

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Es wurden 42 Patienten, die konsekutiv in die Studie eingeschlossen wurden, randomisiert den Gruppen zugeteilt: 20 Patienten gehörten der Gruppe mit niedriger Remifentanildosis (Gruppe A) und 22 Patienten der Gruppe mit hoher Remifentanildosis (Gruppe B) an. Am Vortag der Operation und zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Messung nach 30 Minuten wurden Daten für alle 42 Patienten erhoben. Im weiteren postoperativen Beobachtungszeitraum, d.h. nach 30 Minuten, jedoch vor der 90. Minute, mussten 10 Patienten wegen NRS >3 im Operationsgebiet mit Analgetika behandelt werden. Die Messungen für diese 10 Patienten wurden ausgesetzt und konnten in die weitere Auswertung nicht mit einbezogen werden (s. Tab. 3.1). Dadurch erfolgte die weitere Auswertung zum Zeitpunkt 90 Minuten in der Gruppe A mit 15 Patienten und in Gruppe B mit 17 Patienten.

Patienten	Gruppe A (0,1 µg/kg KG)	Gruppe B (0,4 µg/kg KG)
Präoperativ	20	22
postoperativ 30 min	20	22
postoperativ 90 min	15	17

Tabelle 3.1: Studienpopulation. Patientenzahl in den verschiedenen Gruppen zu den jeweiligen Messzeitpunkten.

3.2 Demographische Daten

3.2.1 Operative Eingriffe

Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen operativen Eingriffe (s. Tab. 3.2 und Abb. 3.1) unterscheidet sich zwischen den beiden Studiengruppen nicht signifikant ($p > 0,05$ nach t-Test).

		Remifentanil-Konzentration		Gesamt
		0,1 µg/kg KG	0,4 µg/kg KG	
Gesamtzahl Patienten		20	22	42
OP-Eingriff	Ruthenium-Applikator	6	3	9
	Clips	5	8	13
	Phako+IOL	9	11	20

Tabelle 3.2: Häufigkeitsverteilung der operativen Eingriffe und Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

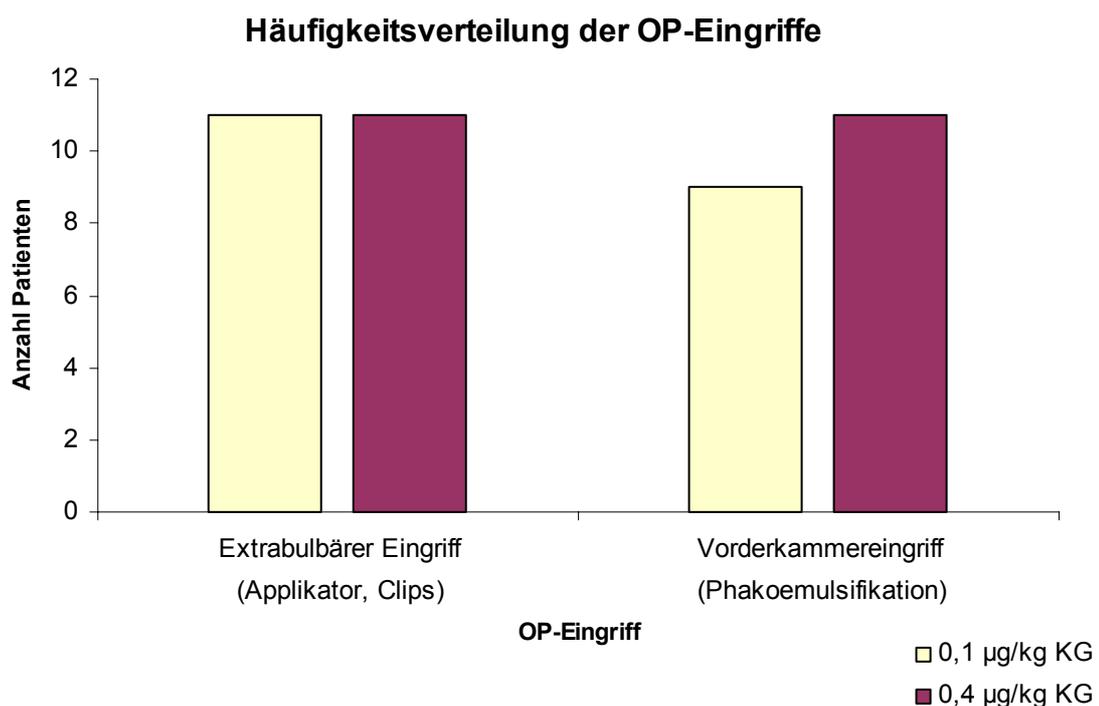


Abbildung 3.1: Häufigkeitsverteilung der operativen Eingriffe.

3.2.2 Demographische Größen und Altersverteilung

Die demographischen Ausgangsdaten Alter, Geschlecht, Gewicht, Grösse und BMI (s. Tab 3.3 und Abb. 3.2) unterscheiden sich zwischen den beiden Studiengruppen nicht signifikant ($p > 0,05$ nach t-Test oder X^2 -Test).

		Remifentanil-Konzentration		p
		0,1 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$	0,4 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$	
Alter [aa]		57,0 \pm 3,23	52,3 \pm 3,34	0,322
Körpergewicht [kg]		76,8 \pm 2,91	73,9 \pm 3,15	0,514
Körpergrösse [cm]		171,6 \pm 2,04	172,0 \pm 2,33	0,887
Body Mass Index		25,9 \pm 0,61	24,8 \pm 0,71	0,227
Geschlecht	Männer	12	13	0,952
	Frauen	8	9	

Tabelle 3.3: Demographische Daten. Bei Lebensalter, Körpergewicht, Körpergrösse und Body Mass Index zeigen sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. (Mittelwert + SEM; $p > 0,05$ nach t-Test). Ebenfalls besteht im Geschlecht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p > 0,05$ nach X^2 -Test).

Altersverteilung innerhalb der Gruppen

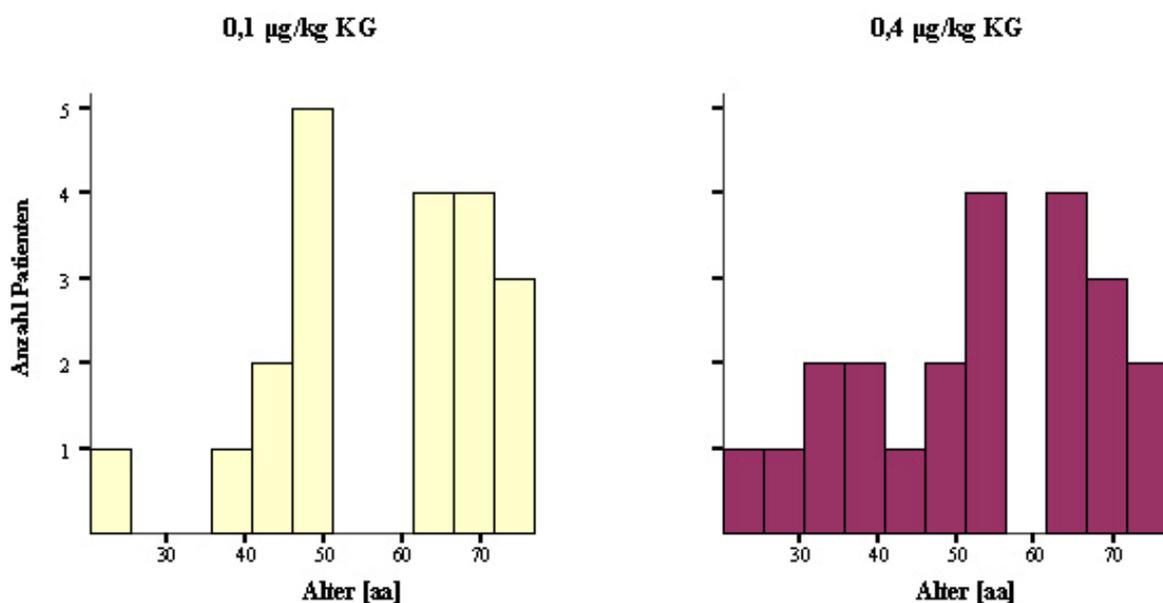
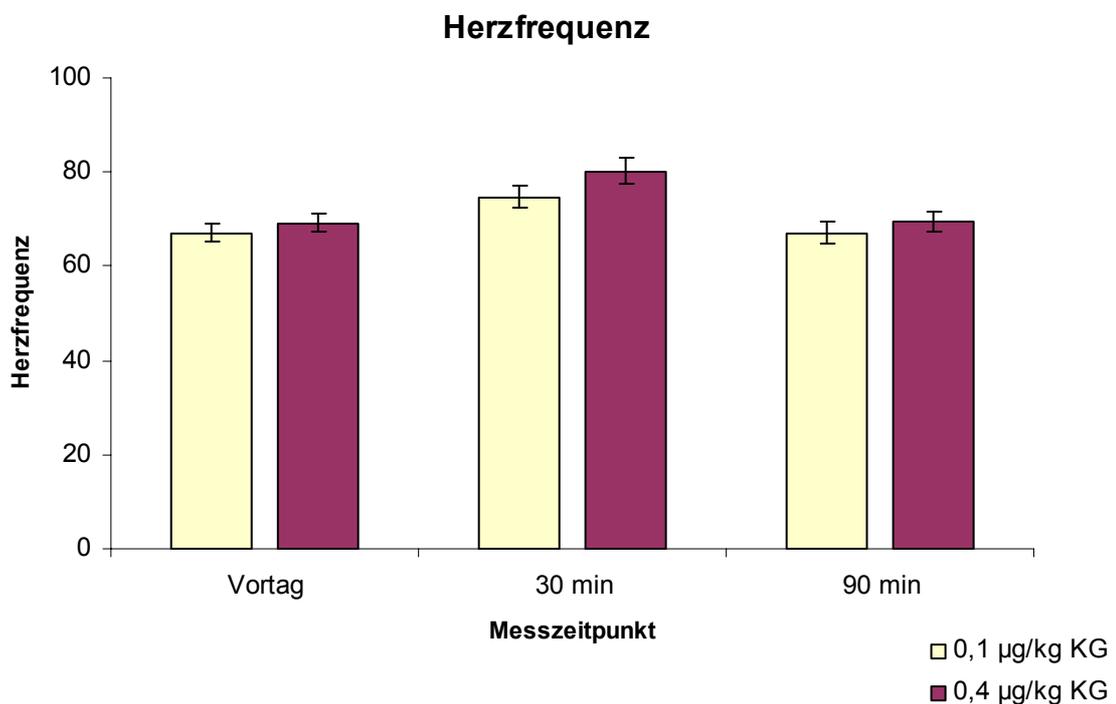
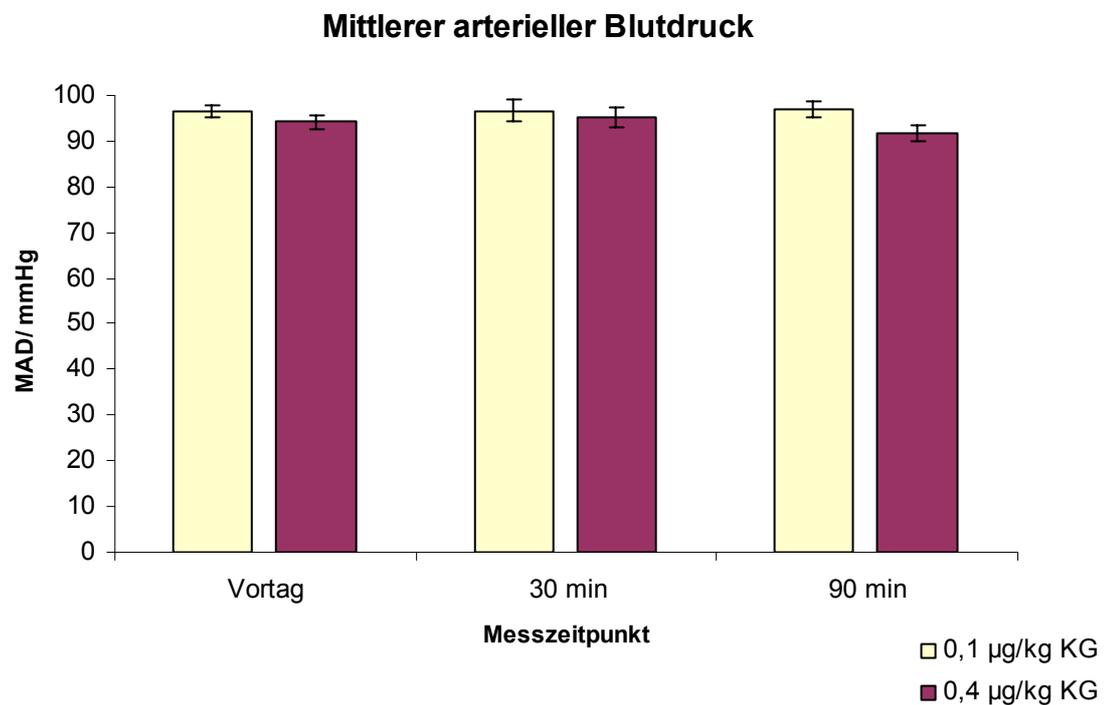


Abbildung 3.2: Altersverteilung innerhalb der beiden Studiengruppen.

3.3 Vitalparameter

Die Vitalparameter wurden während des gesamten Messzeitraums kontinuierlich alle fünf Minuten gemessen (Daten nicht gezeigt). Im Verlauf der Narkose sowie in der postoperativen Phase veränderten sich die Kreislaufparameter Blutdruck und Pulsfrequenz sowie die Atemfrequenz nur unwesentlich ohne pathologische Auffälligkeiten. Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz unterschieden sich zwischen beiden Studiengruppen zu keinem der Messzeitpunkte signifikant ($p > 0,05$ nach t-Test) und sind exemplarisch in Abb. 3.3 dargestellt.



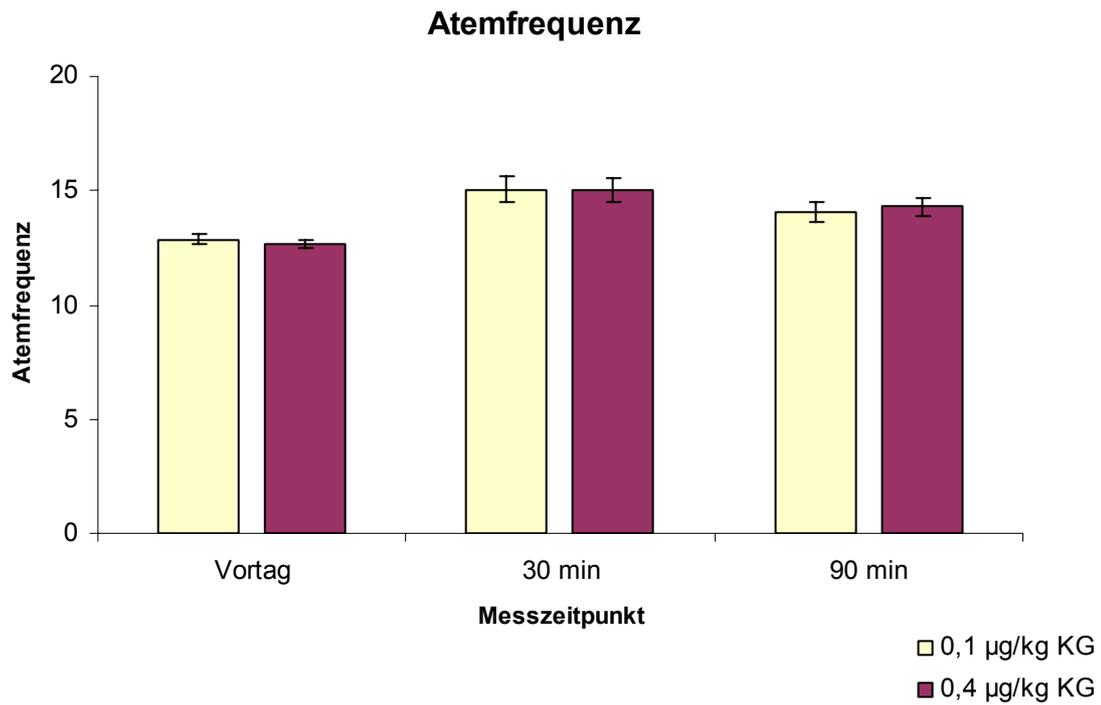


Abbildung 3.3: Vitalparameter. Vergleich zwischen den Studiengruppen von Mittlerem arteriellen Druck, Atem- und Herzfrequenz: kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu den Messzeitpunkten am Vortag bzw. 30 und 90 Minuten postoperativ (Mittelwerte und SEM; $p > 0,05$ nach t-Test).

3.4 Anästhesie und postoperative Sedierung

Die Narkose wurde bei allen Patienten ohne Komplikationen gemäß dem Studienprotokoll durchgeführt. Die mittlere Anästhesiedauer unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (s. Tab. 3.4). Da eine ausreichende Narkosetiefe unter der geringen Remifentanildosis nicht immer adäquat erreicht werden konnte, musste die Narkose in dieser Gruppe mit einer signifikant höheren Isoflurandosis erfolgen ($p < 0,001$ nach t-Test). Um eine adäquate Wachheit der Patienten vor allem zu den Zeitpunkten für die Druck- und Kältereizmessung zu erfassen, wurde der in Kapitel 2.4.3 ausführlich beschriebene Sedierungsscore verwendet. Hier zeigte sich zu keinem der Messzeitpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Dadurch ist ein Vergleich zwischen den Gruppen möglich und eine mögliche Beeinträchtigung der Schmerzmessungen durch die Sedierung in beiden Gruppen gleich ausgeprägt.

		Remifentanil-Konzentration		p
		0,1 µg/kg KG	0,4 µg/kg KG	
Anästhesiedauer [min]		72,45 ± 7,64	72,18 ± 6,29	0,978
Isoflurankonz. [Vol.%/h]		0,62 ± 0,02	0,52 ± 0,01	<0,001
Sedierung 30 min	0	7	7	0,893
	1	10	13	
	2	3	2	
Sedierung 90 min	0	15	17	-
	1	0	0	
	2	0	0	

Tabelle 3.4: Anästhesiedauer und Sedierung unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (Mittelwert ± SEM; $p > 0,05$ nach t-Test). Ein signifikanter Unterschied besteht nur in der intraoperativ verabreichten Isoflurankonzentration zwischen den Gruppen (Mittelwerte ± SEM; $p < 0,05$ nach t-Test); -: T kann nicht berechnet werden, da die Standardabweichungen beider Gruppen gleich null sind.

3.5 Messung der Schmerzempfindung

3.5.1 Eiswassertest

Zur Ermittlung der individuellen Schmerzschwelle (Kälteschmerz) wurde bei den Patienten prä- und postoperativ der Eiswassertest durchgeführt (ausführliche Beschreibung in Kapitel 2.4.1). Zuerst wurde die maximale Eintauchdauer in Sekunden gemessen, im Anschluss daran musste der Patient die empfundene Schmerzintensität des Kältereizes auf einer NRS-Skala einschätzen. Die präoperativ gemessene Eintauchdauer und anschließende Bewertung der empfundenen Schmerzintensität dienen als Referenzwerte. Eine postoperativ längere Eintauchdauer bedeutet eine Zunahme der Toleranz gegenüber dem Kältereiz und entspricht damit eher einem analgetischen Zustand. Eine postoperativ kürzere Eintauchdauer bedeutet eine Abnahme der Toleranz gegenüber dem Kältereiz und ist eventuell ein Hinweis auf einen hyperalgetischen Zustand. Die Mittelwerte der Einzelmessungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten sind in Tab. 3.5 dargestellt.

Kältereiz (Eintauchdauer) [s]		Remifentanil-Konzentration	
		0,1 µg/kg KG	0,4 µg/kg KG
Vortag [s]		38,7 ± 7,16	32,4 ± 7,63
postop. [s]	30 min	35,5 ± 6,85	29,3 ± 9,02
	90 min	42,4 ± 11,81	24,6 ± 6,01

Tabelle 3.5: Kälteschmerz im Eiswassertest. Die Einzelmessungen für die Eintauchdauer [s] des kalten Wassers. Die angegebenen Werte repräsentieren die Mittelwerte ± SEM.

3.5.2 Drucktest

Für den Nachweis einer möglichen mechanischen Hyperalgesie wurde prä- und postoperativ der Drucktest durchgeführt (ausführliche Beschreibung im Kapitel 2.4.1). Der Patient beurteilte ab welcher Druckstärke die Druckempfindung in eine Schmerzempfindung übergeht. Postoperativ höhere Werte bedeuten eine Anhebung der Druckschmerzschwelle und sind eher ein Hinweis für einen analgetischen Zustand. Postoperativ niedrigere Werte bedeuten eine Absenkung der Schmerzschwelle und entsprechen eher einem hyperalgetischen Zustand. Die Mittelwerte der Einzelmessungen zu den Messzeitpunkten sind in Tab. 3.6 dargestellt.

Druck [lbs]		Remifentanil-Konzentration	
		0,1 µg/kg KG	0,4 µg/kg KG
Vortag [lbs]		48,2 ± 3,13	47,7 ± 2,21
postop. [lbs]	30 min	50,3 ± 3,72	45,2 ± 2,31
	90 min	55,6 ± 5,21	44,1 ± 2,48

Tabelle 3.6: Druckschmerz im Drucktest. Die Messungen der Werte für die Druckschmerzschwelle [lbs] zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Dargestellt sind die Mittelwerte ± SEM.

3.6 Auswertung des Druck- und Eiswassertests

Um den individuellen Verlauf der Schmerzmessungen für jeden einzelnen Patienten genauer zu berücksichtigen, wurde die Differenz aus den postoperativ gemessenen Werten und den präoperativ gemessenen Ausgangswerten für Druck (dp [lbs]) und Temperatur (dT [s]) errechnet. Dies hat den Vorteil, dass große Abweichungen in Form von Extremwerten zwischen den Patienten einer Gruppe die Auswertung weniger stark beeinflussen. Wichtig ist vor allem die Änderung der Schmerzwahrnehmung in Bezug auf den individuellen Ausgangswert jedes einzelnen Patienten zu erfassen. Dabei ist die Druckdifferenz (dp) definiert als Differenz der Einzelmessungen eines Patienten. Die präoperativ gemessenen Werte für den Druckschmerz werden von den postoperativ nach 30 und 90 min gemessenen Werten abgezogen. Die im Kältetest erhobenen Werte der Eintauchdauer werden ebenso in die Differenzwerte (dT) umgerechnet. Die Mittelwerte der errechneten Differenzen dp_{30} , dp_{90} und dT_{30} und dT_{90} sind in Tab. 3.7 dargestellt. Diese Daten stehen mit der Schmerzempfindung des Patienten in folgendem Zusammenhang: sind die präoperativ gemessenen Ausgangswerte niedriger als die postoperativen Werte, resultiert ein positiver Differenzwert (Analgesie); sind die präoperativ gemessenen Ausgangswerte höher als die postoperativen Werte, resultiert ein negativer Differenzwert (Hyperalgesie). Im Kältetest (s. Abb. 3.4) zeigt sich keine signifikante Änderung der errechneten Differenz zwischen den Gruppen ($p > 0,05$ nach Mann-Whitney-U-Test). Im Drucktest (s. Abb. 3.5) konnte eine signifikante Abnahme der errechneten Differenz nach 30 und 90 min zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ($p < 0,05$ nach t-Test).

Schmerztest		Remifentanil-Konzentration		p
		0,1 µg/kg KG	0,4 µg/kg KG	
Temperatur (dT) [s]	30 min	-3,2 ± 2,87	-3,1 ± 7,07	0,207
	90 min	-0,5 ± 7,00	-10,9 ± 5,52	0,234
Druck (dp) [lbs]	30 min	2,1 ± 1,95	-2,5 ± 1,18	0,044
	90 min	4,5 ± 2,74	-5,1 ± 1,70	0,005

Tabelle 3.7: Auswertung des Druck- und Eiswassertests. Ergebnisse der Differenzwertberechnung aus den Einzelmessungen für den Eiswassertest (dT) und den Drucktest (dp) zu den beiden postoperativen Messzeitpunkten (Mittelwerte ± SEM; Eiswassertest (dT) $p > 0,05$ nach Mann-Whitney-U-Test, Drucktest (dp) $p < 0,05$ nach t-Test).

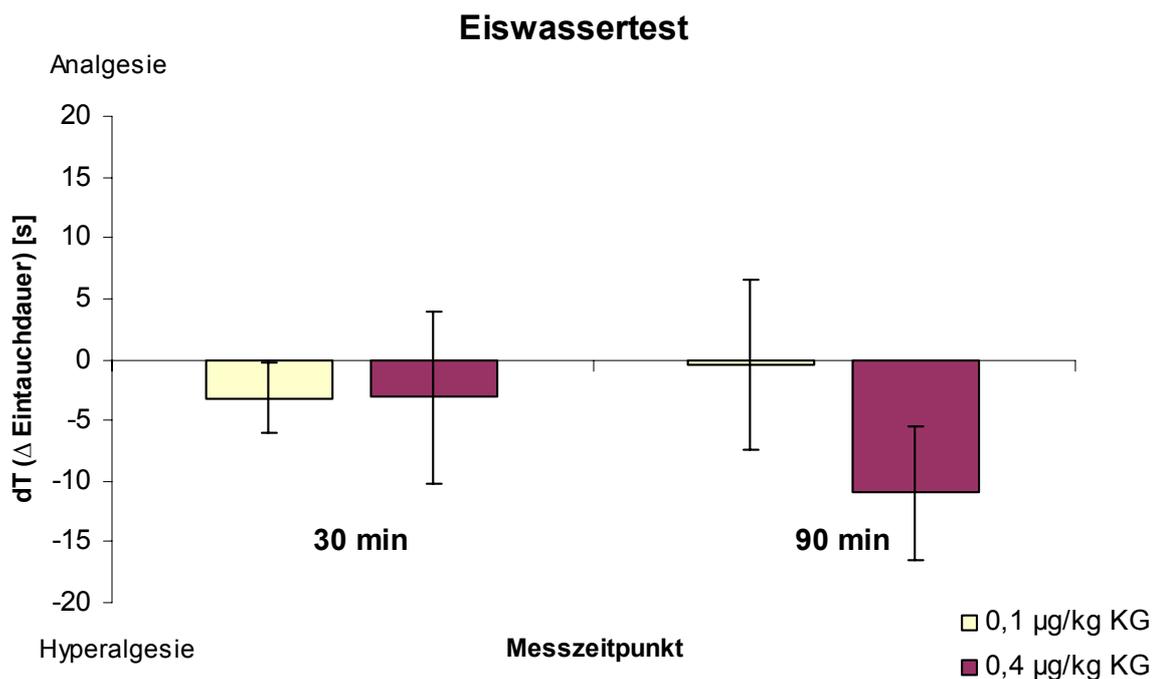


Abbildung 3.4: Auswertung des Eiswassertests. Die Differenz (postop. - präop.) aus den Einzelmessungen der Eintauchdauer dT [s] ist auf der Ordinate aufgetragen, die Abszisse entspricht den postoperativen Messzeitpunkten (Mittelwerte und SEM). Die Schmerzempfindung des Patienten steht im folgenden Zusammenhang: Analgesie = präoperativ [s] < postoperativ [s] (positive Differenz); Hyperalgesie = präoperativ [s] > postoperativ [s] (negative Differenz). Zwischen den beiden Gruppen besteht zu beiden Messzeitpunkten kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$ nach Mann-Whitney-U-Test).

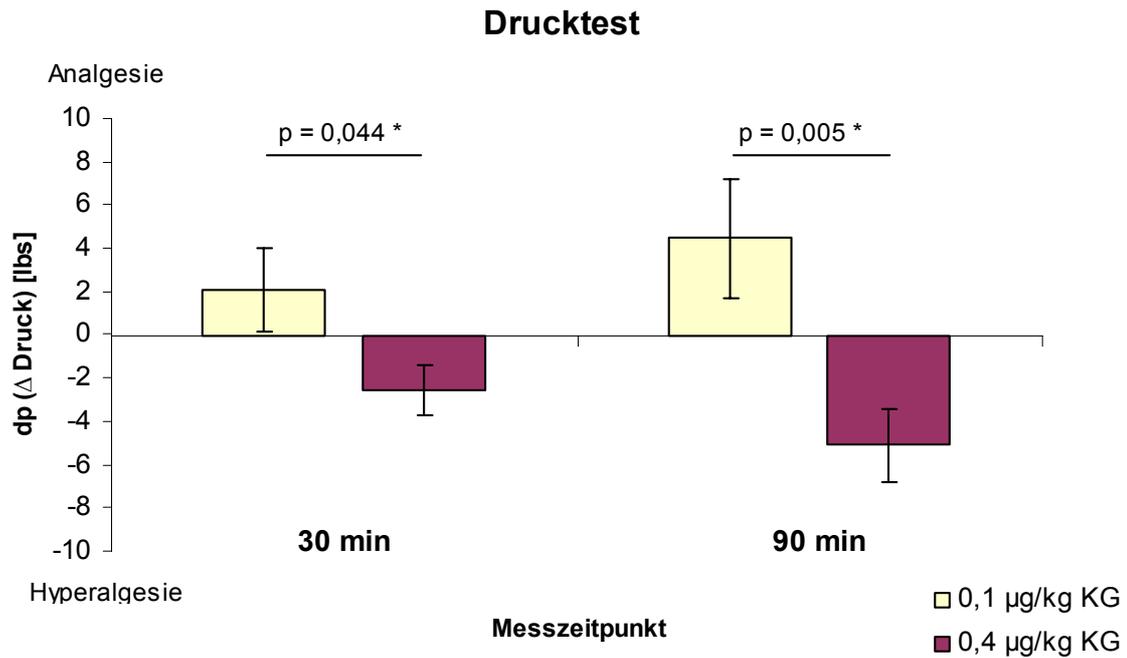


Abbildung 3.5: Auswertung des Drucktests. Die Differenz (postop. – präop.) aus den Einzelmessungen der Druckschmerzschwelle dp [lbs] ist auf der Ordinate aufgetragen, die Abszisse entspricht den postoperativen Messzeitpunkten (Mittelwerte und SEM). Die Schmerzempfindung des Patienten steht im folgenden Zusammenhang: Analgesie = präoperativ [lbs] < postoperativ [lbs] (positive Differenz); Hyperalgesie = präoperativ [lbs] > postoperativ [lbs] (negative Differenz). Zwischen den beiden Gruppen besteht zu beiden Messzeitpunkten ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$ nach t-Test).

3.7 Postoperativer Operationsschmerz und Entzugszeichen

Um eine potentielle Beeinflussung der beiden durchgeführten Schmerztests durch den Operationsschmerz auszuschließen, wurde der postoperative Schmerz auf einer NRS-Skala im Operationsgebiet erfasst. Zum jeweiligen Messzeitpunkt musste der Patient für eine Aufnahme in die Studie ein NRS-Wert ≤ 3 im Operationsgebiet angeben. Der postoperative Wundschmerz unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (s. Tab. 3.8). Entzugszeichen waren bei keinem der Patienten aufgetreten.

		Remifentanil-Konzentration		p
		0,1 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$	0,4 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$	
Postoperativer Schmerz [NRS]	30 min	1,65 \pm 0,31	1,82 \pm 0,24	0,672
	90 min	1,87 \pm 0,35	2,18 \pm 0,29	0,496

Tabelle 3.8: Der postoperative Wundschmerz unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt der Schmerzmessungen (Mittelwerte \pm SEM; $p > 0,05$ nach t-Test).

3.8 Studienabbrecher

Wegen postoperativen Schmerzen (NRS >3) mussten fünf Patienten pro Gruppe die Studie vorzeitig beenden. Möglicherweise leiden gerade die Patienten mit postoperativ höherem Schmerzaufkommen im Operationsgebiet an einer Hyperalgesie. Da in dieser Studie das Auftreten einer möglichen postoperativen Hyperalgesie untersucht werden sollte, sind diese Patienten bis zum Zeitpunkt des Ausscheidens in den Auswertungen berücksichtigt worden, um eine mögliche unerwünschte selbst generierte Subpopulationsbildung in diesem Modell zu verhindern. Zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Messung nach 30 min erfüllten alle Patienten inklusive der später ausgeschlossenen Patienten die Studienbedingungen. Es lag keine Beeinflussung der Messungen vor. Die zweite postoperative Schmerzmessung nach 90 min konnte bei den Studienabbrechern wegen der Einnahme von Analgetika nicht mehr durchgeführt werden. Hierdurch verringerte sich die Gruppengröße der beiden Studiengruppen um jeweils fünf Patienten (s. auch Kap. 3.1). Daraus resultiert eine unterschiedliche Anzahl an Studienpatienten innerhalb der Gruppen zu den beiden postoperativen Messzeitpunkten. Betrachtet man nur die Patienten, die zu allen Messzeitpunkten die Studienbedingungen erfüllten, muss die Auswertung auch zum Zeitpunkt 30 min mit nur 32 Patienten erfolgen. Die Auswertung sämtlicher erhobener Daten zeigt unter diesen Umständen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen den Gruppen bestehen dann nach wie vor in der Isoflurankonzentration ($p < 0,001$ nach t-Test) und der Druckdifferenz zum Zeitpunkt 90 min (dp 90 min-Wert; $p < 0,005$ nach t-Test).