

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Untersuchung im Rahmen der folgenden Studie erfolgte mit Genehmigung der Ethikkommission des Campus Benjamin Franklin der Charité. Die vorliegende Studie wurde als prospektive, randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudie an 42 konsekutiven Patienten, die sich einem ophthalmochirurgischen Eingriff (Kataraktoperation, Applikator- oder Clip-Aufnahme) in der Augenklinik am Campus Benjamin Franklin der Charité unterziehen mussten, durchgeführt. Diese Art von Eingriffen ist üblicherweise postoperativ mit wenig bis gar keinen Schmerzen im Operationsgebiet verbunden.

Am Vortag der Operation wurde nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des Patienten die mechanische Schmerzschwelle bei Druck auf die palmare Handwurzel sowie die empfundene Intensität und zeitliche Toleranz gegenüber einem Kältereiz gemessen. Diese Messungen wurden postoperativ nach 30 und 90 Minuten wiederholt. Die präoperative Ausgangsmessung wurde anschließend mit den postoperativen Werten verglichen.

Ziel der Studie war der Vergleich des intraoperativen Einflusses zweier unterschiedlicher Konzentrationen des ultrakurzwirksamen Opiatanalgetikums Remifentanyl (Ultiva®) auf das postoperative Schmerzempfinden. Für die intraoperative Analgesie erhielten die Patienten Remifentanyl in zwei unterschiedlichen Konzentrationen: Gruppe A = Lowdose-Remifentanyl (0,1 µg/kg KG/min), Gruppe B = Highdose-Remifentanyl (0,4 µg/kg KG/min). Die Narkose wurde mit dem Inhalationsanästhetikum Isofluran aufrechterhalten. Intraoperativ wurden keine länger wirksamen Analgetika und keine Lokalanästhetika verabreicht.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für die Teilnahme an der klinischen Studie war das schriftliche Einverständnis der Patienten in Übereinstimmung mit dem AMG § 40, 41 und der Deklaration von Helsinki (Hongkong 1989). Hierfür musste eine problemlose Verständigung mit den Patienten möglich sein und keine Kontraindikation gegen eine Allgemeinanästhesie mit endotrachealer Intubation vorliegen. Die Patienten waren für einen der folgenden elektiven ophthalmochirurgischen Eingriffe in Allgemeinanästhesie vorgesehen: bei Aderhautmelanom-Patienten entweder die Aufnähung eines Ruthenium-Applikators (Brachytherapie) oder von Clips (Teletherapie) auf die Sklera zur anschließenden Bestrahlung, bei Katarakt-Patienten eine Vorderkammeroperation mit Phakoemulsifikation und Einbringung einer intraokularen Linse. Die Patienten sollten zwischen 18 und 80 Jahren alt sein. Eingeschlossen wurden Patienten ohne wesentlich einschränkende Nebenerkrankungen mit ASA-Status I-III (American Society of Anesthesiologists (Larsen 1999)).

Ausgeschlossen wurden rechtlich nicht einwilligungsfähige Personen und Patienten, die ihr Einverständnis verweigerten oder nachträglich zurückzogen und Patienten mit bekanntem oder vermutetem Alkohol-, Drogen- oder Hypnotikaabusus. Weitere Ausschlusskriterien waren Adipositas (Body Mass Index >30), Polyneuropathie, regelmäßige Analgetikaeinnahme (>6 Wochen, chronische Schmerzen oder chronische Opiateinnahme vor Beginn der Operation) und regelmäßige Einnahme von Psychopharmaka/Neuroleptika. Gaben Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt nach der Operation therapiebedürftige Schmerzen im Operationsgebiet (Numerical Rating Scale, NRS >3) an, so gingen die ab diesem Zeitpunkt erhobenen Daten nicht in die Analyse ein.

2.3 Anästhesie

2.3.1 Prämedikation

Am Tag der Operation bekamen alle Patienten als orale Prämedikation etwa 60 min vor Anästhesiebeginn Midazolam in einer Dosis von 0,1 mg/kg KG.

2.3.2 Randomisierung und Narkoseeinleitung

Die Randomisierung der Patienten zu einer der zwei Untersuchungsgruppen erfolgte unmittelbar präoperativ anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste. Während der Narkoseeinleitung erhielten die prämedizierten Patienten intravenös über eine Venen-Verweilkanüle eine 500 ml HAES-Infusion (Voluven[®]) und 0,5 mg Atropin zur Prophylaxe von bradykardialen Hypotonien. Parallel wurde in Gruppe A eine kontinuierliche Infusion von Remifentanil in einer Dosierung von 0,1 µg/kg KG/min begonnen, in Gruppe B in einer Dosierung von 0,4 µg/kg KG/min. Für die Narkoseeinleitung wurde den Patienten 1,5 mg/kg KG Propofol appliziert. Nach neuromuskulärer Blockade mit 1 mg Pancuronium und 1,5 mg/kg KG Succinylcholin i.v. zur Erleichterung der orotrachealen Intubation, wurden die Patienten mit einem Sauerstoff/Raumluftgemisch mit resultierender inspiratorischer Sauerstofffraktion von 0,3 normoventiliert. Zur Narkoseaufrechterhaltung wurde Isofluran mit einer expiratorischen Konzentration von 0,55% angestrebt. Bei ungenügender Narkosetiefe wurde die Isoflurankonzentration sukzessive um 0,1% erhöht. Die Beatmung wurde anhand der expiratorischen CO₂-Konzentration überwacht und das Atemzugvolumen und die Atemfrequenz dementsprechend angepasst.

2.3.3 Narkosedurchführung

Im weiteren Verlauf wurde die Anästhesie mit Ausnahme der Remifentanilkonzentration entsprechend der Einschätzung des jeweiligen Anästhesisten den Operationsbedingungen angepasst. Kriterien für eine möglicherweise unzureichende Narkosetiefe waren bei Vorliegen einer Normovolämie eine Herzfrequenz bzw. Blutdruckwerte, die den vor Anästhesieeinleitung gemessenen Ausgangswert für mindestens eine Minute um mehr als 20% überstiegen. Ebenso wurden Husten, Tränenfluss, Schwitzen und unwillkürliche Bewegungen als Zeichen einer ungenügenden Anästhesie gewertet. Eine mögliche Hypotension, definiert als

systolische bzw. mittlere Blutdruckwerte von weniger als 80 bzw. 60 mm Hg, wurde mit der Gabe des Sympathikomimetikums Theodrenalin/Theophyllin (Akrinor[®]) behandelt.

Zum Zeitpunkt der Bindehautnaht wurde die Isofluran- und Remifentanilzufuhr gestoppt. Die Patienten bekamen intraoperativ neben Remifentanil keine anderen Analgetika und wurden sofort nach der Extubation in den Aufwachraum verlegt.

2.4 Datenerhebung

2.4.1 Messung der Schmerzempfindung

Am Vortag der Operation wurden die Patienten ausführlich in den Gebrauch der NRS-Skala (11-Punkte Numerical Rating Scale; 0 = kein Schmerz, 10 = maximal vorstellbarer Schmerz) eingewiesen. Anschließend wurden die Ausgangsmessungen mit dem Ziel vorgenommen, die individuelle Schmerzgrenze der Patienten gegenüber einem Kältereiz und gegenüber einer lokalen Druckbelastung festzustellen. Alle Daten wurden durch denselben Untersucher erhoben. Der Kältereiz wurde über das Eintauchen der rechten Hand und des rechten Unterarms in ein Eiswasserbad (0-2°C) gesetzt. Sobald der Patient den Kältereiz nicht mehr tolerieren konnte, sollte er die eingetauchte Extremität zurückziehen. Die Dauer des Eintauchens in Sekunden wurde dabei gemessen und anschließend als Ausgangswert dokumentiert. Um Kälteschäden zu vermeiden wurde die maximale Eintauchdauer auf 180 sec begrenzt. Diese Messung wurde bereits in früheren Studien beschrieben (Jones und McQuay 1988; Vinik und Kissin 1998). Im Anschluss der Messung wurde der Patient über die empfundene Schmerzintensität unter Zuhilfenahme der NRS-Skala befragt.

Die Druckschmerzschwelle wurde mit einem Druckalgesiometer (Microfet2 der Fa. Hoggan Health Industries) ermittelt. Die Durchführung dieser Methode wurde ebenfalls schon früher beschrieben (Gormsen und Riisgard Ribe 2004). Der Stempel des Druckalgesiometers wurde unter langsamer kontinuierlicher Druckerhöhung auf die rechte palmare Handwurzel des Patienten gedrückt, bis der Patient den Druck als schmerzhaft empfand. Die vom Untersucher aufgebrachte Kraft konnte am Druckalgesiometer in Pfund (lbs) abgelesen werden. Der Ausgangswert der Druckmessung wurde aus dem Mittelwert aus drei aufeinanderfolgenden Messungen am Vortag der Operation errechnet.

2.4.2 Präoperative Datenerhebung

Am Vortag der Operation wurden anhand des Studienprotokolls Daten wie Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, internistische Vorerkrankungen bzw. Nebendiagnosen, Diagnose, Art des Eingriffs und die ASA-Klassifikation schriftlich festgehalten. Weiterhin wurden Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz gemessen und die regelmäßige Einnahme von Medikamenten dokumentiert. Der Blutdruck wurde vom Untersucher mittels einer Oberarmblutdruckmanschette nach der Riva-Rocci-Methode gemessen, die

Herzfrequenz durch Palpation der A. radialis. Die Atemfrequenz wurde optisch anhand der Anzahl der Thoraxhebungen dokumentiert. Anschließend erfolgte die Messung der Schmerzempfindung wie unter 2.4.1 beschrieben.

2.4.3 Postoperative Datenerhebung

In der postoperativen Phase im Aufwachraum wurden die Vitalparameter Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz kontinuierlich erfasst, um im Vergleich mit den präoperativ dokumentierten Ausgangswerten eine eventuelle Entzugssymptomatik erkennen zu können. Weiterhin wurden Entzugszeichen wie Piloerektion, Unruhe, Shivering und Mydriasis beurteilt und dokumentiert. Mit einem Sedierungsscore wurde die adäquate Wachheit des Patienten eingeschätzt. Dieser bereits in anderen Studien ((Guignard und Bossard 2000; Gustorff und Nahlik 2002)) eingesetzte Score besteht aus vier Abstufungen (0 = wach, 1 = müde, 2 = schlafend aber erweckbar, 3 = schlafend, nicht erweckbar). Um postoperativ das Auftreten einer möglichen hyperalgetischen Wirkung des intraoperativ verabreichten Remifentanils zu erkennen, wurde erneut die individuelle Schmerzgrenze gegenüber Kälte und Druckbelastung in gleicher Art wie präoperativ überprüft. Diese Messungen erfolgten 30 und 90 Minuten nach Anästhesieende im Aufwachraum. Traten bei einem Patienten innerhalb des Messzeitraums behandlungsbedürftige Schmerzen im Operationsgebiet (NRS >3) auf, so wurde sofort eine spezifische Schmerztherapie eingeleitet und die nachfolgenden Messungen wurden ausgesetzt.

2.5 Studienprotokoll

Prä-Op (Vortag)	Aufklärung Einwilligung Einschlusskriterien erfüllt Erhebung biometrischer und demographischer Daten, Schulung Messung der Schmerzempfindung (Druck- und Kältereiz)	
Intra-Op	Dokumentation der Vitalparameter (RR, Hf, Af) Einteilung der Patienten nach Randomisierungsplan Narkoseeinleitung, Allgemeinanästhesie <ul style="list-style-type: none"> - Gruppe A: Remifentanyl 0,1 µg/kg KG/min + Isofluran - Gruppe B: Remifentanyl 0,4 µg/kg KG/min + Isofluran Kontrolle der Vitalparameter	
Post-Op	30 min:	<ul style="list-style-type: none"> - Kreislaufparameter: RR, Hf, Af - Entzugszeichen, Sedierung - Schmerzen im Op-Gebiet (NRS-Skala) - Messung der individuellen Schmerzempfindung (Druck- und Kältereiz)
	90 min:	<ul style="list-style-type: none"> - Kreislaufparameter: RR, Hf, Af - Entzugszeichen, Sedierung - Schmerzen im Op-Gebiet (NRS-Skala) - Messung der individuellen Schmerzempfindung (Druck- und Kältereiz)

Tabelle 2.1: Studienprotokoll mit zeitlichem Ablauf und Erhebung der Messwerte

2.6 Datenanalyse

2.6.1 Aufstellung der Hypothesen

Als gerichtete Alternativhypothese wurde vorher festgelegt, dass das Schmerzempfinden der Patienten postoperativ von der jeweils intraoperativ verabreichten Remifentanilkonzentration beeinflusst wird. Die höhere Remifentanilkonzentration würde möglicherweise zu einem verstärkten Schmerzempfinden führen, die niedrige Remifentanilkonzentration würde eher keinen oder nur einen geringen Einfluß auf das postoperative Schmerzerleben haben. Es wurde die Nullhypothese aufgestellt, dass es keinen Unterschied in der Schmerzwahrnehmung in Abhängigkeit von der intraoperativ zugeführten Remifentanilkonzentration gibt (s. Abb. 2.1).

Es sei μ_1 die Differenz (post- zu präoperativ) des mittleren Druckes in Pfund auf die palmare Handwurzel oder der tolerierten Zeit in Sekunden auf einen Kältereiz in der Population der Patienten mit intraoperativ niedriger Remifentanilzufuhr ($0,1 \mu\text{g/kg KG/min}$) und es sei μ_2 die Differenz (post- zu präoperativ) des mittleren Druckes in Pfund auf die palmare Handwurzel oder der tolerierten Zeit in Sekunden auf einen Kältereiz in der Population der Patienten mit intraoperativ hoher Remifentanilzufuhr ($0,4 \mu\text{g/kg KG/min}$), dann gilt:

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 \text{ (Nullhypothese)}$$

und

$$H_1 : \mu_1 < \mu_2 \text{ (gerichtete Alternativhypothese)}$$

bei einem α -Niveau von 5%.

Abbildung 2.1: Definition der Standardformulierung

2.6.2 Demographische Daten

Um eine Vergleichbarkeit der untersuchten Patienten zu gewährleisten, wurden demographische Daten wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht erhoben. Zusätzlich wurden die Operationsart, Anästhesiedauer, Sedierung und das postoperative Schmerzempfinden im Operationsgebiet auf einer NRS-Skala (siehe oben) erfasst. Unterschiede in diesen erhobenen Daten werden mittels χ^2 -Test oder Student t-Test

analysiert. Alle Daten werden als Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes („Standard Error of the Mean“, SEM) erfasst.

2.6.3 Auswertung der Schmerzmessungen

Als primärer Outcome-Parameter für die mechanische Hyperalgesie wurde die Druckschmerzschwelle (dp) und für die thermische Hyperalgesie die maximal tolerierte Eintauchzeit (dT) im Vergleich von prä- zu postoperativ ermittelt. Die Hauptfragestellung betrifft den Vergleich von dp und dT zum Zeitpunkt 30 und 90 min postoperativ zwischen den beiden Gruppen mit unterschiedlicher intraoperativer Remifentanilkonzentration. Da der individuelle Verlauf der Schmerzmessungen nur unter Berücksichtigung der Ausgangswerte möglich ist, wird der präoperativ gemessenen Ausgangswert von den zu 30 und 90 Minuten postoperativ erfassten Messwerten abgezogen. Diese dp₃₀/dp₉₀ und dT₃₀/dT₉₀ errechneten Differenzwerte werden anschließend auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft. Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test werden die dp- und dT-Werte auf Normalverteilung überprüft. Bei Vorliegen einer Normalverteilung wird für die weitere statistische Auswertung zwischen den beiden Gruppen der Student t-Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet. Liegt keine Normalverteilung vor, wird für die weitere Auswertung der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Unterschiede werden als signifikant bewertet, wenn $p < 0,05$.

Die notwendige Gruppengröße errechnet sich unter den Voraussetzungen einer klinisch relevanten Abnahme des primären Outcome-Parameters (Schmerzempfinden auf einen thermischen und mechanischen Reiz), einer Standardabweichung von maximal 20%, einer statistischen Power $\geq 0,8$, einem α -Fehler $< 0,05$ als mindestens 15 Patienten pro Gruppe. Unter Berücksichtigung einer angenommenen Dropout-Rate von etwa 25% erhöht sich die Anzahl pro Gruppe auf etwa 20 Patienten.