma Caused by Short-term Endotracheal Intubation.* Anesthesiology. 90(5):1482-1483

Keane W.M, Denneny J.C, Rowe L.D, Atkins J.P (1982): *Complications of intubation.* Ann Otol Rhinol Laryngol. 91(6):584-587

Kehl F (2011): *Inhalationsanästhesika.* In: Tonner P.H, Hein L [Hrsg]: *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin. Grundlagen und klinische Konzepte.* Springer Medizin Verlag, Heidelberg. 59-80

Kelley S.D (2008): *Überwachung des Bewusstseinszustands mit dem Bispectral IndexTM während der Anästhesie. Eine Kurzanleitung für Kliniker.* Zweite Ausgabe, Aspect Medical Systems.

Knill R.L (1993): *Difficult laryngoscopy made easy with a "BURP".* Can J Anaesth. 40(3):279-282

Kochs E (1994): *Kann das EEG einen Beitrag zur Narkosetiefenbestimmung leisten?* Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 29(6):319-321

Kochs E, Bischoff P, Pichlmeier U, Schulte am Esch J (1994): *Surgical stimulation induced changes in brain electrical activity during isoflurane/nitrous oxide anesthesia: A topographical electroencephalographic analysis.* Anesthesiology. 80(5):1026-1034

Kutta H, Knipping S, Claassen H, Paulsen F (2007a): *Update Larynx: funktionelle Anatomie unter klinischen Gesichtspunkten. Teil I: Entwicklung, Kehlkopfskelett, Gelenke, Stimmlippenansatz, Muskulatur.* HNO. 55(7):583-598

Kutta H, Knipping S, Claassen H, Paulsen F (2007b): *Update Larynx: funktionelle Anatomie unter klinischen Gesichtspunkten. Teil II: Kehlkopfschleimhaut, Blutgefäßversorgung, Innervation, Lymphabfluss, Altersveränderungen.* HNO. 55(8):661-676

Lindholm D.E (1969): *Prolonged endotracheal intubation. A Clinical Investigation with Special Reference to its Consequences for the Larynx and the Trachea and to its Place as an Alternative to Intubation through a Tracheostomy.* Acta Anaesth Scand. 13(s33):1-80

Liu J, Singh H, White P.F (1997): *Electroencephalographic Bispectral Index Correlates with Intraoperative Recall and Depth of Propofol-Induced Sedation*. Anesth Analg. 84(1):185-189

Loeser E.A, Bennett G.M, Orr D, Stanley T.H (1980): *Reduction of Postoperative Sore Throat with New Endotracheal Tube Cuffs*. Anesthesiology. 52(3):257-259

Loeser E.A, Hodges M, Gliedman J, Stanley T.H, Johansen R.K, Yonetani D (1978a): *Tracheal Pathology Following Short-Term Intubation with Low- and High-Pressure Endotracheal Tube Cuffs*. Anesth Analg. 57(5):577-579

Loeser E.A, Machin R, Colley J, Orr D, Bennett G.M, Stanley T.H (1978b): *Postoperative Sore Throat – Importance of Endotracheal Tube Conformity Versus Cuff Design*. Anesthesiology. 49(6):430-432

Loeser E.A, Orr D, Bennett G.M, Stanley T.H (1976): *Endotracheal Tube Cuff Design and Postoperative Sore Throat*. Anesthesiology. 45(6):684-687

Lowry D.W, Mirakhur R.K, McCartyh G.J, Carroll M.T, McCourt K.C (1998): *Neuromuscular Effects of Rocuronium During Sevoflurane, Isoflurane, and Intravenous Anesthesia*. Anesth Analg. 87(4):93 -940

Macario A, Weinger M, Truong P, Lee M (1999): *Which Clinical Anesthesia Outcomes Are Both Common and Important to Avoid? The Perspective of a Panel of Expert Anesthesiologists*. Anesth Analg. 88(5):1085-1091

Mallampati S.R, Gatt S.P, Gugino L.D, Desai, S.P, Waraksa B, Freiberger D, Liu P.L (1985): *A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study*. Can Anaesth Soc J. 32(4):429-434

Maruyama K, Nakagawa H, Imanishi H, Kitamura A, Hayahida M (2011): *Comparison of postoperative pharyngeal morbidity using the Macintosh laryngoscope or AirWay Scope after mastectomy*. J Anesth. 25(5):773-776

Maruyama K, Sakai H, Miyazawa H, Iijima K, Toda N, Kawahara S, Hara K (2004a). *Laryngotracheal application of lidocaine spray increases the incidence of postoperative sore throat after total intravenous anesthesia.* J Anesth. 18(4):237-240

Maruyama K, Sakai H, Miyazawa H, Toda N, Iinuma Y, Mochizuki N, Hara K, Otagiri T (2004b). *Sore throat and hoarseness after total intravenous anaesthesia.* Br J Anaesth. 92(4):541-543

McHardy F.E, Chung F (1999). *Postoperative sore throat: cause, prevention and treatment.* Anaesthesia. 54(5):444-453

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

Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert P.K, Fuchs-Buder T (2003): *Laryngeal Morbidity and Quality of Tracheal Intubation. A Randomized Controlled Trial.* Anesthesiology. 98(5):1049-1056

Mencke T, Echternach M, Plinkert P.K, Johann U, Afan N, Rensing H, Noedlge-Schomburg G, Knoll H, Larsen R (2006a): *Does the Timing of Tracheal Intubation Based on Neuromuscular Monitoring Decrease Laryngeal Injury? A Randomized, Prospective, Controlled Trial.* Anesth Analg. 102(1):306-312

Mencke T, Knoll H, Schreibner J.-U, Echternach M, Klein S, Noedlge-Schomburg G, Silomon M (2006b): *Rocuronium Is Not Associated with More Vocal Cord Injuries than Succinylcholine After Rapid-Sequence Induction: A Randomized, Prospective, Controlled Trial.* Anesth Analg. 102(3):943-949

Monroe M.C, Gravenstein N, Saga-Rumley S (1990): *Postoperative Sore Throat: Effect of Oropharyngeal Airway in Orotracheally Intubated Patients.* Anesth Analg. 70(5):512-516

Morrison M.D, Nichol H, Ramage L.A (1986): *Diagnostic criteria in functional dysphonia*. Laryngoscope. 96(1):1-8

Müller R, Schönweiler B, Schönweiler R (2009): *Stimmstörungen, Sprech- und Sprachstörungen, funktionelle Schluckstörungen*. In: Reiß M. *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg; 705-739

Nawka T, Wiesmann U, Gonnermann U (2003): *Validierung des Voice Handicap Index (VHI) in der deutschen Fassung*. HNO. 51(11):921-930

Neugebauer E, Laubenthal H, Becker M, Sauerland S (2009). *S3-Leitlinie "Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen"* (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 001-025); Stand: 21.05.2007, inkl. Änderungen vom 20.04.2009

Octagon® LAO Tube info; <http://www.medprod-octagon.com/LAO%20Tube%20octagon%20info%200711.pdf>; aufgerufen am 22.07.2011

Owens W.D, Felts J.A, Spitznagel E.L.Jr (1978): *ASA Physical Status Classifications: A Study of Consistency of Ratings*. Anesthesiology. 49(4):239-243

Park S.-H, Han S.-H, Do S.-H, Kim J.-W, Rhee K.-y, Kim J.-H (2008): *Prophylactic Dexamethasone Decreases the Incidence of Sore Throat and Hoarseness After Tracheal Extubation with a Double-Lumen Endobronchial Tube*. Anesth Analg. 107(6):1814-1818

Paulsen F.P, Rudert H.H, Tillmann B.N (1999): *New Insights into the Pathomechanism of Postintubation Arytenoid Subluxation*. Anesthesiology. 91(3):659-666

Pearse R.M, Moreno R.P, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent J.-L, Hoeft A, Rhodes A (2012): *Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study*. Lancet. 380(9847):1059-1065

Peppard S.B, Dickens J.H (1983): *Laryngeal injury following short-term intubation.* Ann Otol Rhinol Laryngol. 92(4):327-330

Raeder J.C, Borchgrevink P.C, Sellevold O.M (1985): *Tracheal tube cuff pressures. The effects of different gas mixtures.* Anaesthesia. 40(5):444-447

Reber A, Hauenstein L, Echternach M (2007): *Pharyngolaryngeale Beschwerden nach Allgemeinanästhesien. Anästhesiologische und laryngologische Aspekte.* Anaesthetist. 56(2):177-192

Reiß M (2009): *Grundlagen der Stimmfunktion.* In: Reiß M. *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie.* Springer Medizin Verlag, Heidelberg; 1-35

Research Randomizer; unter www.randomizer.org, aufgerufen am 01.08.2010

Richter B, Echternach M (2011): *Extralaryngeale Ursachen von Stimmstörungen. Sprache, Stimme, Gehör.* 35(4):181

Rieger J (1997): *Laryngo-Pharyngeal Complaints Following Laryngeal Mask Airway and Endotracheal Intubation.* J Clin Anesth. 9(1):42-47

Rieger A, Haß I, Gross M, Gramm H.J, Eyrich K (1996): *Intubationstraumen des Larynx – eine Literaturübersicht unter besonderer Berücksichtigung der Aryknorpelluxation.* Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 31(5):281-287

Rosanowski F, Gräbel E, Hoppe U, Köllner V (2009): *Lebensqualität bei Dysphonien.* HNO 57(9):866-872

Roy N (2003). *Functional dysphonia.* Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 11(3):144 - 148

Ruben R.J (2000): *Redefining the Survival of the Fittest: Communication Disorders in the 21st Century.* Laryngoscope. 110(2):241-245

Sauer M, Stahn A, Soltesz S, Noledge-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(12):842-848

Schiebler H, Schmidt W, Arnold G, Beier H.M, Herrmann M, Kaufmann P, Kretschmann H.-J, Kühnel W, Schmidt W, Steiniger B, Winckler J, van der Zypen E, Zilles K (2002): *Kopf und Hals.* In: *Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungs geschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen.* Springer-Lehrbuch, 8. Auflage; Heidelberg, 385-484

Scuderi P.E (2010): *Postoperative Sore Throat: More Answers Than Questions.* Anesth Analg. 111(4):831-832

Soltani H.-A, Aghadavoudi O (2002): *The Effect of Different Lidocaine Application Methods on Postoperative Cough and Sore Throat.* J Clin Anesth. 14(1):15-18

Solway J, Leff A.R (1991): *Sensory neuropeptides and airway function.* J Appl Physiol. 71(6):2077-2087

Stanley T.H (1975): *Nitrous Oxide and Pressures and Volumes of High- and Low-pressure Endotracheal-tube Cuffs in Intubated Patients.* Anesthesiology. 42(5):637-640

Stock M.C, Downs J.B (1982): *Lubrication of Tracheal Tubes to Prevent Sore Throat from Intubation.* Anesthesiology. 57(5):418 - 420

Stout D.M, Bishop M.J, Dwersteg J.F, Cullen B.F (1987): *Correlation of Endotracheal Tube Size with Sore Throat and Hoarseness Following General Anesthesia.* Anesthesiology. 67(3):419-421

Streitz J.M. Jr, Shapshay S.M (1991): *Airway injury after tracheotomy and endotracheal intubation.* Surg Clin North Am. 71(6):1211-1230

Stride P.C (1990): *Postoperative sore throat: topical hydrocortisone.* Anaesthesia. 45(11):968-971

Tazeh-kand N.F, Eslami B, Mohammadian K (2010): *Inhaled Fluticasone Propionate Reduces Postoperative Sore Throat, Cough, and Hoarseness*. Anesth Analg. 111(4):895-898

Thurnher D, Grasl M.Ch, Erovic B.M, Lercher P (2011): *Anatomie und Physiologie*. In: *HNO-Heilkunde: ein symptomorientiertes Lehrbuch*. Springer Wien NewYork. 305-339

Titze I.R (2008): *Nonlinear source-filter coupling in phonation: Theory*. J Acoust Soc Am. 123(5):2733-2749

Way W.L, Sooy F.A (1965): *Histologic changes produced by endotracheal intubation*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 74(3):799-812

Winkel E, Knudsen J (1971): *Effect on the Incidence of Postoperative Sore Throat of 1 Percent Cinchocaine Jelly for Endotracheal Intubation*. Anesth Analg. 50(1):92-94

Xue F.S, Liao X, Tong S.Y, Liu J.H, An G, Luo L.K (1998): *Dose-response and time-course of the effect of rocuronium bromide during sevoflurane anaesthesia*. Anaesthesia. 53(1):25-30

Yamanaka H, Hayashi Y, Watanabe Y, Uematsu H, Mashimo T (2009): *Prolonged hoarseness and arytenoid cartilage dislocation after tracheal intubation*. Br J Anaesth. 103(3):452-455

Yasuda N, Lockhart S, Eger II E.I, Weiskopf R.B, Liu J, Lesser M, Taheri S, Peterson N.A (1991): *Comparison of Kinetics of Sevoflurane and Isoflurane in Humans*. Anesth Analg. 72(3):316-324

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Kehlkopfskelett mit Bändern und Membranen sowie den äußeren Muskeln	3
Abb. 2:	Aufbau einer Stimmlippe	4
Abb. 3:	Kehlkopf-Spiegelbefund. Respirations- und Phonationsstellung	5
Abb. 4:	Ausschnittsvergrößerung der Glottis mit Darstellung der Randkantenverschieblichkeit	6
Abb. 5:	Mechanismen der Aryknorpeldislokation	13
Abb. 6:	Verteilung der Patienten auf die beiden Studiengruppen	30
Abb. 7:	Verteilung des ASA-Status auf die beiden Studiengruppen	32
Abb. 8:	Intubationsbedingungen in den beiden Studiengruppen	34
Abb. 9:	Intubation Difficulty Scale nach Adnet	35
Abb. 10:	Verlauf der neuromuskulären Erholung	37
Abb. 11:	Verlauf des BIS®	38
Abb. 12:	Befunde der Laryngostroboskopie am ersten postoperativen Tag	39
Abb. 13:	Ödem der linken Stimmlippe eines Patienten aus der TIVA-Gruppe	40
Abb. 14:	Inzidenz postoperativer Heiserkeit zu den einzelnen Befragungszeitpunkten	41
Abb. 15:	Inzidenz postoperativer Halsschmerzen zu den einzelnen Befragungszeitpunkten	42
Abb. 16:	Schweregrade der postoperativen Halsschmerzen über den gesamten Zeitraum	43
Abb. 17:	Empfindlichkeit verschiedener Muskelgruppen gegenüber Muskelrelaxanzien	49
Abb. 18:	konventioneller Tubus vs. anatomisch-geformter LAO-Tubus	51
Abb. 19:	Welche Auswirkungen einer Anästhesie sind nach Meinung eines Anästhesisten häufig und welche gilt es zu vermeiden?	68

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Einteilung der Intubationsschäden nach Eckerbom	10
Tab. 2:	Risikofaktoren für pharyngolaryngeale Beschwerden	17f
Tab. 3:	Intubationsbedingungen nach GCRP	25
Tab. 4:	Intubation Difficulty Scale nach Adnet	26
Tab. 5:	Graduierung von Halsschmerzen und Heiserkeit	28
Tab. 6:	Demographische Daten	31
Tab. 7:	Vorerkrankungen und Lebensgewohnheiten	31
Tab. 8:	Medikamente und Dosierungen	33
Tab. 9:	Intubationsbedingungen	34
Tab. 10:	Extubationsbedingungen	36
Tab. 11:	Anästhesie-Zeiten und neuromuskuläres Monitoring	36
Tab. 12:	Narkosetiefe, gemessen am BIS®-Wert, bei In- und Extubation	37
Tab. 13:	Laryngostroboskopie am ersten postoperativen Tag	39
Tab. 14:	Ausprägung der Heiserkeit am ersten postoperativen Tag	41
Tab. 15:	Dauer der Halsschmerzen	42
Tab. 16:	Intensität der Schmerzen symptomatischer Patienten in Ruhe	43
Tab. 17:	Intensität der Schmerzen symptomatischer Patienten beim Schlucken	44
Tab. 18:	Pathologische Stimmlippenbefunde und Heiserkeit	45
Tab. 19:	Intubationsbedingungen nach GGCRP und Intubationsschaden	45
Tab. 20:	Extubationsbedingungen und Intubationsschaden	45
Tab. 21:	Extubationsbedingungen und Lokalisation des Schadens	46

8. Thesen

- 1) Halsschmerzen, Heiserkeit und Stimmlippenschäden sind häufige Komplikationen nach endotrachealer Intubation.
- 2) In der Vergangenheit konnten bereits Risikofaktoren für das Auftreten von pharyngolaryngealen Beschwerden und von Kehlkopfschäden identifiziert werden; dazu gehören demographische Faktoren wie höheres Alter oder weibliches Geschlecht, intubationsspezifische Faktoren wie die Tubusgröße oder die Intubation ohne Muskelrelaxanzien.
- 3) Larynxschäden können grundsätzlich bei der Narkoseeinleitung während der Intubation und bei der Narkoseausleitung während der Extubation ausgelöst werden; außerdem können sie während der Operation durch (aktive oder passive) Bewegungen des Patienten oder durch Husten oder Pressen verursacht werden.
- 4) In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob das Narkoseverfahren eine Rolle bei der Entstehung von Kehlkopfschäden spielt. Nach standardisierter Narkoseeinleitung wurde bei einer Hälfte der Patienten eine total-intravenöse Anästhesie (TIVA-Gruppe) durchgeführt, bei der anderen Hälfte eine balancierte Anästhesie mit Sevofluran (Sevofluran-Gruppe).
- 5) Es wurden insgesamt 78 Patienten randomisiert eingeschlossen, um sie postoperativ über einen Zeitraum von 72 Stunden auf das Vorliegen von Halsschmerzen, Heiserkeit und laryngomorphologischen Korrelaten zu untersuchen.
- 6) Risikofaktoren für Heiserkeit, Halsschmerzen und Stimmlippenschäden waren in beiden Studiengruppen gleichmäßig verteilt
- 7) In der Sevofluran-Gruppe kam es zu einer verlängerten neuromuskulären Blockade im Vergleich zu TIVA-Gruppe. Die Narkosetiefe – gesteuert mit dem Bispektralindex-Monitoring (BIS®) – war in beiden Gruppen vergleichbar.
- 8) Auswirkungen der unterschiedlichen Narkoseverfahren auf Inzidenz, Schwere und Dauer von Halsschmerzen und Heiserkeit konnten nicht festgestellt werden; auch in den laryngostroboskopischen Untersuchungen zeigten sich keine Unterschiede bzgl. Häufigkeit oder Schwere der pathologischen Stimmlippenbefunde.
- 9) Hinsichtlich der laryngealen Morbidität (Heiserkeit, Halsschmerzen und Stimmlippenschäden) sind beide Narkoseverfahren gleichwertig. Falls keine Kontraindikationen für eines der beiden Verfahren vorliegen, können beide Verfahren empfohlen werden. Bei der Verwendung von Sevofluran muss die Verstärkung der neuromuskulären Blockade beachtet werden, da das Risiko für eine postoperative Restkurarisierung erhöht ist.

9. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten, Konzepte und Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Ich habe keine entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- oder Beratungsdiensten in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen erhalten, die im Zusammenhang mit der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt.

Rostock, 19.12.2014

