

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Schmucker

**Postoperativer Schmerz nach Anästhesie mit Remifentanil oder
Sufentanil bei lumbaler Wirbelsäulenchirurgie**

Eine prospektive, randomisierte Doppelblindstudie

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Thomas Kühhirt
aus Karlsruhe

Oldenburg 2005

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Gerlach

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Hubert Kimmig

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.2005

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 05.10.2005

gez. Prof. Dr. med. Wolfgang Jelkmann

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	4
1.1 Einführung	4
1.2 Konzepte zur Vermeidung postoperativer Schmerzen	4
1.3 Schmerzmessung	5
1.4 Fragestellungen	6
2. Methodik	8
2.1 Patientengut	8
2.2 Untersuchungsplan	8
2.3 Verwendete Messverfahren	10
2.3.1 PCA-Pumpe	10
2.3.2 Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahren	10
2.3.3 Schmerzempfindungsskala	11
2.3.4 Ramsay-Score	12
2.3.5 Physiologische Parameter	13
2.3.6 Personalfragebogen	13
2.4 Untersuchungsdurchführung	13
2.5 Auswertung	14
3. Ergebnisse	16
3.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe	16
3.2 Beschreibung und Vergleich der Ausgangslage	16
3.3 Vergleich der Versuchsgruppen	17
3.3.1 Vergleich des postoperativen Schmerzmittelbedarfs über die PCA-Pumpe	17
3.3.2 Vergleich der Daten des Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahrens	20
3.3.3 Vergleich der Daten aus der Schmerzempfindungsskala	21
3.3.4 Vergleich der hämodynamischen Parameter	23
3.3.5 Vergleich der Daten des Ramsay-Scores	25
4. Diskussion	27

5. Zusammenfassung	36
6. Literaturverzeichnis	38
7. Anhang	42
7.1 Abbildungen	42
7.2 Tabellen	55
8. Danksagung	71
9. Lebenslauf	72
10. Publikationsliste	74

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
h	Stunden
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
K.-W.	Kruskal-Wallis-Test
MAC	mittlere alveoläre Konzentration
min	Minuten
M.-W.	Mann-Whitney-U-Test
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSAID	nichtsteroidale Antirheumatika
PCA	patienten-kontrollierte Analgesie
RFL	Remifentanil-früh-lang
RFK	Remifentanil-früh-kurz
RS	Remifentanil-spät
S	Sufentanil
SES	Schmerzempfindungsskala
SKUV	Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahren
Std.	Stunden
TIVA	total-intravenöse Anästhesie

1. Einleitung

1.1 Einführung

Während der letzten Jahre sind in die Klinik eine Reihe von Anästhesiemedikamenten mit günstigem Wirkprofil, z.B. das Anästhetikum Propofol und das Opioid Remifentanil eingeführt worden. Der μ -Rezeptor-Agonist Remifentanil zeichnet sich durch einen von Leber- und Nierenfunktion unabhängigen schnellen Abbau durch gewebsständige Esterasen aus. Wegen seiner kurzen kontextsensitiven Halbwertszeit ist mit Remifentanil schnelles Erwachen auch nach langen Anästhesien möglich. Hingegen muss bei der Verwendung anderer Opiode (z.B. Fentanyl) mit Kumulation, insbesondere nach längerer Infusion, gerechnet werden (Scholz und Steinfath, 1996; Hänel und Werner, 1997). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten nach total-intravenösen Anästhesien (TIVA) mit Propofol und Remifentanil signifikant kürzere Aufwachzeiten hatten als nach Propofolanästhesien, die mit anderen Opioiden kombiniert waren (Philip et al., 1995; Witkowski et al., 1995). Nach Beendigung der Remifentanil-Infusion lässt aber nicht nur die sedierende, sondern auch die analgetische Wirkung schnell nach. Die Patienten geben deshalb postoperativ früher Schmerzen an und verlangen schneller nach Analgetika (Philip et al., 1995; Witkowski et al., 1995).

1.2 Konzepte zur Vermeidung postoperativer Schmerzen

Verschiedene Konzepte wurden entwickelt und untersucht, um die unmittelbar nach Remifentanil-Anästhesien auftretenden Schmerzen zu behandeln oder zu verhindern. Sowohl der intraoperative Beginn einer Schmerztherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID) oder länger wirksamen Opioiden, als auch die niedrig dosierte Fortführung einer Remifentanil-Infusion wurden mit wechselndem Erfolg und teilweise aufwendigen Behandlungsschemata eingesetzt (Thompson und Rowbotham, 1996; Schraag et al., 1998; Schindler et al., 2000).

Neuere Lösungsansätze zur Reduktion postoperativer Schmerzen beziehen nicht nur die postoperative, sondern auch die präoperative Phase in das perioperative Analgesiemanagement mit ein. Schon kurze intensive Schmerzphasen können durch Signalübertragungen auf das Genom von Nervenzellen elektrophysiologische und morphologische Veränderungen im Sinne einer Neuroplastizität auslösen, die das eigentliche Schmerzereignis überdauern und auch durch Beheben des ursprünglichen Schmerzauslösers nicht mehr reversibel sind (Coderre und Melzack, 1987; Woolf, 1989;

Woolf, 1991; Dahl und Kehlet, 1993). Eine Schmerztherapie, die mit einem frühzeitigen Beginn versucht, durch eine komplette Blockade aller Afferenzen der Schmerzleitung diese neurophysiologischen Veränderungen zu verhindern, wird als präemptive Analgesie bezeichnet (Wall, 1988; Wilder-Smith, 1995; Kissin, 1996). Verschiedene tierexperimentelle Studien konnten die Wirksamkeit dieses Konzepts unterstreichen (Woolf und Wall, 1986; Dickenson und Sullivan, 1987; Coderre et al., 1993). Mit einer Studie von McQuay begann die Anwendung der präemptiven Analgesie in der Klinik (McQuay et al., 1988). Die Übertragung der Erfolg versprechenden Ergebnisse aus den tierexperimentellen Versuchen in weitere klinische Studien war jedoch nicht so eindeutig wie erhofft. Viele dieser Studien konnten keinen präemptiven Effekt nachweisen (Koskine et al., 1991; Mansfield et al., 1994), andere hingegen beschrieben eine deutliche präemptive Wirkung (Richmond et al., 1993; Griffin et al., 1997; Kundra et al., 1997). Der Vergleich der Studien untereinander und mit den tierexperimentellen Studien gestaltet sich schwierig. Zum Einen definierten die Autoren den Begriff „präemptive Analgesie“ unterschiedlich, zum Anderen benutzten sie verschiedene Konzepte der postoperativen Schmerzmessung zur Beurteilung der Ergebnisse. Schließlich wurde überhaupt die Übertragbarkeit des Tiermodells auf den Menschen angezweifelt (McQuay, 1992; Coderre et al., 1993; Dahl und Kehlet, 1993; Woolf und Chong, 1993; Katz, 1995; McQuay, 1995; Kissin, 1996).

1.3 Schmerzmessung

Zur Messung von Schmerzen sind eine große Anzahl verschiedener Verfahren entwickelt worden. Der postoperative Schmerz muss dabei als komplexer, mehrdimensionaler Prozess gesehen werden.

Die Schmerzreaktion kann in folgende Komponenten unterteilt werden (Birbaumer, 1986; Göbel, 1988):

Tabelle 1.4.1: Komponenten der Schmerzreaktion

Komponenten der Schmerzreaktion	
Physiologisch	Sensorisch-diskriminativ
	Vegetativ (autonom)
Subjektiv-psychologisch	Affektiv (emotional)
	Kognitiv (bewertend)
Verhaltensmäßig	Motorisch

Das Zusammenspiel dieser Ebenen macht das Ereignis Schmerz aus (Schonecke et al., 1993). Schmerz kann nicht nur allein durch Schmerzfragebögen (kognitiv) oder mittels physiologischer Reaktionen wie Blutdruck- oder Pulsveränderungen beurteilt werden. Es müssen vielmehr alle Ebenen nebeneinander im Sinne eines Mehrebenenansatzes der Schmerzmessung berücksichtigt werden, damit der Schmerz in seiner Ganzheit erfasst wird (Hüppe et al., 2000; Schonecke et al., 1993). Nichtmessbarkeit von Schmerz auf einer Ebene bedeutet nicht, dass nicht auf einer der anderen Ebenen Schmerzen messbar sein können.

Bei der vorliegenden Studie wurde deshalb der Mehrebenenansatz zur Erfassung von Schmerzen berücksichtigt. Verschiedene Verfahren der Schmerzmessung wurden herangezogen, um das Phänomen Schmerz möglichst breitgefächert zu beschreiben.

Zur Selbsteinschätzung der Schmerzen durch den Patienten wurde das Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahren als eine kombiniert verbal-numerische Schätzskaala benutzt (Heller, 1981). Die Schmerzempfindungsskala (SES) umfasst einen aus 24 Items bestehenden Fragebogen zur Erfassung der Schmerzqualität und unterteilt diese in einen affektiven und einen sensorischen Teil der Schmerzempfindung (Geissner, 1996). Diese beiden Verfahren sollten die subjektiv-psychologische Komponente der Schmerzreaktion bewerten.

Zur Ergänzung wurde eine patienten-kontrollierte Analgesie (engl. patient-controlled analgesia oder PCA) zur Erfassung des postoperativen Schmerzmittelbedarfs als verhaltensmäßige Komponente eingesetzt.

Die hämodynamischen Parameter Herzfrequenz und Blutdruck wurden zur Beurteilung der physiologischen Komponente benutzt.

1.4 Fragestellungen

Die dargelegten Überlegungen führten zur Konzeption der vorliegenden Arbeit. Unter Berücksichtigung des Mehrebenenansatzes der Schmerzmessung sollte die postoperative Schmerztherapie nach Remifentanil-Anästhesien untersucht werden. Dabei ergaben sich folgende Arbeitshypothesen:

- 1) Die Gabe einer Remifentanil-Infusion vor Beginn der eigentlichen Anästhesie führt zu einem verringerten Analgetikabedarf postoperativ, im Vergleich zu einer intraoperativ begonnenen Remifentanil-Infusion.

- 2) Die zeitliche Variation der präoperativen Gabe hat einen Einfluss auf die postoperative Analgesie.

- 3) Die mit dem „präemptiven“ Remifentanil-Regime erreichbare Analgesiequalität ist vergleichbar mit der Ausprägung einer Analgesie nach Sufentanil-Propofol-Anästhesien.

2. Methodik

2.1 Patientengut

An der vorliegenden Studie haben 25 Frauen und 43 Männer im Alter von 30 bis 60 Jahren im Zeitraum vom 03.03.1998 bis 01.06.1999 teilgenommen. Alle Patientinnen und Patienten der Studie befanden sich aufgrund einer geplanten Laminektomie oder Nucleotomie bei lumbalem Bandscheibenvorfall oder lumbaler Spinalkanalstenose in der Klinik für Neurochirurgie der Universität zu Lübeck und wurden in Allgemeinanästhesie operiert.

Die Patienten gehörten den Risikoklassen I und II nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiology (ASA) an.

Tabelle 2.1.1: ASA-Klassifikation

ASA-Klasse	Klinisches Korrelat
I	Gesunder Patient
II	Leichte gesundheitliche Störung ohne Leistungseinschränkung
III	Schwere Störung mit dauernder Leistungseinschränkung
IV	Ständige Lebensbedrohung
V	Moribunder Patient

Aufgrund des Einsatzes der psychometrischen Testverfahren wurden nur Patienten eingeschlossen, welche der deutschen Sprache mächtig waren.

Als Ausschlusskriterien galten Leber- und Nierenerkrankungen, Hinweise auf Ulcera, Blutbildungs- und Gerinnungsstörungen, Erkrankungen des Respirationstraktes, Analgetikaüberempfindlichkeit bzw. -allergie sowie Drogen- und Analgetikaabusus.

Die Genehmigung der Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck. Die Patienten wurden über die Studie mündlich und schriftlich informiert und nach Unterzeichnung des Aufklärungsbogens und der Einverständniserklärung in die Studie aufgenommen. Die Patienten nahmen freiwillig an der Studie teil und hatten jederzeit die Möglichkeit, die Teilnahme an der Studie abzubrechen.

2.2 Untersuchungsplan

Der Studie lag ein einfaktorieller 4-stufiger Versuchsplan zu Grunde. Es handelte sich um eine prospektive, randomisierte Doppelblindstudie. Als unabhängige Variable wurde der variierte Applikationszeitpunkt des Analgetikums während der Anästhesie eingesetzt.

Die Dosierungen des Analgetikums wurden in den vier Gruppen folgendermaßen variiert (zur Übersicht siehe Abb. 7.1 im Anhang):

Gruppe Remifentanil-früh-kurz (RFK):

Remifentanil-Bolus von 1 µg/kgKG über 5 min per Infusion (0,2 µg/kgKG/min), danach 15 min Pause und anschließende Einleitung der Narkose. Während der Narkose kontinuierliche Infusion von Remifentanil 0,25 µg/kgKG/min bis zum Narkoseende. Steuerung der Anästhesietiefe durch kontinuierliche Propofolinfusion.

Gruppe Remifentanil-früh-lang (RFL):

Kontinuierliche Remifentanil-Infusion von 0,05 µg/kgKG/min über 20 min vor der Narkoseeinleitung. Anschließend Einleitung der Narkose, während der Narkose kontinuierliche Infusion von Remifentanil 0,25 µg/kgKG/min bis zum Narkoseende. Die Steuerung der Anästhesietiefe erfolgte durch kontinuierliche Propofolinfusion.

Gruppe Remifentanil-spät (RS):

Einleitung der Narkose mit Propofol. Beginn der Remifentanilinfusion mit 0,2 µg/kgKG/min für 5 min erst nach Darstellung des Operationssitus (Sperrer eingesetzt). Anschließend für 55 min fortsetzen der Remifentanil-Infusion mit 0,5 µg/kgKG/min, gefolgt von 0,25 µg/kgKG/min bis zum Narkoseende. Während der gesamten Zeit der Anästhesie kontinuierliche Applikation von Propofol.

Gruppe Sufentanil (S):

Kein Remifentanil, klinikübliche Narkoseführung mit bolusweiser Applikation von Sufentanil und kontinuierlicher Infusion von Propofol.

Der Untersuchungsplan realisierte vergleichbare Remifentanil-Mengen in den Gruppen RFK, RFL und RS bis zum Operationsende. Die Patienten der Gruppe S erhielten eine klinikübliche Anästhesie ohne Remifentanil.

Die Randomisierung der Patienten wurde vom Versuchsleiter vorgenommen, der nur dem/der betreuenden Anästhesisten/-in die Gruppenzugehörigkeit mitteilte. Die Randomisierungslisten für Frauen und Männer wurden getrennt erstellt. Der Doktorand und die Patienten waren während der gesamten prä- und postoperativen Phase für das angewandte Anästhesieverfahren blind.

2.3 Verwendete Messverfahren

2.3.1 PCA-Pumpe

In der vorliegenden Studie wurde die PCA-Pumpe Lifecare PCA der Firma Abbott (Wiesbaden) eingesetzt. Als Analgetikum wurde Piritramid in einer Dosierung von 1,5 mg pro Bolus mit einem Sperrintervall von 5 min und einer maximalen Dosis von 30 mg in 4 Std. eingesetzt. Alle einprogrammierten Daten sowie angeforderte Boli, erhaltene Boli und eventuelle Störungen wurden vom eingebauten Computer gespeichert und konnten nach Ende des Untersuchungszeitraumes ausgedruckt werden. Zur weiteren Verbesserung der Sicherheit wurde ein kliniküblicher PCA-Überwachungsbogen benutzt (siehe Abb. 7.12 und 7.13 im Anhang), in dem fortlaufend Puls, Blutdruck, Atmung, Schmerzen und Übelkeit dokumentiert wurden.

Die PCA ist in der Klinik für Anästhesiologie der Universität zu Lübeck ein Standardverfahren für die postoperative Schmerztherapie, welches in allen operativen Disziplinen zum Einsatz kommt. Die einprogrammierten Parameter bei dieser Studie entsprechen dem kliniküblichen PCA-Regime.

Die Patienten wurden noch im Operationstrakt mit der PCA-Pumpe versorgt, um sicher zu stellen, dass bereits unmittelbar postoperativ die Analgetikaaanforderung stattfinden konnte. So hatten die Patienten schon im Aufwachraum die Möglichkeit, ihre Schmerztherapie individuell zu gestalten. Zur Auswertung kamen die kumulativen Gesamtmengen an Piritramid in verschiedenen Zeitintervallen bis zu einem Gesamtzeitraum von 24 Stunden postoperativ sowie die zweistündlichen Gesamtmengen.

2.3.2 Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahren (SKUV)

Zur Selbsteinschätzung der Schmerzen durch den Patienten wurde eine kombiniert verbal-numerische Schätzskala benutzt. Dabei handelt es sich um ein modifiziertes Kategorien-Unterteilungsverfahren nach Heller (1981). Der Patient unterscheidet seine

Schmerzen zunächst in einer groben Einteilung: Keine, sehr schwache, schwache, mittlere, starke und sehr starke Schmerzen. Anschließend ist eine weitere Differenzierung durch drei Feinkategorien pro Grobkategorie mit Tendenzen nach oben oder unten möglich, wodurch insgesamt eine Skala von „0 = keine Schmerzen“ bis „15 = sehr starke Schmerzen“ entsteht (Abb. 2.3.2).

15	
14	sehr stark
13	
12	
11	stark
10	
9	
8	mittel
7	
6	
5	schwach
4	
3	
2	sehr schwach
1	
0	keine

Abb. 2.3.2: Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahren

2.3.3 Schmerzempfindungsskala (SES)

Die Schmerzempfindungsskala (SES) nach Geissner (1996) umfasst einen aus 24 Items bestehenden Fragebogen zur Erfassung der Schmerzqualität (Abb. 7.8 und 7.9, Anhang). Der Fragebogen ist in einen affektiven (Teil A - 14 Items) und einen sensorischen Aspekt (Teil B - 10 Items) der Schmerzempfindung unterteilt. Jede Aussage beginnt mit „Ich empfinde meine Schmerzen als“ gefolgt von einem Adjektiv der Schmerzempfindung. Tabelle 2.3.3 gibt einen Überblick über die Items, Merkmale und Globaldimensionen. Der Fragebogen ist für Frauen und Männer aller Altersstufen geeignet. Der Patient gibt den Grad der Übereinstimmung der individuellen Gefühlslage mit der vorgegebenen Aussage an. Dazu steht ein mehrstufiger Antwortmodus mit den Antwortmöglichkeiten „trifft genau zu“, „trifft weitgehend zu“, „trifft ein wenig zu“ und „trifft

nicht zu“ zur Auswahl. Die Patienten sollten bei der vorliegenden Studie die Fragen bezogen auf die Schmerzen im Moment des Ausfüllens des Fragebogens zu mehreren Messzeitpunkten beantworten. Es gab keine Zeitbegrenzung bei der Bearbeitung, die durchschnittliche Bearbeitungszeit lag bei 5 Minuten.

Tabelle 2.3.3: Überblick zu Items, Merkmalen und Globaldimensionen der Schmerzempfindungsskala (SES)

Itemkurzbeschreibung	Merkmalsbezeichnung	Bezeichnung der Globaldimension
grausam heftig mörderisch schauderhaft scheußlich schwer furchtbar unerträglich	allgemeine affektive Schmerzangabe	affektive Schmerzempfindung
quälend erschöpfend elend entnervend marternd lähmend	Schmerzangabe der Hartnäckigkeit	
klopfend pochend hämmernd	sensorische Schmerzangabe der Rhythmik	sensorische Schmerzempfindung
schneidend reißend stechend durchstoßend	sensorische Schmerzangabe des lokalen Eindringens	
brennend glühend heiß	sensorische Schmerzangabe der Temperatur	

Die Auswertung erfolgt durch einfache Addition der einzelnen Itemwerte zu Gesamtwerten für eine sensorische sowie eine affektive Globaldimension, wobei ein hoher Wert einer starken Schmerzempfindung entspricht.

2.3.4 Ramsay-Score

Mit dem Ramsay-Score (Heinrichs, 1991) kann die Sedierungstiefe auf einer Ordinalskala beurteilt werden (Tab. 2.3.4). Der Ramsay-Score wurde im Untersuchungszeitraum von 1 bis 6 Std. postoperativ bestimmt.

Tabelle 2.3.4: Ramsay-Score

Score	Tiefe der Sedierung
1	ängstlich, unruhig, agitiert
2	kooperativ, Beatmungstoleranz, Antwort nur auf Kommando
3	schlafend, lebhaft Reaktion
4	schlafend, träge Reaktion
5	Reaktion nur auf schmerzhaften Stimulus
6	keine Reaktion

2.3.5 Physiologische Verfahren

Zu allen Messzeitpunkten wurden die Herzfrequenz palpatorisch und der systolische sowie der diastolische Blutdruck mit einer Blutdruckmanschette und einem Stethoskop nach Riva-Rocci gemessen.

2.3.6 Personalfragebogen

Die Teilnehmer an der Studie beantworteten am Tag vor der Operation einen Personalfragebogen (Abb. 7.10 und 7.11, Anhang). Es wurden folgende Daten erhoben:

- Alter,
- Schulabschluss,
- Häufigkeit bisheriger Krankenhausaufenthalte,
- Art und Häufigkeit bisheriger Operationen,
- Einschätzung der Schwere der bevorstehenden Operation,
- Einschätzung der Schmerzen unmittelbar nach der Operation,
- Schmerzen in der letzten Zeit,
- Gebrauch von Schmerzmitteln und deren Art,
- Alkoholkonsum,
- Nikotinkonsum.

Die erhobenen Daten dienten als Kontrollvariablen.

2.4 Untersuchungsdurchführung

Ein/e Anästhesist/-in klärte den Patienten am Nachmittag vor der Operation über den Ablauf der Studie auf und lud ihn zur Teilnahme an der Studie ein. Die Einweisung in den Gebrauch der PCA-Pumpe erfolgte im Rahmen der anästhesiologischen Aufklärung.

Während der Aufklärung für die Untersuchung wurde gegenüber dem Patienten auf die postoperative Befindlichkeit abgehoben, die Schmerzmessung wurde nicht thematisiert. Der/Die Anästhesist/-in erläuterte dem Patienten die Fragebögen und die Benutzung des Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahrens. Anschließend wurden Blutdruck und Puls gemessen. Der Patient füllte das erste Fragebogenpaket aus und gab seine Schmerzen im Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahren an.

Am Operationstag teilte der Versuchsleiter dem/der Anästhesisten/-in die Gruppeneinteilung mit. Es wurden präoperativ sowie intraoperativ Werte für Herzfrequenz und Blutdruck bestimmt. Der/Die Anästhesist/-in schrieb ein klinikübliches Anästhesieprotokoll sowie ein gesondertes Protokoll für die Remifentanildosierungen, um die Blindheit auch postoperativ zu wahren.

Ab dem Zeitpunkt 60 min postoperativ bis 360 min postoperativ wurden alle 30 min Werte für das Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahren, den Ramsay-Score, die Herzfrequenz und den Blutdruck erhoben. Alle 120 min füllte der Patient den Fragebogen SES aus.

24 Std. postoperativ wurden Werte für das Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahren, die Herzfrequenz und den Blutdruck bestimmt. Außerdem füllte der Patient den Fragebogen SES aus. Abschließend bedankte sich der Doktorand für die Teilnahme an der Studie.

Alle bei der Studie erhobenen Daten wurden in Dokumentations- und Überwachungsbögen gesammelt (siehe Anhang Abb. 7.3 - 7.7).

Zur genaueren Übersicht über den Untersuchungsablauf siehe auch Abbildung 7.1 und 7.2 im Anhang.

2.5 Auswertung

Die Daten wurden vom Doktoranden in das Statistikprogramm SPSS 8.0 für Windows eingegeben. Vor der Auswertung wurden die Datensätze jedes dritten Patienten komplett überprüft, die unabhängigen Variablen wurden bei jedem Patienten überprüft. Anschließend wurden für alle Variablen Varianzanalysen durchgeführt.

Die Gruppenvergleiche bezüglich Schmerzmittelverbrauch, Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahren, Schmerzempfindungsskala, Ramsay-Score und somatischer Parameter wurden als nichtparametrischer Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben mit Hilfe des H-Tests nach Kruskal und Wallis vorgenommen. Ergaben sich

signifikante Unterschiede wurden die Gruppen paarweise mit dem U-Test nach Mann und Whitney überprüft.

Verbindet man die Werte von verschiedenen Messzeitpunkten ergeben sich Verläufe, die sich durch statistisch unabhängige Kurvenmerkmale beschreiben lassen. Zum Vergleich der Kurvenmerkmale des Schmerzmittelverbrauchs, des Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahrens, der Schmerzempfindungsskala und der somatischen Parameter wurden orthogonale Polynome als Auswertungsverfahren benutzt. Berechnet und verglichen wurden die Verlaufscharakteristika Niveau (Höhe der Kurve), linearer Trend (Steigung der Kurve) und quadratischer Trend (U- bzw. umgekehrter U-förmiger Verlauf der Kurve) unter Verwendung des Koeffizienten nach Fischer.

Die Befunde wurden ab einer Überzufälligkeit $p \leq 0,05$ als signifikant bewertet, im Bereich $0,05 < p \leq 0,10$ als tendenziell signifikant.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe

An der vorliegenden Studie nahmen 69 Frauen und Männer teil, die sich einer Operation bei lumbalem Bandscheibenvorfall oder lumbaler Spinalkanalstenose in der Klinik für Neurochirurgie der Universität zu Lübeck in Allgemeinanästhesie unterzogen. Ein Patient wurde von der Studie ausgeschlossen, da die Operationsdauer unter 50 Minuten lag und die laut Studienprotokoll erforderliche Remifentanil-Menge der entsprechenden Gruppe nicht erreicht werden konnte (Tab. 3.1).

Tabelle 3.1: Patientenzahlen in den Gruppen

Gruppe		1	2	3	4	Gesamt
Geschlecht	männlich	12	12	10	9	43
	weiblich	4	7	6	8	25
Gesamt		16	19	16	17	68

3.2 Beschreibung und Vergleich der Ausgangslage

Die Gruppen waren hinsichtlich der ASA-Klassifikation, der soziodemographischen Merkmale, der Ergebnisse aus dem Personalfragebogen und der Ausgangslage für die somatischen Parameter, das Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahren (SKUV) und die Schmerzempfindungsskala (SES) vergleichbar (Tab. 7.1 bis 7.5, Anhang).

Die Anästhesiezeit war für Patienten der Gruppe S signifikant kürzer als für Patienten der Gruppe RFK (Mann-Whitney U-Test: $Z=3,59$; $p=0,000$). Zwischen den Remifentanilbasierten Anästhesien ergaben sich hinsichtlich der Länge der Anästhesien keine Unterschiede (Tab. 7.6, Anhang).

Der Propofolverbrauch war in allen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich während der Anästhesien (Kruskal-Wallis-Test: $H=7,46$; $p=0,059$). Der Vergleich der Gesamtmengen an Remifentanil ergab in den Remifentanilbasierten Gruppen RFK, RFL und RS keine signifikanten Unterschiede (Kruskal-Wallis-Test: $H=2,08$; $p=0,353$; Tab. 7.6, Anhang).

3.3 Vergleich der Versuchsgruppen

3.3.1 Vergleich des postoperativen Schmerzmittelbedarfs über die PCA-Pumpe

Die Beschreibung der Verläufe für den kumulativen postoperativen Piritramid-Bedarf über 24 Stunden durch orthogonale Polynome zeigte keine Gruppenunterschiede (Tab. 7.15, Anhang).

Für die ersten beiden postoperativen Stunden zeigten sich signifikante Unterschiede für den Piritramid-Verbrauch zwischen den Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: $H=10,28$; $p=0,016$). Patienten der Sufentanil-Gruppe forderten signifikant weniger Piritramid an als die Patienten der Remifentanil-Gruppen (Mann-Whitney U-Test: RFL vs. S: $Z=2,94$, $p=0,003$; RFL vs. S: $Z=2,38$, $p=0,017$; RS vs. S: $Z=2,43$; $p=0,015$; Tab. 7.7, Anhang; Abb. 3.1).

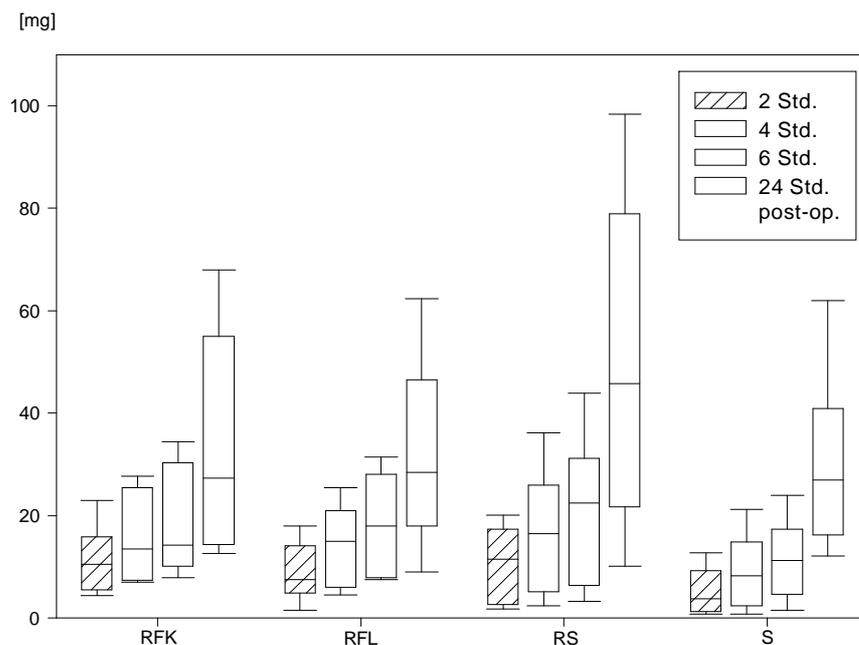


Abb. 3.1: Kumulativer Piritramidverbrauch in mg über 2, 4, 6 und 24 Std. postoperativ für die vier Untersuchungsgruppen. Dargestellt sind die 10., 25., 50., 75. und 90. Perzentile.

Während der ersten 2 postoperativen Stunden benötigten die Patienten der Gruppe S signifikant weniger Piritramid als die Patienten aller anderen Gruppen ($p<0,05$).

Die Patienten der Gruppen RFK und RFL forderten während der ersten 24 Stunden postoperativ vergleichbare Piritramidmengen an (RFK 34 mg \pm 21 mg, RFL 32 mg \pm 17 mg). Im gleichen Zeitraum benötigten die Patienten der Gruppe RS deutlich mehr Piritramid (RS 50 mg \pm 29 mg). Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (Abb. 3.1).

Bei der weiteren Auswertung wurden die in jeweils 2 Stunden angeforderten Piritramid-Mengen betrachtet. Die Berechnung der orthogonalen Polynome zeigte für die Gruppen RFK und RFL einen höheren Wert für den quadratischen Trend im Vergleich zur Gruppe S ($p < 0,05$; Tab. 7.15, Anhang). Keine Unterschiede zeigten sich im Niveau oder im linearen Trend (Abb. 3.2).

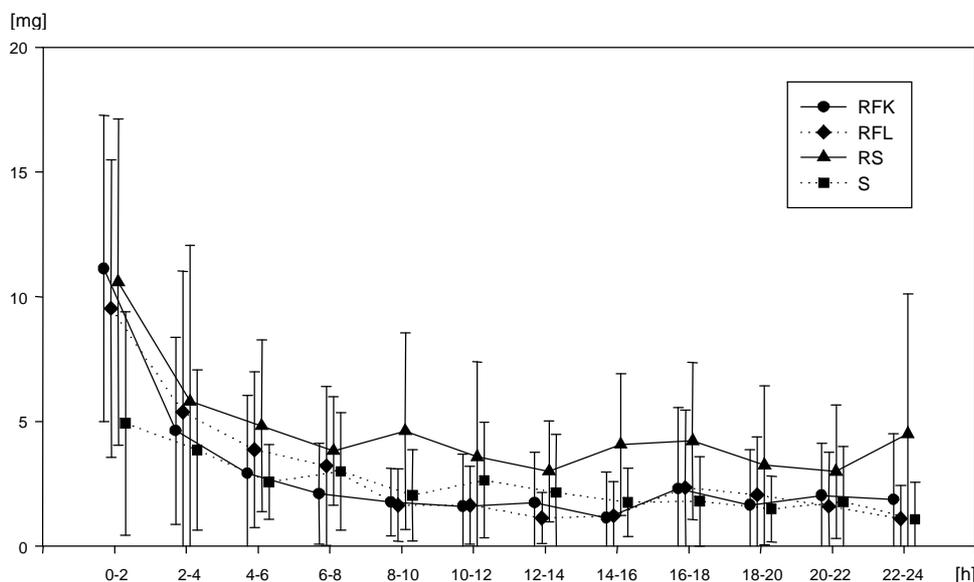


Abb. 3.2: 2-stündlicher Piritramidverbrauch in mg über 24 Std. postoperativ.

Im Zeitraum 0-2 Std. postoperativ benötigte die Gruppe S signifikant weniger Piritramid als die Patienten aller anderen Gruppen (M.-W.: RFK vs. S: $Z=2,94$; $p=0,003$; RFL vs. S: $Z=2,38$; $p=0,017$; RS vs. S: $Z=2,43$; $p=0,015$). Im Zeitraum 14-16 Std. postoperativ lag der Piritramid-Verbrauch in Gruppe RS signifikant höher als in allen anderen Gruppen (M.-W.: RFK vs. RS: $Z=2,93$; $p=0,003$; RFL vs. RS: $Z=2,90$; $p=0,004$; S vs. RS: $Z=2,22$; $p=0,026$).

Die orthogonalen Polynome zeigten für die Gruppen RFK und RFL einen signifikant stärkeren Abfall bei den quadratischen Trends als in der Gruppe S (M.-W.: RFK vs. S: $Z=2,71$; $p=0,007$; RFL vs. S: $Z=2,71$; $p=0,007$). Bezüglich des Niveaus und des linearen Trends waren keine signifikanten Gruppenunterschiede erkennbar.

Patienten der Gruppe S hatten während der ersten beiden postoperativen Stunden einen geringeren Piritramidbedarf als Patienten der Remifentanil-basierten Anästhesien ($p < 0,05$; Abb. 3.2; Tab. 7.8, Anhang). Patienten der Gruppe RS benötigten ab der 10. Stunde postoperativ mehr Piritramid als Patienten aller anderen Gruppen. Signifikant höhere Piritramid-Dosierungen ergaben sich für den Zeitraum 14-16 Stunden postoperativ ($p < 0,05$; Abb. 3.2).

3.3.2 Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahren (SKUV)

Die Schmerzen nahmen während der ersten postoperativen Stunden bei Patienten der Gruppe RFK schneller ab als bei Patienten der Gruppen RFL, RS und S (linearer Trend $p < 0,05$; Tab. 7.15, Anhang). Die Auswertung der quadratischen Trends zeigte einen höheren Wert der Gruppe RFK gegenüber der Gruppe S ($p < 0,05$). Keine Unterschiede zeigten sich im Niveau (Abb. 3.3).

Entsprechend skalierten Patienten der Gruppe RFK ihre Schmerzen in der ersten postoperativen Stunde signifikant höher als Patienten der Gruppen RS und S ($p < 0,05$; Tab. 7.9, Anhang; Abb. 3.3).

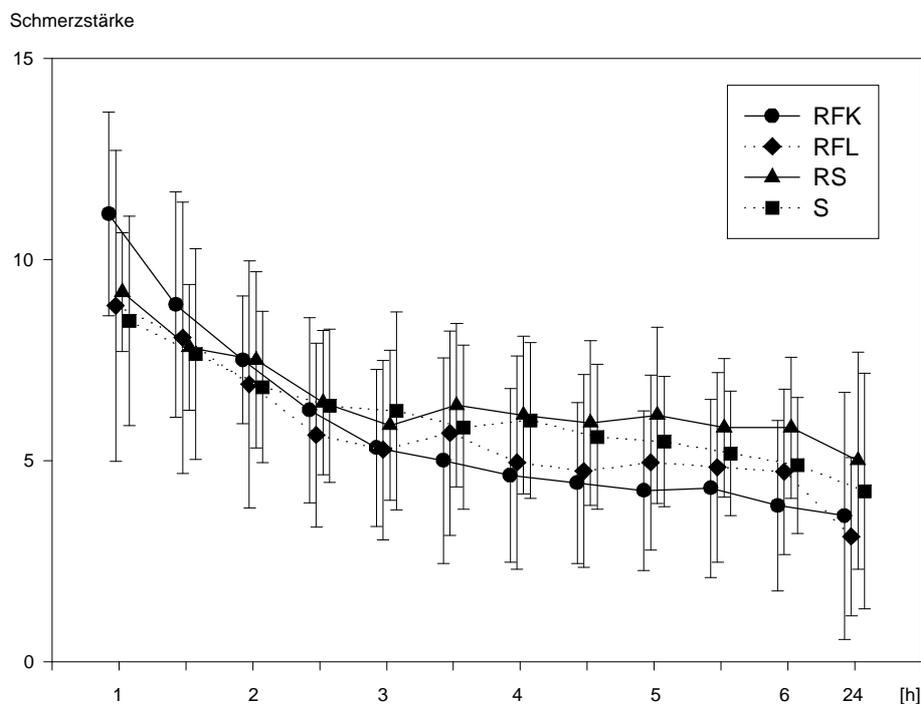


Abb. 3.3: Werte des Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahrens (SKUV) im Zeitraum 1 bis 24 Std. postoperativ (0 = keine Schmerzen, 15 = sehr starke Schmerzen).

Zum Zeitpunkt 1 Std. postoperativ war das Schmerzniveau in Gruppe RFK signifikant höher als in den Gruppe RS und S (M.-W.: RFK vs. RS: $Z=2,13$; $p=0,033$; RFK vs. S: $Z=2,55$; $p=0,011$).

Im Vergleich zu Gruppe RFK waren in den Gruppen RFL (M.-W.: $Z=2,07$; $p=0,038$), RS (M.-W.: $Z=3,89$; $p=0,000$) und S (M.-W.: $Z=2,87$; $p=0,004$) größere Abfälle bei den lineare Trends. Bei den quadratischen Trends zeigte sich ein höherer Wert der Gruppe RFK gegenüber der Gruppe S (M.-W.: $Z=2,83$; $p=0,005$). Die Niveaus zeigten keine Unterschiede.

3.3.3 Vergleich der Daten der Schmerzempfindungsskala (SES)

Globaldimension affektive Schmerzempfindung der SES

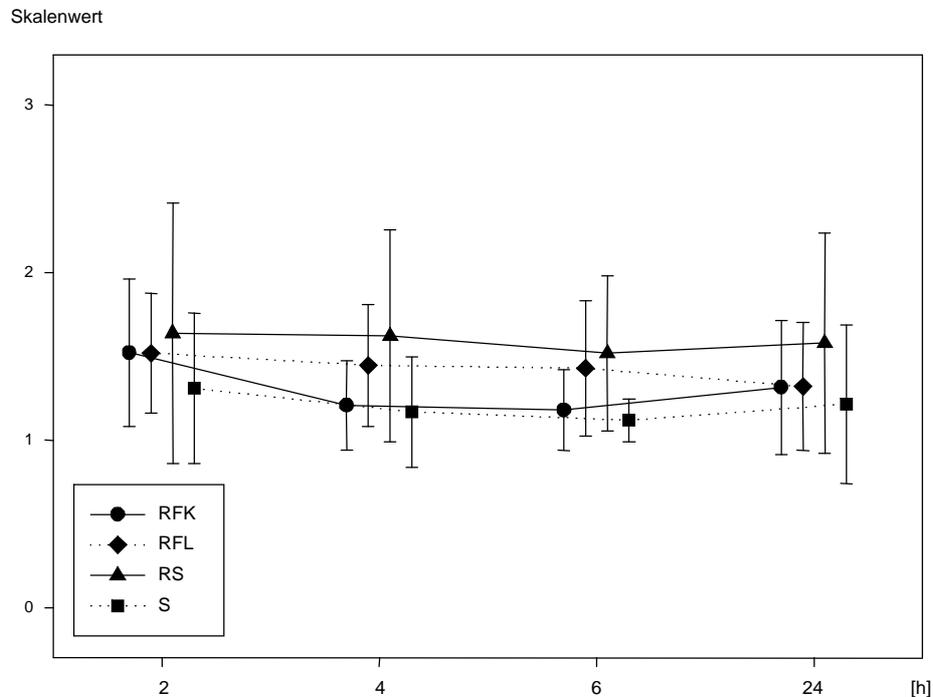


Abb. 3.4: Werte der Teilskala „affektiv“ der SES zu den Zeitpunkten 2, 4, 6 und 24 Std. postoperativ.

Zum Messzeitpunkt 4 Std. postoperativ lagen die Werte der Gruppe RFL signifikant höher als bei den Gruppen RFK (M.-W.: $Z=2,18$; $p=0,029$) und S (M.-W.: $Z=2,74$; $p=0,006$), bei Gruppe RS signifikant höher als bei den Gruppen RFK (M.-W.: $Z=2,50$; $p=0,012$) und S (M.-W.: $Z=2,97$; $p=0,003$). Zum Messzeitpunkt 6 Std. postoperativ zeigte sich eine ähnliche Konstellation (M.-W.: RFL vs. RFK: $Z=2,47$; $p=0,014$; RFL vs. S: $Z=2,94$; $p=0,003$; RS vs. RFK: $Z=2,46$; $p=0,014$; RS vs. S: $Z=3,09$; $p=0,002$).

Bei der Berechnung der orthogonalen Polynome zeigten sich Unterschiede der Niveaus zwischen den Gruppen RFL und S sowie zwischen den Gruppen RS und S ($p<0,05$). Die linearen Trends unterschieden sich zwischen den Gruppen RFK und RS, RFK und S sowie RS und S ($p<0,05$).

Die Trendanalyse mittels orthogonaler Polynome zeigte Unterschiede bezüglich des Niveaus für die Gruppen RFL und S (M.-W.: $Z=3,02$; $p=0,002$) und die Gruppen RS und S (M.-W.: $Z=2,74$; $p=0,006$; Tab. 7.16, Anhang). Patienten der Gruppe S skalierten sich im Verlauf am Geringsten und Patienten der Gruppe RS am Höchsten. Die Gruppe RFK hatte im Vergleich zur Gruppe RS (M.-W.: $Z=3,16$; $p=0,002$) und S (M.-W.: $Z=2,03$;

p=0,042) den niedrigsten Wert für den linearen Trend, die Gruppe RS gegenüber der Gruppe S einen signifikant höheren Wert (M.-W.: Z=2,00; p=0,046; Abb. 3.4; Tab. 7.16, Anhang).

Bei den Gruppenvergleichen an den jeweiligen Messzeitpunkten zeigte sich, dass Patienten der Gruppe RFL und RS vier und sechs Stunden postoperativ in der affektiven Globaldimension der Schmerzempfindungsskala signifikant stärkere Schmerzen angaben als Patienten der Gruppen RFK und S (M.-W.: p<0,05; Tab. 7.10, Anhang; Abb. 3.4).

Globaldimension sensorische Schmerzempfindung der SES

Bei der Beschreibung der Verläufe durch orthogonale Polynome zeigten sich keine Gruppenunterschiede (Tab. 7.16, Anhang).

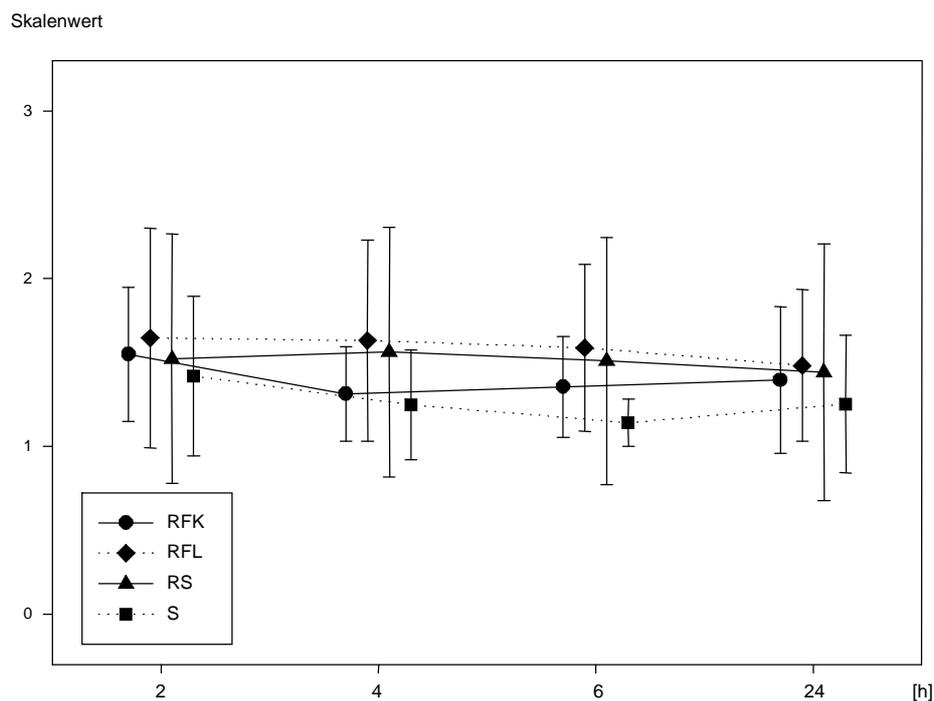


Abb. 3.5: Werte der Teilskala „sensorisch“ der SES zu den Zeitpunkten 2, 4, 6 und 24 Std. postoperativ.

Zum Messzeitpunkt 6 Std. postoperativ waren die Werte der Gruppe S signifikant niedriger als die Werte der Gruppe RFK (Z=2,14; p=0,032), RFL (M.-W.: Z=3,30; p=0,001) und RS (M.-W.: Z=1,96; p=0,050).

6 Std. postoperativ stufen Patienten der Gruppe S ihre Schmerzen in der sensorischen Globaldimension der Schmerzempfindungsskala signifikant geringer ein als Patienten der Remifentanil-Gruppen ($p \leq 0,05$; Tab. 7.10, Anhang; Abb. 3.5).

3.3.4 Vergleich der hämodynamischen Parameter

In der Trendanalyse für den Verlauf des systolischen Blutdrucks stellten sich signifikante Niveauunterschiede zwischen den Gruppen RFK und S (M.-W.: $Z=2,16$; $p=0,031$) und den Gruppen RFL und S (M.-W.: $Z=2,81$, $p=0,005$; Tab. 7.17, Anhang; Abb. 3.6) dar.

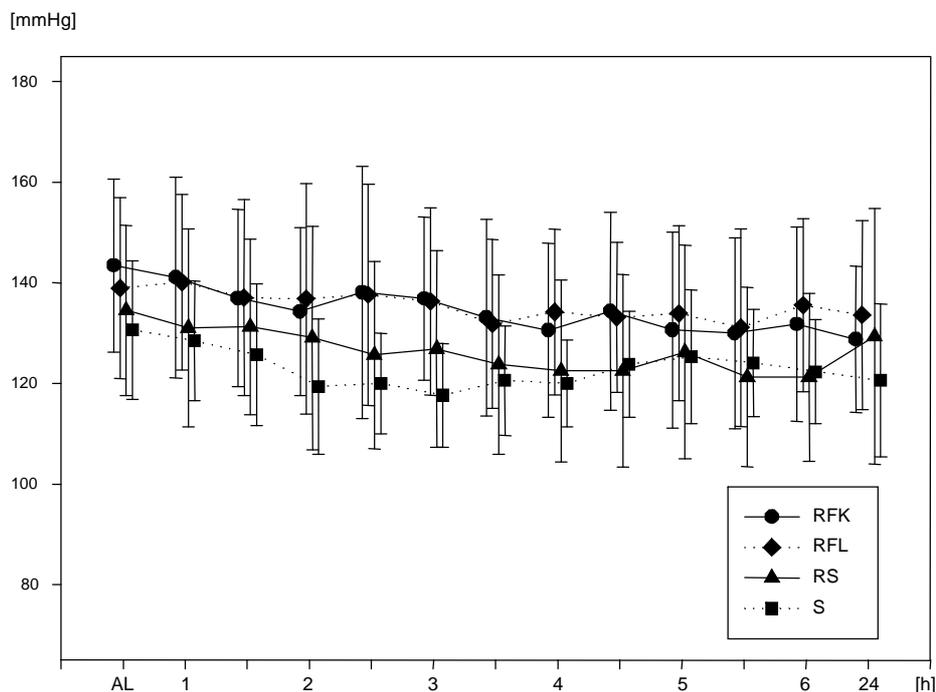


Abb. 3.6: Werte des systolischen Blutdrucks für die Ausgangslage präoperativ (AL) und den Zeitraum 1 bis 24 Std. postoperativ.

Zu den Zeitpunkten 2½ Std., 3 Std. und 4 Std. postoperativ zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p < 0,05$). Die Niveaus waren zwischen den Gruppen RFK und S sowie RFL und S unterschiedlich ($p < 0,05$).

Die postoperativ ermittelten systolischen Blutdruckwerte waren bei Patienten der Gruppe RFL 2½ Stunden (M.-W.: $Z=2,93$; $p=0,003$), 3 Stunden (M.-W.: $Z=3,22$; $p=0,001$) und 4 Stunden postoperativ (M.-W.: $Z=2,83$; $p=0,005$) signifikant höher als bei Patienten der Gruppe S. Nach 2½ Stunden (M.-W.: $Z=2,38$; $p=0,017$) und 3 Stunden (M.-W.: $Z=3,36$;

$p=0,001$) zeigten Patienten der Gruppe RFK signifikant höhere Werte als die Patienten der Gruppe S (Tab. 7.11, Anhang; Abb. 3.6).

Die Kurvenverläufe für die diastolischen Blutdruckwerte unterschieden sich bei der Berechnung der orthogonalen Polynome nicht signifikant zwischen den Gruppen (Tab. 7.17, Anhang; Abb. 3.7).

Die diastolischen Blutdruckwerte waren in den Remifentanylgruppen mit früher Applikation 3 Std. postoperativ höher als in der Gruppe S ($p<0,05$). 4 Std. postoperativ waren die Werte der Gruppe RFL höher als in der Gruppe RS und S ($p<0,05$; Tab. 7.12, Anhang; Abb. 3.7).

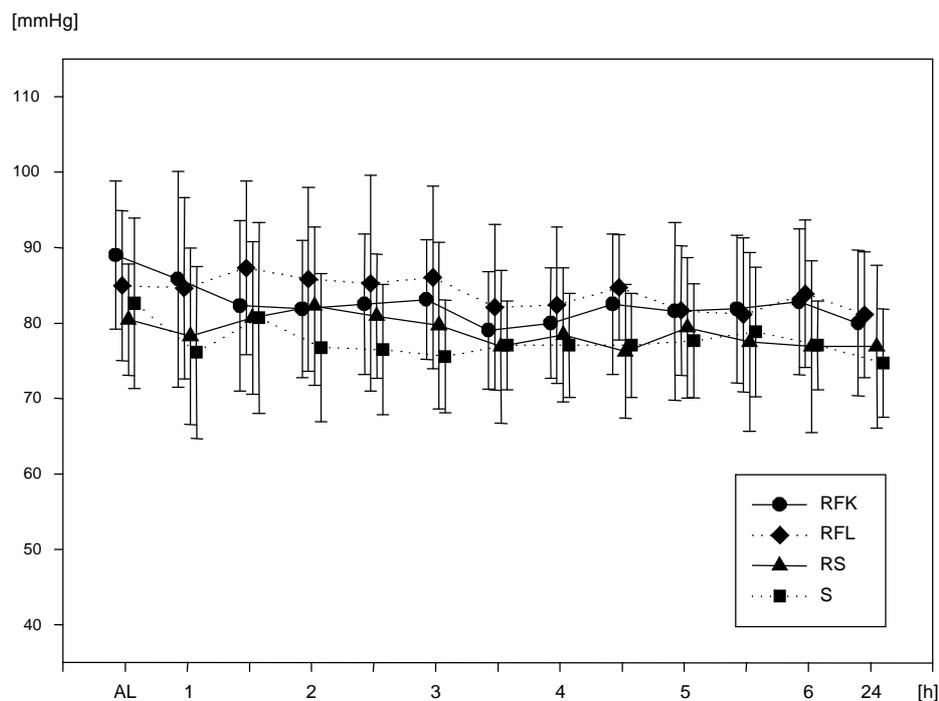


Abb. 3.7: Werte des diastolischen Blutdrucks für die Ausgangslage präoperativ (AL) und den Zeitraum 1 bis 24 Std. postoperativ.

Zum Zeitpunkt 3 Std. postoperativ waren die Werte der Gruppen RFK (M.-W.: $Z=2,54$; $p=0,011$) und RFL (M.-W.: $Z=2,84$; $p=0,005$) signifikant höher als die Werte der Gruppe S. Zum Zeitpunkt 4½ Std. postoperativ zeigten sich für Gruppe RFL signifikant höhere Werte als für die Gruppen RS (M.-W.: $Z=2,77$; $p=0,006$) und S (M.-W., $Z=3,00$; $p=0,003$).

Für die Herzfrequenz zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab. 7.13 und 7.17, Anhang; Abb. 3.8).

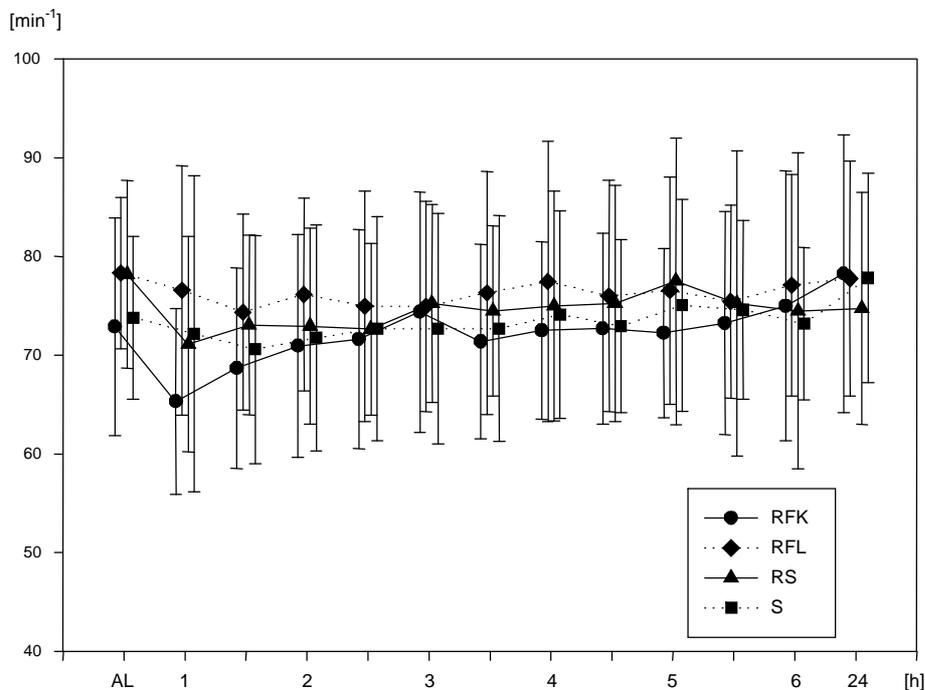


Abb. 3.8: Werte der Herzfrequenz für die Ausgangslage präoperativ (AL) und den Zeitraum 1 bis 24 Std. postoperativ.

Die Werte waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.

3.3.5 Ramsay-Score

Bei der Beschreibung der Verläufe über sechs Stunden mittels orthogonaler Polynome zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab. 7.16, Anhang).

Eine Stunde postoperativ lagen die Werte der Gruppe S signifikant höher als die der Gruppe RFK ($p < 0,05$). 2½ Std. postoperativ waren die Werte der Gruppe RFL signifikant höher als die Werte der Gruppe S ($p < 0,05$; Tab. 7.14, Anhang; Abb. 3.9).

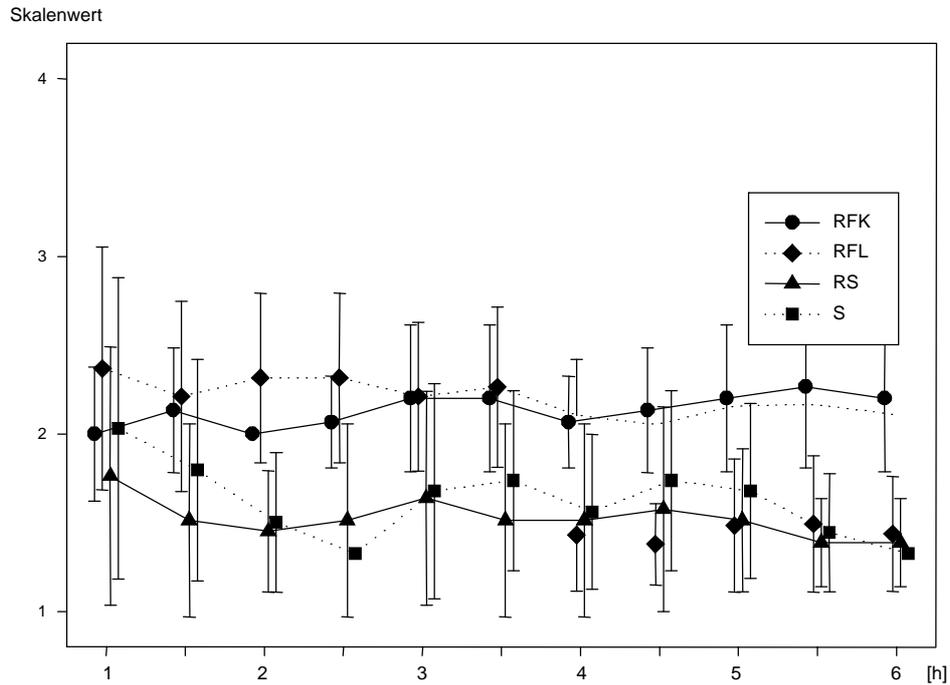


Abb. 3.9: Werte des Ramsay-Scores für die Ausgangslage präoperativ (AL) und den Zeitraum 1 bis 6 Std. postoperativ. Die Werte der Gruppe S lagen eine Stunde postoperativ signifikant höher als die der Gruppe RFK (M.-W.: $Z=2,68$; $p=0,007$). 2½ Std. postoperativ waren die Werte der Gruppe RFL signifikant höher als die Werte der Gruppe S (M.-W.: $Z=2,50$; $p=0,012$).

4. Diskussion

Die vorliegende Studie bearbeitet sowohl einen experimentellen als auch einen klinischen Ansatz. Der experimentelle Teil untersucht verschiedene Anästhesie-Regime mit dem Opioid Remifentanil unter Berücksichtigung der Grundsätze der präemptiven Analgesie. Durch die zeitliche Variation der Remifentanilgabe sollte der postoperative Schmerzmittelbedarf variiert werden. Der klinische Ansatz bearbeitet die Frage, wie ein solches Regime im Vergleich zu einem kliniküblichen Sufentanil/Propofol-Narkoseregime beurteilt werden kann.

Die Studie kommt zu den folgenden Ergebnissen (zur Gruppeneinteilung siehe auch Abb. 7.1 im Anhang):

- Der kumulative postoperative Piritramidverbrauch über 2, 4, 6 und 24 Std. zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, in denen Remifentanil als Opioid eingesetzt wurde. Der Piritramidverbrauch im 2-Stundenintervall zeigte nur im Zeitraum 14-16 Std. postoperativ einen signifikant höheren Anlagetikaverbrauch der Gruppe mit später Remifentanilgabe zum Beginn der Operation (Remifentanil-spät) als in den anderen Remifentanil-Gruppen.
- Die Gruppe Remifentanil-spät (RS) hatte kumulativ über 24 Std. einen signifikant höheren Piritramidverbrauch als die Gruppe Sufentanil (S) mit kliniküblichem Narkoseregime.
- Innerhalb der ersten beiden postoperativen Stunden hatte die Gruppe Sufentanil (S) den signifikant niedrigsten Piritramidverbrauch und den niedrigsten Wert des Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahrens (SKUV) aller untersuchten Gruppen.

Mit den Gruppen Remifentanil-früh-kurz (RFK) und Remifentanil-früh-lang (RFL) sollten in der vorliegenden Arbeit präemptive Analgesieregime verwirklicht werden. Der Begriff präemptive Analgesie wird sehr unterschiedlich definiert. Einfache Konzepte fordern nur eine Schmerztherapie, die vor einer Operation durchgeführt werden sollte. Komplexere Definitionen beschreiben eine Schmerztherapie, die zentrale neuronale Veränderungen verhindern soll, welche durch das Operationstrauma selbst, aber auch durch die sich in der postoperativen Phase anschließende Entzündungsreaktion verursacht werden. Die Schmerztherapie sollte dabei eine komplette antinocizeptive Blockade sicherstellen und sich bis in die postoperative Zeit hinein erstrecken (Kissin, 1996; Kissin, 2000). Der vorliegenden Arbeit liegt dieses Konzept einer präemptiven Analgesie zu Grunde.

In dieser Untersuchung begann die Gabe des Opioidanalgetikums Remifentanil in den Gruppen Remifentanil-früh-kurz (RFK) und Remifentanil-früh-lang (RFL) 20 min vor Beginn der Anästhesieeinleitung. Trotzdem zeigte sich intraoperativ und auch in den ersten postoperativen Stunden kein signifikant besserer analgetischer Effekt als in der Gruppe Remifentanil-spät (RS). In dieser Gruppe wurde Remifentanil erst nach Beginn der Operation appliziert.

Das Fehlen eines signifikanten präemptiven analgetischen Effektes in den Gruppen Remifentanil-früh-kurz (RFK) und Remifentanil-früh-lang (RFL) kann mehrere Gründe haben. Die antinocizeptive Blockade durch Remifentanil war möglicherweise nicht komplett und trotz frühem Beginn der Analgesie konnten zentrale Veränderungen auf Rückenmarksebene nicht verhindert werden. Die Folge sind verstärkte postoperative Schmerzen (Katz, 1993). Trotz hoher präoperativer Remifentanil-Dosierungen können wir für die vorliegende Studie nicht sicher sagen, ob eine komplette präoperative Blockade afferenter Schmerzreize in den Gruppen RFK und RFL erreicht wurde. Jedoch sind diese Dosierungen gewählt worden, weil eine noch höhere Dosierung zu Nebenwirkungen wie Atemdepression, Thoraxrigidität und Kreislaufdepression geführt hätte. Deshalb nehmen wir an, dass die gewählten Dosierungen einen hinreichenden, unter klinischen Bedingungen nicht steigerbaren, antinocizeptiven Effekt hatten.

Mansfield et al. untersuchten die Unterschiede zwischen hoch und niedrig dosiertem Morphin zur präemptiven Analgesie (Mansfield et al., 1996). Dabei wurden drei Gruppen verglichen: Gruppe pre-high erhielt 0,3 mg/kgKG (21 mg bei 70 kg) Morphin intravenös zur Einleitung, Gruppe pre-low 0,15 mg/kgKG (10,5 mg bei 70 kg) Morphin intravenös zur Einleitung und Gruppe post 0,15 mg/kgKG Morphin intravenös zum Operationsende nach abdominaler Hysterektomie. Die Anästhesie wurde mit Propofol eingeleitet und mit Isofluran und Lachgas aufrecht erhalten. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten, welche präoperativ hoch dosiert Morphin erhalten hatten, gegenüber den Patienten, denen präoperativ eine geringe Morphindosis gegeben worden war, insgesamt perioperativ signifikant weniger Morphin benötigten. Dies galt auch, wenn die höhere präoperative Morphindosis der präemptiven Gruppe bei der Gesamtmorphinmenge berücksichtigt wurde. Die Patienten, welche präoperativ niedrig dosiert Morphin erhalten hatten und die Patienten der postoperativen Gruppe verhielten sich hinsichtlich des Analgetikabedarfs und der Schmerzskalierung vergleichbar. Möglicherweise war also nur bei den Patienten, welche präoperativ hoch dosiert Morphin erhalten hatten, eine suffiziente Blockade der Schmerzafferenzen gewährleistet. Postoperativ wurden in dieser Studie keine Plasmamorphinspiegel bestimmt. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass durch die hoch dosierte präoperative

Morphingabe analgetisch wirksame Plasmaspiegel bis in den postoperativen Verlauf hinein bestanden. Darüber hinaus ist nahe liegend, dass das zum Operationsende verabreichte Morphin in der Gruppe post den postoperativen Analgetikabedarf stärker beeinflusst hat als die frühere Analgetikagabe zur Einleitung in den Gruppen pre-high und pre-low. Damit ist aber ein Vergleich der prä- mit den postoperativen Gruppen in bezug auf den postoperativen Analgetikabedarf durch die lange Wirkdauer des Morphins nur sehr eingeschränkt möglich.

In einer Studie von Katz wurde eine niedrig dosierte Alfentanilgabe (30 µg/kgKG) zur Narkoseeinleitung mit anschließender Bolussupplementierung von 10-20 µg/kgKG Alfentanil pro Stunde mit einer hoch dosierten Alfentanilgabe (100 µg/kgKG) zur Narkoseeinleitung gefolgt von 1-2 µg/kgKG/min kontinuierlicher Alfentanilinfusion verglichen (Katz et al., 1996). Dabei zeigte sich ein niedrigerer postoperativer Analgesiebedarf bei der hoch dosierten gegenüber der niedriger dosierten Alfentanilgabe. Auch hier vermutet der Autor eine inkomplette Blockade der afferenten Schmerzreize als Grund für die Nachteile der niedriger dosierten präemptiven Analgesieregime. In dieser Studie wurden postoperativ nach 30 und 120 min Plasmaspiegel des Alfentanils bestimmt. Sie zeigten, dass auch postoperativ noch analgetisch wirksame Konzentrationen des Alfentanils vorhanden waren. Ein Vergleich der Gruppen bezüglich des postoperativen Analgetikabedarfs ist jedoch bei noch vorhandenen Wirkspiegeln des intraoperativ verabreichten Opioids Alfentanil problematisch.

Der Vorteil des Remifentanils in der vorliegenden Studie war die kurze kontextsensitive Halbwertszeit von 3,7 min selbst nach 120 min kontinuierlicher Applikation (Hänel und Werner, 1997). Damit können wir auch ohne Bestimmung der postoperativen Plasmakonzentration sicher sagen, dass sich während des Untersuchungszeitraums keine analgetisch wirksame Substanz im Körper befand, die den postoperativen Piritramidverbrauch beeinflusst hätte. Dieser Aspekt wird jedoch bei den beiden zuvor beschriebenen Studien von Mansfield und Katz nicht berücksichtigt.

Die zuvor gezeigten positiven Effekte einer höheren präoperativen Dosierung der Opiode konnten allerdings nicht immer bestätigt werden. Bei dem Vergleich zwischen einer Gruppe mit der Gabe von 20 mg Morphin zur Einleitung gegen eine Gruppe mit 10 mg Morphin zur Einleitung plus 10 mg Morphin zur Peritonealnaht bei abdominaler Hysterektomie zeigte sich kein Unterschied im postoperativen Morphinbedarf sowie der Berührungs- und Schmerzsensitivität im Wundbereich (Collis et al., 1995). Der Autor gibt zu bedenken, ob es bei der präemptiven Analgesie möglicherweise eine Art Ceiling-Effekt gibt, bei dem eine Steigerung der präemptiven analgetischen Dosis ab einer

bestimmten Grenze nicht mehr zu einer verbesserten Analgesie führt. Ein Ceiling-Effekt entsteht, wenn alle für die spezifische Wirkung eines Pharmakons verantwortlichen Rezeptoren besetzt sind und es trotz einer weiteren Dosiserhöhung nicht mehr zu einer Steigerung der Wirkung kommen kann. Auch in dieser Studie unterscheiden sich die beiden Untersuchungsgruppen sicherlich hinsichtlich der postoperativen Plasmaspiegel des intraoperativ verabreichten Morphins. Die Gruppe mit zweimaliger Analgetikagabe ist durch die zweite Morphingabe zum Operationsende postoperativ zunächst analgetisch abgedeckt, wohingegen die andere Gruppe nur zu Beginn der Operation eine Morphingabe erhält. Das müsste eigentlich durch das Fehlen einer zusätzlichen postoperativen Morphingabe in der präoperativ höher dosierten Gruppe zu höheren postoperativen Schmerzen führen. Da aber beide Gruppen bezüglich des postoperativen Schmerzes zu vergleichbaren Ergebnissen kommen, könnte man auch schlussfolgern, dass durch eine erhöhte präoperative Gabe doch ein besserer präemptiver analgetischer Effekt postoperativ entsteht.

Andere Autoren weisen jedoch darauf hin, dass sich die präemptiven Analgesieregime auch auf die postoperative Phase ausdehnen müssen, um zentrale Veränderungen zu verhindern, die auf postoperative entzündliche Schmerzreaktionen zurückzuführen sind (Kissin, 1994; Katz, 1995; Kissin, 2000). Eine tierexperimentelle Studie kommt sogar zu dem Schluss, dass die postoperative inflammatorische Phase den Teil der perioperativen Schmerzreaktion darstellt, der durch präemptive Analgesieregime besser behandelt werden kann als die direkt durch das Operationstrauma entstandenen Schmerzen (Brennan et al., 1997). Die Wirksamkeit der präemptiven Analgesieregime bei inflammatorischen Schmerzreaktionen wird auch durch eine Studie an gesunden Versuchspersonen unterstützt (Warncke et al., 2000). In dieser Studie wurde den Probanden durch eine Verbrennung ersten Grades ein künstlicher Schmerzreiz zugefügt. An drei verschiedenen Tagen erhielten sie ab einer halben Stunde vor dem Schmerzreiz bis eine Stunde danach eine Infusion entweder mit Plazebo, Morphin oder Ketamin. Es zeigte sich, dass die auf den weitgehend entzündlichen Schmerzreiz folgende Schmerzreaktion suffizient sowohl durch Morphin als auch durch Ketamin mit einem präemptiven Analgesieregime reduziert werden kann.

Dem entgegen steht jedoch eine zentrale Forderung der Definitionen der präemptiven Analgesie, die durch eine frühe präoperative Analgesie postoperative Schmerzen und somit auch eine sich an die Operation anschließende entzündliche Schmerzreaktion möglichst zu verhindern oder wenigstens zu reduzieren versucht. Sollte dann überhaupt noch, nach einer suffizienten präemptiven Analgesie, eine postoperative Analgetikagabe notwendig sein?

In der vorliegenden Studie erhielten die Patienten der Gruppe mit später Remifentanilgabe (RS) über 55 min die höchsten Remifentanilkonzentrationen (0,5 µg/kgKG/min). Diese höheren Konzentrationen hatten jedoch keinen positiven Effekt auf die postoperative Analgesie. Im Gegenteil, die Gruppe Remifentanil-spät zeigte den höchsten Piritramidbedarf aller Gruppen in 24 Std.

Eine mögliche Erklärung für den erhöhten Analgetikabedarf in dieser Gruppe kann der späte Beginn der Remifentanilinfusion nach Beginn der Operation sein. Die Gruppe Remifentanil-spät ist die einzige Gruppe, in der die Applikation des Analgetikums erst nach Beginn der Operation gestartet wurde. Es ist somit möglich, dass erste Schmerzreize durch eine ungehemmte Weiterleitung schon Effekte wie Sensibilisierung auf zentraler neuronaler Ebene verursacht haben, auch wenn diese Schmerzen vom anästhesierten Patienten nicht subjektiv wahrgenommen wurden. Erst in diesem Stadium der Schmerzverarbeitung mit einer Remifentanilinfusion einzugreifen, ist weniger wirksam als die zeitigere Analgetikaapplikation vor Eintritt der Schmerzen.

Manche Autoren weisen darauf hin, dass nach hoch dosierten Opioidgaben eine Hyperalgesie entstehen kann. Dabei entsteht eine unverhältnismäßig starke Schmerzreaktion schon auf geringe Reize. Die Hyperalgesie ist ein bekanntes Phänomen im Zusammenhang mit Wundschmerzen. Die Empfindlichkeit auf Schmerzreize ist nach Operationen im Wundgebiet oft im Vergleich zur Ausgangslage oder zu gesunden Hautarealen erhöht. Die Ursache besteht in Veränderungen auf neuronaler Ebene, wie Sensibilisierung peripherer Nocizeptoren oder zentrale Sensitivierung. Dies führt dazu, dass auch nach Beendigung eines Traumas eine verstärkte Reaktion auf Reize erfolgen kann (Coderre und Melzack, 1987).

Eine weitere Untersuchung soll dieses Phänomen verdeutlichen. Célèrier untersuchte in einem Tierexperiment die Entwicklung einer Hyperalgesie nach Gabe von Opioidanalgetika (Célèrier et al., 2000). Dabei zeigte sich nach mehrmaliger Fentanylgabe eine zweiphasische Reaktion auf Schmerzreize, zunächst eine Analgesie, dann eine Hyperalgesie. Zunächst steigt die Schmerzschwelle im Vergleich zum Ausgangswert im Sinne einer Analgesie. Nach einigen Stunden sinkt die Schmerzschwelle ab und fällt sogar unter den Ausgangswert. Diese moderate, aber anhaltende Hyperalgesie bleibt über mehrere Tage bestehen und wird auf eine zentrale Hypersensitivierung nach vorausgegangenen Schmerzreizen zurückgeführt. Je höher die Opioiddosierungen in diesem Experiment waren, desto ausgeprägter war auch die Hyperalgesie. Dies betraf mehr die zeitliche Dauer als die Stärke des Effektes. In dieser Studie wurde gezeigt, dass schon die alleinige Gabe eines Opioids zur Entstehung einer Hyperalgesie beitragen kann. Ein weiteres interessantes Ergebnis dieser Studie war,

dass die Gabe des NMDA-Rezeptorantagonisten Ketamin vor dem Schmerzreiz in nicht antinocizeptiven Dosierungen einerseits zu einer verbesserten Analgesie und andererseits im weiteren Verlauf zur Verhinderung der Entwicklung einer Hyperalgesie nach Opioidgabe führen kann.

Die Gruppe Remifentanil-spät (RS) mit den am höchsten dosierten Remifentanilinfusionen zeigt in der vorliegenden Studie den höchsten postoperativen Piritramidverbrauch über 24 Std. Auch in dieser Gruppe könnten die postoperativen Schmerzen durch Entwicklung einer Hyperalgesie verstärkt worden sein.

Die Wirkung von Remifentanil kann im zeitlichen Verlauf bei kontinuierlicher Infusion starken Schwankungen unterliegen (Vinik und Kissin, 1998). In einer Studie mit Probanden zeigte sich nach 60-90 min ein Wirkmaximum bei Infusion von 0,1 µg/kgKG/min Remifentanil. Die Schmerzschwelle für thermische und mechanische Reize sank bei fortgesetzter und konstanter Remifentanilinfusion kontinuierlich, bis nach 3 Std. nur noch ein Viertel des ursprünglich erreichten analgetischen Effektes nachweisbar war. Diese Veränderungen der Wirkung einer kontinuierlichen Remifentanilinfusion interpretieren die Autoren als Entwicklung einer akuten Toleranz auf Remifentanil. Toleranz beschreibt die verminderte Wirkung eines Medikaments nach kontinuierlicher oder wiederholter Gabe. Trotz fortgesetzter Gabe eines Analgetikums ist kein oder nur ein geringerer analgetischer Effekt nachweisbar. Eine Toleranz kann sich unter Opioid-Applikation durch eine Downregulation der Opioidrezeptoren entwickeln. Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Abgrenzung von der Hyperalgesie. Toleranz entsteht durch Interaktion eines Medikaments mit Rezeptoren, wohingegen Hyperalgesie durch zentrale neuronale Veränderungen ausgelöst wird.

Eine Studie von Chia verglich Halothan-Narkosen mit geringer und hoher Fentanyl-Supplementierung bei abdominalen Hysterektomien (Chia et al., 1999). Die Patienten der Gruppe mit hoher Fentanyl-dosierung gaben postoperativ mehr Schmerzen an und hatten einen höheren patientenkontrollierten Fentanylverbrauch sowie mehr Übelkeit und Erbrechen als die Patienten, die nur eine geringe Dosis Fentanyl erhielten. Die Autoren machen für die stärkeren Schmerzen nach hohen intraoperativen Dosen eine akute Toleranz auf Fentanyl verantwortlich. Die postoperative Übelkeit sowie das Erbrechen hingegen unterliegen nicht der gleichen Toleranzentwicklung, da sie nicht über Opioidrezeptoren, sondern über die Stimulation dopaminerger Rezeptoren der chemorezeptiven Triggerzone der Area postrema im Brechzentrum ausgelöst werden.

Die These der Toleranzentwicklung wird durch eine weitere Studie, bei der wiederum Remifentanil eingesetzt wurde, untermauert. In dieser Studie wurden 50 Patienten, die

sich einem größeren abdominalchirurgischen Eingriff unterzogen, in zwei Gruppen eingeteilt (Guignard et al., 2000). Die eine Gruppe erhielt Remifentanil in einer Dosierung von 0,1 µg/kgKG/min. Die Anästhesie wurde mit Desfluran durchgeführt. Die andere Gruppe erhielt eine höher dosierte Remifentanilinfusion von durchschnittlich 0,3 µg/kgKG/min und dafür eine geringere Dosierung Desfluran. Tatsächlich forderten die Patienten der Gruppe mit der höher dosierten Remifentanilinfusion in den ersten 24 Std. postoperativ annähernd doppelt soviel Morphin an und berichteten über signifikant stärkere Schmerzen als die Patienten der Vergleichsgruppe mit geringer Remifentanilinfusion. Die in unserer Studie benutzten Remifentanildosierungen lagen intraoperativ in den beiden Gruppen mit frühem Beginn der Remifentanilinfusion (RFK und RFL) bei 0,25 µg/kgKG/min und somit im Bereich der hochdosierten Gruppe in der Studie von Guignard. In der Gruppe mit spätem Beginn der Remifentanilapplikation (RS), die auch postoperativ den höchsten Piritramidverbrauch zeigte, war die Remifentanildosierung mit 0,5 µg/kgKG/min über 55 min bei einer durchschnittlichen Operationsdauer von 107,31 ±42,02 min für einen langen Zeitraum doppelt so hoch wie in den anderen Remifentanilgruppen. Somit kann der erhöhte Analgesiebedarf besonders in der Gruppe Remifentanil-spät (RS), aber auch in den Gruppen Remifentanil-früh-kurz (RFK) und Remifentanil-früh-lang (RFL) durch eine akute Toleranzentwicklung gegenüber Remifentanil zumindest mit verursacht sein.

Toleranzentwicklung und Hyperalgesie sind möglicherweise Ursachen für die häufig fehlenden oder nur gering erhöhten Analgesieeffekte nach hoch dosierter Opioidgabe in Zusammenhang mit Untersuchungen zur präemptiven Analgesie (Eisenach, 2000). Allerdings gibt es auch hier widersprüchliche Ergebnisse. Andere Autoren fanden eine suffiziente postoperative Analgesie durch patienten-kontrollierte Analgesie (PCA) mit Alfentanil und auch Remifentanil (Schraag et al., 1999), ohne dass sich im zeitlichen Verlauf die Notwendigkeit einer Dosiserhöhung oder ein anderer Anhalt für die Entwicklung einer akuten postoperativen Toleranz gegenüber den untersuchten Opioiden zeigte.

Es bleibt somit fraglich, ob ein unerwünscht hoher postoperativer Analgesiebedarf nach hoch dosierter Opioidgabe bzw. ein Fehlen besserer Analgesie nach frühen, hohen Opioiddosen (präemptive Regime) wie in der vorliegenden Studie wirklich durch Toleranz und gegebenenfalls auch durch Hyperalgesie erklärt werden kann.

Ein weiteres Ergebnis unserer Studie war der signifikant niedrigere Piritramidverbrauch der Gruppe mit Sufentanil-Analgesie (S) gegenüber allen Remifentanilgruppen in den ersten beiden postoperativen Stunden. Sufentanil hat gegenüber dem Remifentanil eine wesentlich längere Halbwertszeit (terminale Eliminationshalbwertszeit für Sufentanil 164

min und für Remifentanil 6-14 min). Unmittelbar postoperativ führt Sufentanil zu einer besseren Unterdrückung der durch die Operation verursachten entzündlichen Schmerzreaktion. Auch eine Studie von Philip zeigte den früheren und erhöhten Analgesiebedarf nach Remifentanilbasierten Anästhesien im Gegensatz zu Anästhesien, welche mit Alfentanil supplementiert waren (Philip et al., 1997).

Neuere Studien zeigen weitere Aspekte auf, die die Interpretation von Untersuchungen zur präemptiven Analgesie erschweren. Es konnte gezeigt werden, dass die präemptive Analgesie bei Patienten mit schon lange bestehenden Schmerzen ineffektiv ist. Andererseits war die präemptive Analgesie bei Patienten ohne vorbestehenden Schmerz suffizient wirksam (Aida et al., 2000). In der Gruppe mit vorbestehenden Schmerzen scheint es zu zentralen neuronalen Veränderungen der Schmerzwahrnehmung gekommen zu sein, die durch eine Analgesie, welche sonst zu einer suffizienten präemptiven Analgesie geführt hätte, nicht mehr beeinflussbar waren.

In unserer Studie wurden Patienten mit Operationen an degenerativen Bandscheibenleiden oder Spinalkanalstenosen untersucht. Diese Patienten haben größtenteils schon länger bestehende Schmerzen, die die durchgeführte Operation erforderlich machten. Somit sind unsere Ergebnisse möglicherweise auch durch zentrale Veränderungen der Schmerzleitung beeinflusst.

Die vielfältigen Schwierigkeiten im Zusammenhang mit dem Konstrukt präemptive Analgesie haben dazu geführt, dass die Wirksamkeit oder das Vorhandensein einer präemptiven Analgesie beim Menschen nicht zweifelsfrei belegt werden kann. Dies gilt sowohl für intravenös verabreichte Opioide als auch für NSAID und lokale Analgesieregime (Moinche et al., 2002).

Mehrere tierexperimentelle Studien kamen zu positiveren Ergebnissen bezüglich der Vorteile von präemptiven Analgesieregimen. Einige Autoren bezweifeln jedoch die Übertragbarkeit der Ergebnisse vom Tier auf den Menschen (McQuay, 1995). Dabei werden verschiedene Unterschiede von Untersuchungen an Mensch und Tier aufgeführt, wie unterschiedliche Schmerzreize bei Tierexperimenten gegenüber Operationen am Menschen, Unterschiede in der Dauer des Reizes, der bei den Tierexperimenten oft viel kürzer ist, die Frage nach den Unterschieden der Pathophysiologie der Schmerzwahrnehmung und -weiterleitung zwischen Tier und Mensch sowie das Problem der Schmerzbeurteilung beim Tier (Hogan, 2002).

Wichtig scheint für eine suffiziente postoperative Analgesie nicht nur der rechtzeitige Beginn, sondern auch die richtige Dosierung des Opioids zu sein. Mit niedrig dosierten

Opioiden kann keine suffiziente Analgesie durchgeführt werden. Hingegen können zu hohe Opioiddosierungen zu Toleranz und Hyperalgesie führen.

Obwohl unsere Remifentanilregime mit früher Applikation Vorteile gegenüber der sehr späten, nach Operationsbeginn gegebenen Dosierung zeigen, werden sich unsere Applikationsregime wegen hoher Komplexität und hohem Zeit- sowie Personalaufwand in der Praxis wohl nicht durchsetzen. Im Vergleich zur Narkose mit Sufentanilsupplementierung zeigte keine der Remifentanil-Gruppen Vorteile.

5. Zusammenfassung

Fragestellung: In der vorliegenden prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie sollte ein möglichst optimales Anästhesieregime einer total-intravenösen Anästhesie unter Verwendung von Remifentanil bezüglich der postoperativen Schmerzen gefunden werden. Die Schmerzen sollten dabei unter Berücksichtigung des Mehrebenenansatzes der Schmerzmessung beurteilt werden. Zusätzlich sollten die Anästhesieregime mit Remifentanil mit einer kliniküblichen total-intravenösen Anästhesie mit Sufentanil verglichen werden.

Methodik: Es wurden 68 Patienten untersucht, die sich einer Operation bei lumbalem Bandscheibenvorfall oder lumbaler Spinalkanalstenose in der Klinik für Neurochirurgie der Universität zu Lübeck in Allgemeinanästhesie unterzogen.

Die Patienten wurden randomisiert in vier Gruppen aufgeteilt. Alle Gruppen erhielten Propofol kontinuierlich intravenös zur Aufrechterhaltung und Steuerung der Anästhesie. Die Patienten der Gruppe RFK erhielten einen Bolus Remifentanil von 1 µg/kgKG über 5 min gefolgt von einer 15 minütigen Pause, bis die Narkose eingeleitet wurde und mit einer Remifentanilinfusion von 0,25 µg/kgKG/min fortgeführt wurde. Die Gruppe RFL erhielt den präoperativen Remifentanilbolus kontinuierlich über 20 min mit 0,05 µg/kgKG/min. Danach wurde die Narkose eingeleitet und mit einer Remifentanilinfusion von 0,25 µg/kgKG/min aufrecht erhalten. Die Gruppe RS erhielt keinen präoperativen Remifentanilbolus. Die Remifentanilinfusion wurde erst nach Beginn der Operation gestartet und für 5 min mit 0,2 µg/kgKG/min sowie anschließend für 55 min mit 0,5 µg/kgKG/min fortgeführt. Danach wurde die Remifentanilinfusion auf 0,25 µg/kgKG/min reduziert und bis zum Narkoseende weitergeführt. Mit diesen Remifentanilregimen sollten bei unterschiedlichen Dosierungen und Infusionsbeginn gleiche Remifentanilgesamtmengen erreicht werden. Die Gruppe S erhielt kein Remifentanil, sondern bolusweise Sufentanil zur Analgesie.

Die postoperative Analgesie wurde durch eine patienten-kontrollierte Pumpe mit Piritramid gewährleistet. Die postoperativen Schmerzen wurden systematisch mit einer verbal-numerischen Selbsteinschätzungsskala, durch einen Schmerzempfindungsfragebogen sowie durch die Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz beurteilt.

Ergebnisse: Die Patienten der Gruppe Sufentanil hatten in den ersten beiden postoperativen Stunden den signifikant geringsten Piritramidverbrauch über die

patienten-kontrollierte Pumpe und zeigten die niedrigsten Werte im Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahren während der ersten postoperativen Stunden. Die Patienten der Gruppe Remifentanil-spät (RS) benötigten im Zeitraum 14-16 Std. postoperativ signifikant mehr Analgetikum als alle anderen Gruppen.

Diskussion: Die frühe präoperative Remifentanilgabe zeigte bei gleichen Gesamtmengen keine Vorteile gegenüber einer späteren Gabe im Hinblick auf die postoperativen Schmerzen. Die Patienten der Remifentanilgruppen hatten keine Vorteile bezüglich der postoperativen Analgesie im Vergleich zur Sufentanilgruppe. Sie gaben höhere Werte in den Schmerzskalierungen an und forderten mehr postoperative Analgetika an. Die Untersuchung zeigte zudem die große Bedeutung einer suffizienten und früh einsetzenden postoperativen Schmerztherapie nach Remifentanil-basierten Anästhesien.

6. Literatur

- Aida S, Fujihara H, Tago K, Fukuda S, Shimoji K: Involvement of presurgical pain in preemptive analgesia for orthopedic surgery: a randomized double blind study. *Pain* 84, 169-173 (2000)
- Birbaumer N: Schmerz. In: Miltner W, Birbaumer N, Gerber WD: *Verhaltensmedizin*. 113-134, Springer, Heidelberg, 1986
- Brennan TJ, Umali EF, Zahn PK: Comparison of pre- versus post-incision administration of intrathecal bupivacaine and intrathecal morphine in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiology* 87 (6), 1517-1528 (1997)
- Célèrier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, Simonnet G: Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats. *Anesthesiology* 92, 465-472 (2000)
- Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST: Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth* 46 (9), 872-877 (1999)
- Coderre TJ, Melzack R: Cutaneous hyperalgesia: contributions of the peripheral and central nervous system to the increase in pain sensitivity after injury. *Brain Res* 404, 95-106 (1987)
- Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 52, 259-285 (1993)
- Collis R, Brandner B, Bromley LM, Woolf CJ: Is there any clinical advantage of increasing the pre-emptive dose of morphine or combining pre-incisional with postoperative morphine administration? *Br J Anaesth* 74(4), 396-399 (1995)
- Dahl JB, Kehlet H: The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 70, 434-439 (1993)
- Dickenson AH, Sullivan AF: Peripheral origins and central modulation of subcutaneous formalin-induced activity of rat dorsal-horn neurones. *Neurosci Lett* 83, 207-211 (1987)
- Eisenach JC: Preemptive hyperalgesia, not analgesia? *Anesthesiology* 92, 308-309 (2000)
- Geissner E: *Die Schmerzempfindungsskala (SES). Test und Handanweisung*. Hogrefe, Göttingen, 1996

- Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M: Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 93 (2), 409-417 (2000)
- Göbel H: Über die Schwierigkeit einer umfassenden Definition des Phänomens Schmerz. *Schmerz* 2, 89-93 (1988)
- Griffin MJ, Hughes D, Knaggs A, Donnelly MB, Boylan JF: Late-onset preemptive analgesia associated with preincisional large-dose alfentanil. *Anesth Analg* 85 (6), 1317-1321 (1997)
- Hänel F, Werner C: Remifentanyl. *Anaesthesist* 46, 897-908 (1997)
- Heinrichs W: Propofol (Disoprivan) zur Sedierungstherapie in der Intensivmedizin. In: Lawin P: *Jahrbuch der Anästhesiologie und Intensivmedizin*. 193-199, Biermann Verlag, Zülpich, 1991/1992
- Heller O: Zur Quantifizierung psychischer Anspannung. In: Tent S: *Erkennen, Wollen, Handeln*. 213-225, Hogrefe, Göttingen, 1981
- Hogan QH: No preemptive analgesia – is that so bad? *Anesthesiology* 96, 526-527 (2002)
- Hüppe M, Uhlig T, Heinze J, Vogelsang H, Schmucker P: Verfahren und methodische Ansätze zur Erfassung emotionaler Zustände in der Anästhesiologie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 35, 3-11 (2000)
- Katz J: Preop analgesia for postop pain. *Lancet* 342, 65-66 (1993)
- Katz J: Pre-emptive analgesia: evidence, current status and future directions. *Eur J Anaesthesiol* 12 (Suppl 10), 8-13 (1995)
- Katz J, Clairoux M, Redahan C, Kavanagh BP, Carroll S, Nierenberg H, Jackson M, Beattie J, Taddio A, Sandler AN: High dose alfentanil pre-empts pain after abdominal hysterectomy. *Pain* 68 (1), 109-118 (1996)
- Kissin I: Preemptive analgesia: terminology and clinical relevance. *Anesth Analg* 79, 809 (1994)
- Kissin I: Preemptive analgesia - why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* 84, 1015-1019 (1996)
- Kissin I: Preemptive Analgesia. *Anesthesiology* 93, 1138-1143 (2000)

- Koskine R, Tigerstedt I, Tammisto T: The effect of preoperative alfentanil on the need for immediate postoperative pain relief. *Acta Anaesthesiol Scand* 35, Suppl 96, o21 (1991)
- Kundra P, Gurnani A, Bhattacharya A: Preemptive epidural morphine for postoperative pain relief after lumbar laminectomy. *Anesth Analg* 85 (1), 135-138 (1997)
- Mansfield M, Meikle R, Miller C: A trial of pre-emptive analgesia. Influence of timing of preoperative alfentanil on postoperative pain and analgesic requirements. *Anaesthesia* 49 (12), 1091-1093 (1994)
- Mansfield MD, James KS, Kinsella J: Influence of dose and timing of administration of morphine on postoperative pain and analgesic requirements. *Br J Anaesth* 76, 358-361 (1996)
- McQuay HJ, Carroll D, Moore RA: Postoperative orthopaedic pain - the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. *Pain* 33,291-295 (1988)
- McQuay HJ: Pre-emptive analgesia. *Br J Anaesth* 69, 1-3 (1992)
- McQuay HJ: Pre-emptive analgesia: A Systematic Review of Clinical Studies. *Ann Med* 27(2), 249-256 (1995)
- Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB: A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 96, 725-741 (2002)
- Philip BK, Scuderi PE, Chung F, Conahan TJ, Maurer W, Angel JJ, Kallar SK, Skinner EP, Shaw DL, Jamerson BD: Comparison of remifentanil / propofol to alfentanil / propofol for laparoscopic outpatient surgery. *Anesthesiology* 83, A3 (1995)
- Philip BK, Scuderi PE, Chung F, Conahan TJ, Maurer W, Angel JJ, Kallar SK, Skinner EP, Jamerson BD: Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. The remifentanil/alfentanil outpatient TIVA group. *Anesth Analg* 84 (3), 515-521 (1997)
- Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ: Preoperative morphine pre-empts postoperative pain. *Lancet* 342, 73-75 (1993)
- Schindler E, Benson M, Junger A, Müller M, Sticher J, Hempelmann G: Aufwachverhalten bei balancierten Anästhesien mit unterschiedlichen Inhalationsanästhetika im Vergleich zu intravenösen Anästhesien (IVA): Eine retrospektive Analyse bei 20060 Patienten. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 35, 375-380 (2000)

- Scholz J, Steinfath M: Ist Remifentanil ein ideales Opioid für das anästhesiologische Management im 21. Jahrhundert? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 31, 592-607 (1996)
- Schonecke OW, Muck-Weich C, Lehmann KA: Schmerzverhalten während der postoperativen "Patientenkontrollierten Analgesie" (PCA). I. Schmerzverhalten und Schmerzerleben. *Z Med Psychol* 2, 62-71 (1993)
- Schraag S, Kenny GN, Mohland U, Georgieff M: Patient-maintained remifentanil target-controlled infusion for the transition to early postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 81, 365-368 (1998)
- Schraag S, Checketts MR, Kenny GN: Lack of rapid development of opioid tolerance during alfentanil and remifentanil infusions for postoperative pain. *Anesth Analg* 89 (3), 752-757 (1999)
- Thompson JP, Rowbotham DJ: Remifentanil - an opioid for the 21st century. *Br J Anaesth* 76(3), 341-343 (1996)
- Vinik HR, Kissin I: Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth Analg* 86, 1307-1311 (1998)
- Wall PD: The prevention of postoperative pain. *Pain* 33, 289-290 (1988)
- Warncke T, Subjaug A, Jorum E: Preinjury treatment with morphine or ketamine inhibits the development of secondary hyperalgesia in man. *Pain* 86, 293-303 (2000)
- Wilder-Smith OHG: Präemptive Analgesie. *Anaesthesist* 44 (Suppl 3), 529-534 (1995)
- Witkowski T, Azad SS, Lessin J, Marr A, Torjman M, Johnson RE, Batenhorst R, Henson L, McNeal S: Recovery following remifentanil for prolonged operations: a comparison with alfentanil. *Anesthesiology* 83, A378 (1995)
- Woolf CJ, Wall PD: Morphine-sensitive and morphine-insensitive actions of C-fibre input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 64, 221-225 (1986)
- Woolf CJ: Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 63, 139-146 (1989)
- Woolf CJ: Central mechanisms of acute pain. In: Bond MR: *Proceedings of the VIth World Congress on Pain*. 25-34, Elsevier, Amsterdam, 1991
- Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia - treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 77, 362-379 (1993)

7. Anhang

7.1 Abbildungen

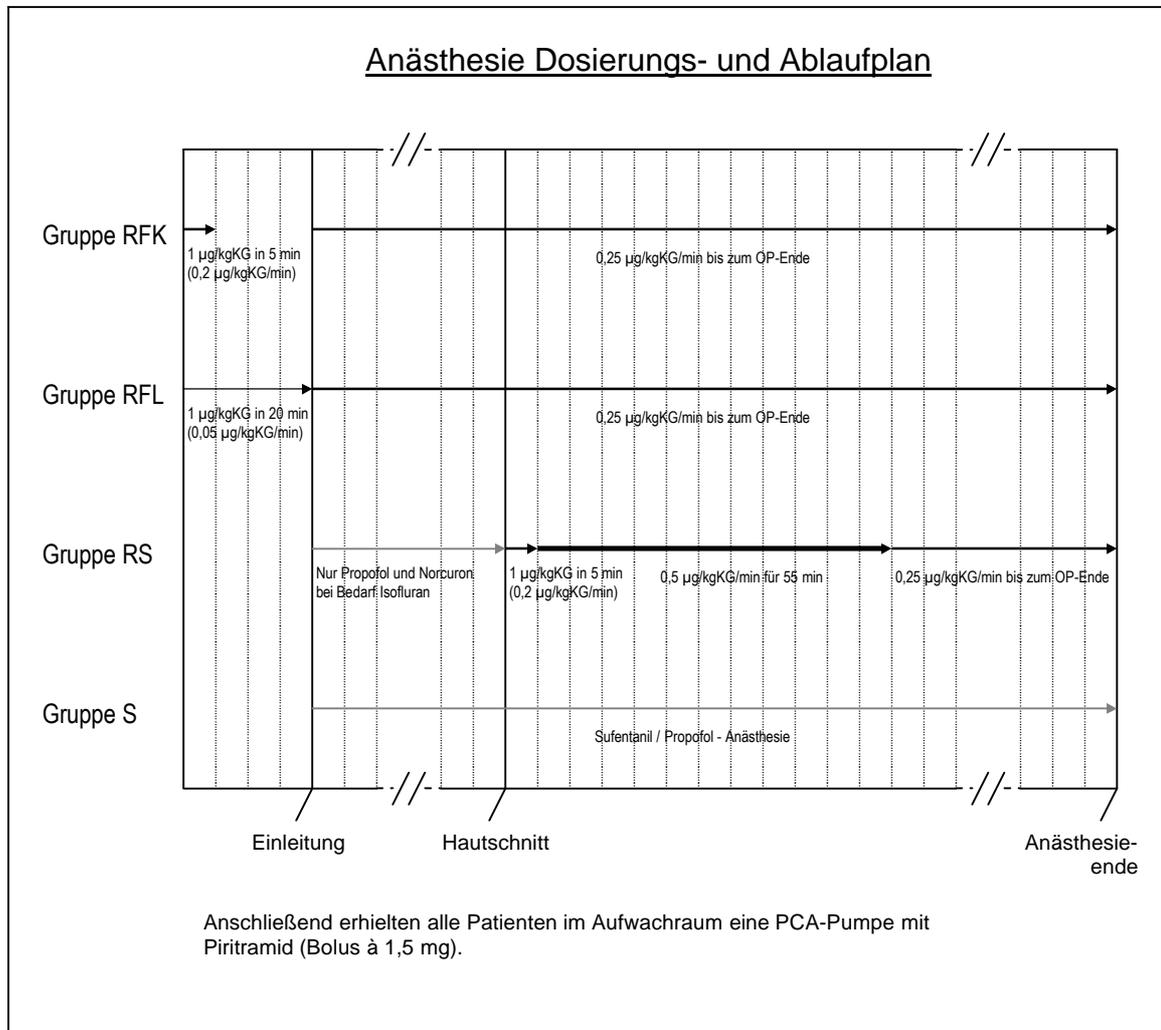


Abb. 7.1: Dosierungs- und Ablaufplan der Analgesie während der Narkose

Messzeitpunkt	Uhrzeit (und Inhalt)	Beurteilungsverfahren	somatisch
	Nachmittag des prä-Op-Tages: Gespräch des/der Anästhesisten/-in mit dem Patienten - routinemäßiges Aufklärungsgespräch, Einladung zu unserer Studie, Hinweis auf Mitarbeiter, Erklärung der Fragebögen und der PCA-Pumpe, unterschreiben der Einwilligungserklärung		
T _I	Gespräch des Versuchsleiters mit dem Patienten - Klären weiterer Fragen, Bedanken für die Teilnahme, Erläuterung der Schmerzkatgorien-Unterteilungsskala genauerer Einführung in die SES und Übergabe des ersten Fragebogenpaketes mit genauer Anleitung als Deckblatt	<ul style="list-style-type: none"> Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahren SES Personalfragebogen 	<ul style="list-style-type: none"> HF RR
T _{II}	Operationstag prä-Op im Einleitungsraum der Anästhesie: Zuordnung zur Gruppe Gruppe 1: Remifentanyl-früh-kurz Gruppe 2: Remifentanyl-früh-lang Gruppe 3: Remifentanyl-spät Gruppe 4: kein Remifentanyl	<ul style="list-style-type: none"> übliches Anästhesieprotokoll gesondertes Protokoll für Remifentanyl 	<ul style="list-style-type: none"> HF RR
T _{III}	Operationstag intra-Op	<ul style="list-style-type: none"> übliches Anästhesieprotokoll gesondertes Protokoll für Remifentanyl 	<ul style="list-style-type: none"> HF RR
T _{IV} - T _{XIV}	Operationstag post-Op 60 min post-Op bis 360 min post-Op alle 30 min Datenerhebung	<ul style="list-style-type: none"> Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahren Ramsay-Score 	<ul style="list-style-type: none"> HF RR
T _{VI, X, XIV}	120 min, 240 min und 360 min post-Op	zusätzlich: <ul style="list-style-type: none"> SES 	
T _{XV}	erster post-Op Tag ca. 24 Std. post-Op	<ul style="list-style-type: none"> Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahren SES 	<ul style="list-style-type: none"> HF RR
	Beim Abholen der Fragebögen vom Patienten Bedanken für die Teilnahme an der Studie und Frage nach Anmerkungen seitens des Patienten		

Abb. 7.2: Ablauf der Untersuchung

Dokumentationsbogen (prä- und intraoperativ)

Datum der Operation:
Name des Patienten:

Anästhesist/-in:
Operateur/-in:

Patienten-Daten

Geburtstag:
Größe:
ASA-Wert:

Alter:
Gewicht:

Gezogene Gruppenzugehörigkeit:

- | | | |
|-----------------------|-----------|------------------------|
| <input type="radio"/> | Gruppe 1: | Remifentanil-früh-kurz |
| <input type="radio"/> | Gruppe 2: | Remifentanil-früh-lang |
| <input type="radio"/> | Gruppe 3: | Remifentanil-spät |
| <input type="radio"/> | Gruppe 4: | kein Remifentanil |

OP-Verlauf

Prä-Op: Prämedikation

abends:
.....
prä-Op:.....
.....

Verbrauch sonstiger Medikamente

Datum:	Uhrzeit:	Präparat:	Menge:
Datum:	Uhrzeit:	Präparat:	Menge:
Datum:	Uhrzeit:	Präparat:	Menge:
Datum:	Uhrzeit:	Präparat:	Menge:

Intra-Op:

Allgemeines

Operation:
Op-Besonderheiten:

	Beginn	Ende	Dauer
OP			
Anästhesie			

Abb. 7.3: prä- und intraoperativer Dokumentationsbogen - Seite1

Intra-Op:

Narkotika-Verbrauch
 Propofol:
 Sonstige:

O₂-Sättigung:

 Uhrzeit: _____

Remifentanil-Gabe:
Gesamtdosis
 Bolusgabebis Uhr
 Kontinuierliche Gabe (.....µg/kgKG/min) bis Uhr
 Kontinuierliche Gabe (.....µg/kgKG/min) bis Uhr

Verbrauch sonstiger Medikamente
 Uhrzeit: Präparat: Menge:
 Uhrzeit: Präparat: Menge:

Abb. 7.4: prä- und intraoperativer Dokumentationsbogen - Seite 2

Dokumentationsbogen (postoperativ)

Datum der Operation:
Name des Patienten:
Geburtstag:

Post-Op (im AWR)

O₂-Sättigung:

Uhrzeit: _____

Verbrauch sonstiger Medikamente

Uhrzeit:	Präparat:	Menge:
Uhrzeit:	Präparat:	Menge:
Uhrzeit:	Präparat:	Menge:
Uhrzeit:	Präparat:	Menge:
Uhrzeit:	Präparat:	Menge:

Post-Op (auf Station bis 24h post-Op)

Verbrauch sonstiger Medikamente

Uhrzeit:	Präparat:	Menge:
Uhrzeit:	Präparat:	Menge:
Uhrzeit:	Präparat:	Menge:
Uhrzeit:	Präparat:	Menge:
Uhrzeit:	Präparat:	Menge:

PCA-Pumpe

Bolusanforderungen

Uhrzeit:	Menge:

Insgesamt:

Abb. 7.5: postoperativer Dokumentationsbogen

Überwachungsbogen

Messzeitpunkt	Datum	Uhrzeit	RR	HF	Speichelprobe	SKUV	Ram-say Score	Bemerkungen
T _I : Gespräch am Vortag					I			SES, Pers.
T _{II} : Anästh.-einleitung					II			
T _{III} : intra-Op					III			
T _{IV} : 60 min post-Op					IV			
T _V : 90 min post-Op								
T _{VI} : 120 min post-Op					V			SES
T _{VII} : 150 min post-Op								
T _{VIII} : 180 min post-Op					VI			
T _{IX} : 210 min post-Op								
T _X : 240 min post-Op					VII			SES
T _{XI} : 270 min post-Op								
T _{XII} : 300 min post-Op					VIII			
T _{XIII} : 330 min post-Op								
T _{XIV} : 360 min post-Op					IX			SES
T _{XV} : 24 Std. post-Op					X			SES

Lfd. Nr. : _____
 Patientenname : _____
 Geburtsdatum : _____

Code : _____
 Geschlecht : _____

Abb. 7.6: postoperativer Überwachungsbogen

Spalten- plan Nr.	Zeitraum	Uhrzeit	Menge Dipidolor in mg	Anforderungen insgesamt	nicht erfolgte Anforderungen
PCA-Pumpe eingeschaltet um:					
1	60 min bis 30 min vor T _{IV}				
2	30 min vor T _{IV} bis T _{IV}				
3	T _{IV} bis T _V				
4	T _V bis T _{VI}				
5	T _{VI} bis T _{VII}				
6	T _{VII} bis T _{VIII}				
7	T _{VIII} bis T _{IX}				
8	T _{IX} bis T _X				
9	T _X bis T _{XI}				
10	T _{XI} bis T _{XII}				
11	T _{XII} bis T _{XIII}				
12	T _{XIII} bis T _{XIV}				
13	T _{XIV} - 7 Std. post-Op				
14	7 - 8 Std. post-Op				
15	8 - 9 Std. post-Op				
16	9 - 10 Std. post-Op				
17	10 - 11 Std. post-Op				
18	11 - 12 Std. post-Op				
19	12 - 14 Std. post-Op				
20	14 - 16 Std. post-Op				
21	16 - 18 Std. post-Op				
22	18 - 20 Std. post-Op				
23	20 - 22 Std. post-Op				
24	22 - 24 Std. post-Op				

Abb. 7.7: PCA-Eingabe-Tabelle

BEARBEITUNGSHINWEISE

Die nachfolgenden Aussagen dienen der näheren Beschreibung Ihrer *Schmerzempfindung*. Bitte geben Sie bei jeder Aussage an, ob die vorgegebene Empfindung für *Ihre Schmerzen* stimmt. Sie haben bei jeder Aussage 4 Antwortmöglichkeiten:

- 4 trifft genau zu
- 3 trifft weitgehend zu
- 2 trifft ein wenig zu
- 1 trifft nicht zu.

Bitte machen Sie ein Kreuz *auf die Zahl*, die für Sie am besten zutrifft. Bitte machen Sie *in jeder Zeile* ein Kreuz und lassen Sie bei der Beantwortung keine Aussage aus.

Gemeinsam mit dem Untersuchungsleiter / der Untersuchungsleiterin wird vorher festgelegt, auf welchen Zeitraum sich die Beurteilung Ihrer Schmerzen beziehen soll.

Beziehen Sie sich bei der Beurteilung:

- ≤ auf die typischen Schmerzen in der letzten Zeit, d.h. ca. in den letzten 3 Monaten.
- ≤ auf die typischen Schmerzen in den letzten Tagen.
- ≤ auf die Schmerzen in dem Moment, in dem Sie diesen Bogen bearbeiten.

(Zutreffendes bitte ankreuzen.)

Abb. 7.8: Schmerzempfindungsskala - Seite 1

TEIL A		trifft genau zu	trifft weit- gehend zu	trifft ein wenig zu	trifft nicht zu
1.	Ich empfinde meine Schmerzen als quälend	4	3	2	1
2.	Ich empfinde meine Schmerzen als grausam	4	3	2	1
3.	Ich empfinde meine Schmerzen als erschöpfend	4	3	2	1
4.	Ich empfinde meine Schmerzen als heftig	4	3	2	1
5.	Ich empfinde meine Schmerzen als mörderisch	4	3	2	1
6.	Ich empfinde meine Schmerzen als elend	4	3	2	1
7.	Ich empfinde meine Schmerzen als schauerhaft	4	3	2	1
8.	Ich empfinde meine Schmerzen als scheußlich	4	3	2	1
9.	Ich empfinde meine Schmerzen als schwer	4	3	2	1
10.	Ich empfinde meine Schmerzen als entnervend	4	3	2	1
11.	Ich empfinde meine Schmerzen als marternd	4	3	2	1
12.	Ich empfinde meine Schmerzen als furchtbar	4	3	2	1
13.	Ich empfinde meine Schmerzen als unerträglich	4	3	2	1
14.	Ich empfinde meine Schmerzen als lähmend	4	3	2	1
TEIL B					
15.	Ich empfinde meine Schmerzen als schneidend	4	3	2	1
16.	Ich empfinde meine Schmerzen als klopfend	4	3	2	1
17.	Ich empfinde meine Schmerzen als brennend	4	3	2	1
18.	Ich empfinde meine Schmerzen als reißend	4	3	2	1
19.	Ich empfinde meine Schmerzen als pochend	4	3	2	1
20.	Ich empfinde meine Schmerzen als glühend	4	3	2	1
21.	Ich empfinde meine Schmerzen als stechend	4	3	2	1
22.	Ich empfinde meine Schmerzen als hämmernd	4	3	2	1
23.	Ich empfinde meine Schmerzen als heiß	4	3	2	1
24.	Ich empfinde meine Schmerzen als durchstoßend	4	3	2	1
<i>Bitte überprüfen Sie nochmals, ob Sie auch nichts ausgelassen haben.</i>					

Abb. 7.9: Schmerzempfindungsfragebogen - Seite 2

Personalfragebogen

Es folgen nun einige Fragen zu Ihrer Person, die wir für statistische Zwecke brauchen.

Sie können sich darauf verlassen, dass diese streng vertraulich bleiben.

Alter: ____Jahre

Kreuzen Sie im Folgenden jeweils das für Sie Zutreffende an.

Schulabschluss: kein Schulabschluss..... 0
Hauptschule.....0
Mittlere Reife..... 0
Fachabitur.....0
Abitur..... 0
Fachhochschulabschluss..... 0
Hochschulabschluss.....0

Wie häufig waren Sie schon als Patient im Krankenhaus?

0 0 0 0 0
noch nie einmal zweimal dreimal mehr als dreimal

Wie häufig sind Sie schon operiert worden?

0 0 0 0 0
noch nie einmal zweimal dreimal mehr als dreimal

Wenn Sie schon operiert wurden, um welche Operationen handelte es sich?

Wie schwer schätzen Sie die bevorstehende Operation ein?

0 0 0 0 0
sehr leicht leicht mittel eher schwer sehr schwer

Wie schmerzhaft schätzen Sie die Zeit unmittelbar nach der Operation ein?

0 0 0 0 0
sehr schwach schwach mittel stark sehr stark

Abb. 7.10: Personalfragebogen - Seite 1

Hatten Sie in letzter Zeit häufig Schmerzen?

0	0	0	0
regelmäßig	manchmal	selten	nie

Nehmen Sie Schmerzmittel ein?

0	0	0	0
regelmäßig	manchmal	selten	nie

Wenn ja, welche(s)?

Trinken Sie Alkohol?

0	0	0	0
regelmäßig	manchmal	selten	nie

Rauchen Sie?

0	0	0	0
regelmäßig	manchmal	selten	nie

Vielen Dank!

Abb. 7.11: Personalfragebogen - Seite 2

Medizinische Universität Lübeck - Klinik für Anästhesiologie

Direktor: Prof. Dr.med. P.Schmucker

Überwachungsbogen für Patienten-kontrollierte Analgesie (PCA)

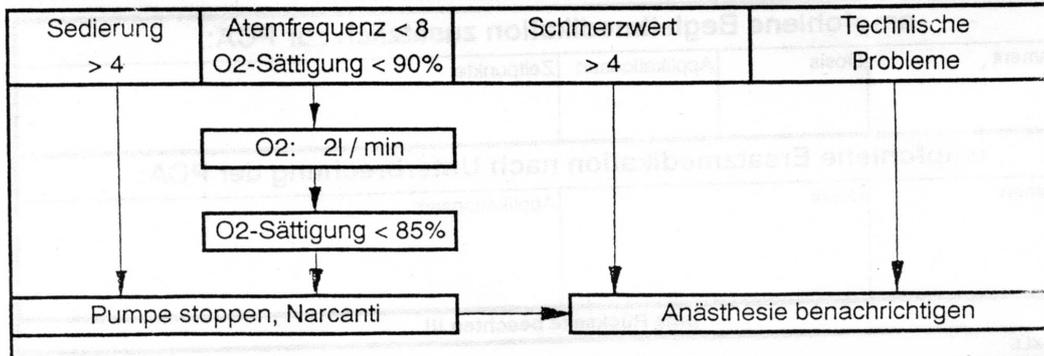
Datum: von bis Klinik: Station:

Patient:

Uhrzeit:	Schmerz	Sedation	Atemfrequenz oder O2-Sättigung	Puls	Blutdruck	Übelkeit	Namenszeichen
12 h							
13 h							
14 h							
15 h							
16 h							
17 h							
18 h							
19 h							
20 h							
21 h							
22 h							
23 h							
24 h							
01 h							
02 h							
03 h							
04 h							
05 h							
06 h							
07 h							
08 h							
09 h							
10 h							
11 h							

Achtung: Während einer PCA **niemals** zusätzlich zentralwirkende Medikamente (Opiode, Schlafmittel) verabreichen !

<p>Schmerzwert: 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 kein Schmerz stärkster Schmerz <i>Patienten-Selbsteinschätzung Schmerzskala verwenden !</i></p>	<p>Sedationswert: 1 ----> wach 2 ----> leicht müde 3 ----> schläfrig 4 ----> schläft (!) 5 ----> schläft, reagiert nicht (!!!)</p>	<p>Übelkeitwert: 0 ----> keine 1 ----> Übelkeit 2 ----> Übelkeit + Erbrechen</p>
--	--	--



PCA2.XLS

Baumeier 25.12.1993

Abb. 7.13: PCA-Überwachungsbogen - Seite 2

7.2 Tabellen

Tabelle 7.1: Verteilung der ASA (American Society of Anesthesiologists)-Werte

Gruppe	RFK (N=16)	RFL (N=19)	RS (N=16)	S (N=17)	Gesamt (N=68)	K.-W. (H)	K.-W. (p)
ASA-Wert							
1	12	15	13	15	55	0,99	0,805
2	4	4	3	2	13		

Anmerkungen: RFK=Gruppe Remifentanil-früh-kurz; RFL=Gruppe Remifentanil-früh-lang; RS=Gruppe Remifentanil-spät; S=Gruppe Sufentanil; N=Anzahl der Patienten; K.-W.=Kruskal-Wallis-Test (H=Chi-Quadrat-Wert; p=asymptotische Signifikanz)

Tabelle 7.2: Soziodemographische Daten

Gruppe	RFK (N=16)	RFL (N=19)	RS (N=16)	S (N=17)	K.-W. (H)	K.-W. (p)
	M	M	M	M		
	SD	SD	SD	SD		
Alter [Jahre]	46,44 ±11,50	43,37 ±10,10	43,88 ±9,33	43,94 ±8,21	0,84	0,840
Gewicht [kg]	84,69 ±12,93	85,21 ±17,21	83,25 ±15,05	75,53 ±16,67	5,93	0,115
Größe [cm]	176,75 ±10,08	176,58 ±10,66	173,88 ±7,81	172,88 ±10,48	1,48	0,687

Anmerkungen: RFK=Gruppe Remifentanil-früh-kurz; RFL=Gruppe Remifentanil-früh-lang; RS=Gruppe Remifentanil-spät; S=Gruppe Sufentanil; N=Anzahl der Patienten; M=arithmetisches Mittel; SD=Standardabweichung; K.-W.=Kruskal-Wallis-Test (H=Chi-Quadrat-Wert; p=asymptotische Signifikanz)

Tabelle 7.3: Daten aus dem Personalfragebogen

Gruppe	RFK (N=16)	RFL (N=19)	RS (N=16)	S (N=17)	Gesamt (N=68)	K.-W. (H)	K.-W. (p)
Schulbildung							
kein Schulabschluss	1	2	1	1	5		
Hauptschule	7	9	10	9	35		
Mittlere Reife	3	4	2	4	13		
Fachabitur	1	0	1	0	2	0,93	0,818
Abitur	1	1	0	1	3		
Fachhochschulabschluss	1	0	1	1	3		
Hochschulabschluss	1	1	1	1	4		
keine Angabe	1	2	0	0	3		

Gruppe	RFK (N=16)	RFL (N=19)	RS (N=16)	S (N=17)	Gesamt (N=68)	K.-W. (H)	K.-W. (p)
Häufigkeit bisheriger Krankenhausaufenthalte							
noch nie	2	1	0	2	5	2,84	0,417
einmal	5	4	2	0	11		
zweimal	2	2	4	3	11		
dreimal	0	4	2	3	9		
mehr als dreimal	6	7	8	9	30		
keine Angabe	1	1	0	0	2		
Häufigkeit bisheriger Operationen							
noch nie	2	3	2	2	9	0,38	0,944
einmal	6	5	5	2	18		
zweimal	1	3	4	8	16		
dreimal	0	2	2	1	5		
mehr als dreimal	6	5	3	4	18		
keine Angabe	1	1	0	0	2		
Schwere der bevorstehenden Operation							
sehr leicht	0	0	0	0	0	0,47	0,925
leicht	0	1	0	2	3		
mittel	9	11	9	9	38		
eher schwer	6	5	6	5	22		
sehr schwer	0	1	0	1	2		
keine Angabe	1	1	1	0	3		
Schmerzen in der Zeit unmittelbar präoperativ							
sehr schwach	1	0	0	0	1	1,25	0,742
schwach	0	0	1	0	1		
mittel	9	14	11	11	45		
stark	5	4	2	6	17		
sehr stark	0	0	1	0	1		
keine Angabe	1	1	1	0	3		
Häufigkeit der Schmerzen in der letzten Zeit							
regelmäßig	11	17	14	13	55	3,46	0,326
manchmal	4	1	2	3	10		
selten	0	0	0	1	1		
nie	0	0	0	0	0		
keine Angabe	1	1	0	0	2		
Häufigkeit der alltäglichen Einnahme von Schmerzmedikamenten							
regelmäßig	4	8	5	7	24	1,13	0,771
manchmal	5	2	5	5	17		
selten	4	5	4	5	18		
nie	2	3	2	0	7		
keine Angabe	1	1	0	0	2		

Gruppe	RFK (N=16)	RFL (N=19)	RS (N=16)	S (N=17)	Gesamt (N=68)	K.-W. (H)	K.-W. (p)
Alkoholkonsum							
regelmäßig	1	3	1	1	6	0,29	0,962
manchmal	7	4	7	7	25		
selten	5	9	7	6	27		
nie	2	2	1	3	8		
keine Angabe	1	1	0	0	2		
Häufigkeit von Zigarettenkonsum							
regelmäßig	5	6	9	6	26	2,63	0,452
manchmal	2	1	2	2	7		
selten	1	4	1	2	8		
nie	7	7	4	7	25		
keine Angabe	1	1	0	0	2		

Anmerkungen: RFK=Gruppe Remifentanil-früh-kurz; RFL=Gruppe Remifentanil-früh-lang; RS=Gruppe Remifentanil-spät; S=Gruppe Sufentanil; N=Anzahl der Patienten; K.-W.=Kruskal-Wallis-Test (H=Chi-Quadrat-Wert; p=asymptotische Signifikanz)

Tabelle 7.4: Ausgangslage der somatischen Merkmale

Gruppe	RFK (N=16)	RFL (N=19)	RS (N=16)	S (N=17)	K.-W. (H)	K.-W. (p)
	M	M	M	M		
	SD	SD	SD	SD		
BD systolisch [mmHg]	145,63 ±16,42	141,00 ±24,70	135,62 ±16,72	133,24 ±16,10	3,65	0,302
BD diastolisch [mmHg]	90,31 ±10,87	85,68 ±14,41	79,06 ±9,87	85,00 ±14,03	6,61	0,086
HF [min ⁻¹]	72,56 ±11,51	79,26 ±9,94	77,88 ±9,79	72,19 ±9,61	6,31	0,098

Anmerkungen: RFK=Gruppe Remifentanil-früh-kurz; RFL=Gruppe Remifentanil-früh-lang; RS=Gruppe Remifentanil-spät; S=Gruppe Sufentanil; N=Anzahl der Patienten; M=arithmetisches Mittel; SD=Standardabweichung; K.-W.=Kruskal-Wallis-Test (H=Chi-Quadrat-Wert; p=asymptotische Signifikanz); BD=Blutdruck; HF=Herzfrequenz

Tabelle 7.5: Ausgangslage des Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahrens (SKUV) und der Schmerzempfindungsskala (SES)

Gruppe	RFK (N=16) M SD	RFL (N=19) M SD	RS (N=16) M SD	S (N=17) M SD	K.-W. (H)	K.-W. (p)
SKUV	9,00 ±2,73	6,95 ±3,70	8,38 ±2,80	7,13 ±3,52	4,51	0,211
SES affektiv	1,94 ±0,57	2,24 ±0,82	2,23 ±0,82	1,92 ±0,69	2,29	0,515
SES sensorisch	1,74 ±0,49	1,98 ±0,58	1,82 ±0,58	1,75 ±0,59	1,52	0,678

Anmerkungen: RFK=Gruppe Remifentanyl-früh-kurz; RFL=Gruppe Remifentanyl-früh-lang; RS=Gruppe Remifentanyl-spät; S=Gruppe Sufentanyl; N=Anzahl der Patienten; M=arithmetisches Mittel; SD=Standardabweichung; K.-W.=Kruskal-Wallis-Test (H=Chi-Quadrat-Wert; p=asymptotische Signifikanz); SKUV=Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahren (0=keine Schmerzen bis 15=sehr starke Schmerzen); SES affektiv=Globaldimension affektive Schmerzempfindung der Schmerzempfindungsskala (Skalenwert 1-4); SES sensorisch=Globaldimension sensorische Schmerzempfindung der Schmerzempfindungsskala (Skalenwert 1-4)

Tabelle 7.6: Anästhesiedaten und Operationszeiten

Gruppe	RFK (N=16)		RFL (N=19)		RS (N=16)		S (N=17)		K.-W. (H) (p)		M.-W. RFK vs. S (Z) (p)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	(H)	(p)	(Z)	(p)
Anästhesiedauer [min]	164,31 ±34,95	148,84 ±29,81	157,25 ±41,26	121,53 ±28,40	14,02	0,003	3,59	0,000				
Propofol- Gesamtdosis [mg]	689,81 ±260,67	776,22 ±427,28	963,75 ±513,06	598,18 ±525,32	7,46	0,059						
Remifentani- Gesamtdosis [µg]	35,30 ±8,64	31,55 ±7,56	36,75 ±11,66		2,08	0,353						
Operationsdauer [min]	95,63 ±29,46	82,00 ±27,22	107,31 ±42,02	80,35 ±28,44	4,30	0,231						

Anmerkungen: RFK=Gruppe Remifentani-früh-kurz; RFL=Gruppe Remifentani-früh-lang; RS=Gruppe Remifentani-spät; S=Gruppe Sufentani; N=Anzahl der Patienten; M=arithmetisches Mittel; SD=Standardabweichung; K.-W.=Kruskal-Wallis-Test (H=Chi-Quadrat-Wert; p=asymptotische Signifikanz); M.-W.=Mann-Whitney U-Test (Z=Z-Wert; p=asymptotische Signifikanz)

Tabelle 7.7: Kumulativer Piritramidverbrauch in mg über 2, 4, 6 und 24 Std. postoperativ

Gruppe	RFK (N=16)			RFL (N=19)			RS (N=16)			S (N=17)			Kruskal-Wallis		Mann-Whitney		RS vs. S					
	M	SD	(p)	M	SD	(p)	M	SD	(p)	M	SD	(p)	(H)	(p)	(Z)	(p)	(Z)	(p)				
Zeitraum	Piritramidmenge [mg]																					
2 Std. post-Op.	11,25 ±6,14	9,53 ±5,96	10,58 ±6,53	14,90 ±8,36	18,76 ±9,65	20,88 ±14,24	49,92 ±28,72	29,06 ±16,46	11,35 ±7,23	8,78 ±7,08	16,38 ±11,85	10,58 ±4,48	4,92 ±4,48	10,28	0,016	2,94	0,003	2,38	0,017	2,43	0,015	
4 Std. post-Op.	15,75 ±8,34	14,90 ±8,36	16,38 ±11,85	18,76 ±9,65	20,88 ±14,24	49,92 ±28,72	29,06 ±16,46	11,35 ±7,23	8,78 ±7,08	16,38 ±11,85	10,58 ±4,48	4,92 ±4,48	6,40	0,094	5,18	0,159	5,03	0,170				
6 Std. post-Op.	18,67 ±9,65	18,76 ±9,65	20,88 ±14,24	49,92 ±28,72	29,06 ±16,46	11,35 ±7,23	8,78 ±7,08	16,38 ±11,85	10,58 ±4,48	4,92 ±4,48	10,28	0,016	2,94	0,003	2,38	0,017	2,43	0,015				
24 Std. post-Op.	33,84 ±21,19	32,22 ±17,20	49,92 ±28,72	29,06 ±16,46	11,35 ±7,23	8,78 ±7,08	16,38 ±11,85	10,58 ±4,48	4,92 ±4,48	10,28	0,016	2,94	0,003	2,38	0,017	2,43	0,015					

Anmerkungen: RFK=Gruppe Remifentanil-früh-kurz; RFL=Gruppe Remifentanil-früh-lang; RS=Gruppe Remifentanil-spät; S=Gruppe Sufentanil; N=Anzahl der Patienten; M=arithmetisches Mittel; SD=Standardabweichung; K.-W.=Kruskal-Wallis-Test (H=Chi-Quadrat-Wert; p=asymptotische Signifikanz); M.-W.=Mann-Whitney U-Test (Z=Z-Wert; p=asymptotische Signifikanz)

Tabelle 7.8: 2-stündlicher Piritramidverbrauch in mg über 24 Std. postoperativ

Gruppe	RFK (N=16)			RFL (N=19)			RS (N=16)			S (N=17)			Kruskal-Wallis		Mann-Whitney										
	M	SD	(p)	M	SD	(p)	M	SD	(p)	M	SD	(p)	(H)	(p)	RFK vs. S (Z)	RFK vs. S (p)	RFL vs. S (Z)	RFL vs. S (p)	RS vs. S (Z)	RS vs. S (p)	RFK vs. RS (Z)	RFK vs. RS (p)	RFL vs. RS (Z)	RFL vs. RS (p)	
Zeitraum post-Op.																									
Piritramidmenge [mg]																									
0-2 Std. post-Op.	11,25 ±6,14	9,53 ±5,96	10,58 ±6,53	4,92 ±4,48	10,28	0,016	2,94	0,003	2,38	0,017	2,43	0,015	2,22	0,026	2,93	0,003	2,90	0,004							
2-4 Std. post-Op.	4,63 ±3,75	9,53 ±5,64	5,80 ±6,26	3,86 ±3,21	0,53	0,911																			
4-6 Std. post-Op.	2,92 ±3,14	3,86 ±3,13	4,82 ±3,44	2,57 ±1,50	4,10	0,251																			
6-8 Std. post-Op.	2,10 ±2,03	3,21 ±3,18	3,81 ±2,18	3,00 ±2,36	4,53	0,210																			
8-10 Std. post-Op.	1,77 ±1,35	1,64 ±1,45	4,62 ±3,94	2,04 ±1,83	7,60	0,055																			
10-12 Std. post-Op.	1,60 ±2,08	1,64 ±1,55	3,58 ±3,80	2,64 ±2,32	5,00	0,172																			
12-14 Std. post-Op.	1,73 ±2,03	1,13 ±1,02	3,00 ±2,02	2,14 ±2,33	7,06	0,070																			
14-16 Std. post-Op.	1,13 ±1,85	1,22 ±1,37	4,07 ±2,85	1,75 ±1,37	13,09	0,004																			
16-18 Std. post-Op.	2,30 ±3,25	2,34 ±3,10	4,22 ±3,14	1,80 ±1,79	5,66	0,130																			
18-20 Std. post-Op.	1,65 ±2,24	2,06 ±2,32	3,25 ±3,19	1,49 ±1,32	3,04	0,386																			
20-22 Std. post-Op.	2,03 ±2,09	1,60 ±2,16	2,98 ±2,68	1,78 ±2,22	3,34	0,342																			
22-24 Std. post-Op.	1,87 ±2,63	1,10 ±1,33	4,50 ±5,61	1,07 ±1,49	5,43	0,143																			

Anmerkungen: RFK=Gruppe Remifentanyl-früh-kurz; RFL=Gruppe Remifentanyl-früh-lang; RS=Gruppe Remifentanyl-spät; S=Gruppe Sufentanil; N=Anzahl der Patienten; M=arithmetisches Mittel; SD=Standardabweichung; K.-W.=Kruskal-Wallis-Test (H=Chi-Quadrat-Wert; p=asymptotische Signifikanz); M.-W.=Mann-Whitney U-Test (Z=Z-Wert; p=asymptotische Signifikanz)

Tabelle 7.9: Werte der Schmerzcategories-Unterteilungsskala im Zeitraum 1 bis 24 Std. postoperativ (0=keine Schmerzen, 15=sehr starke Schmerzen)

Gruppe	RFK (N=16)		RFL (N=19)		RS (N=16)		S (N=17)		Kruskal-Wallis		Mann-Whitney	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	(H)	(p)	RFK vs. RS (Z)	RFK vs. S (p)
Zeitpunkt	SKUV											
1 Std. post-Op..	11,13 ±2,53	8,84 ±3,86	9,19 ±1,47	8,47 ±2,60	7,62	0,054	2,13	0,033	2,55	0,011		
1,5 Std. post-Op..	8,87 ±2,80	8,05 ±3,37	7,81 ±1,56	7,65 ±2,62	2,69	0,442						
2 Std. post-Op..	7,50 ±1,59	6,89 ±3,07	7,50 ±2,19	6,82 ±1,88	1,64	0,650						
2,5 Std. post-Op..	6,25 ±2,29	5,63 ±2,29	6,44 ±1,79	6,35 ±1,90	1,20	0,753						
3 Std. post-Op..	5,31 ±1,96	5,26 ±2,23	5,88 ±1,86	6,24 ±2,46	1,79	0,617						
3,5 Std. post-Op..	5,00 ±2,56	5,68 ±2,54	6,38 ±2,03	5,82 ±2,04	3,18	0,364						
4 Std. post-Op..	4,63 ±2,16	4,95 ±2,66	6,12 ±1,96	6,00 ±1,94	5,35	0,148						
4,5 Std. post-Op..	4,44 ±2,00	4,74 ±2,40	5,94 ±2,05	5,59 ±1,80	4,54	0,209						
5 Std. post-Op..	4,25 ±1,98	4,95 ±2,17	6,12 ±2,19	5,47 ±1,62	6,45	0,092						
5,5 Std. post-Op..	4,31 ±2,21	4,83 ±2,36	5,81 ±1,72	5,18 ±1,55	4,37	0,224						
6 Std. post-Op..	3,88 ±2,13	4,72 ±2,05	5,81 ±1,76	4,88 ±1,69	7,13	0,068						
24 Std. post-Op..	3,63 ±3,07	3,11 ±1,97	5,00 ±2,70	4,24 ±2,93	4,63	0,201						

Anmerkungen: RFK=Gruppe Remifentanyl-früh-kurz; RFL=Gruppe Remifentanyl-früh-lang; RS=Gruppe Remifentanyl-spät; S=Gruppe Sufentanyl; N=Anzahl der Patienten; M=arithmetisches Mittel; SD=Standardabweichung; K-W.=Kruskal-Wallis-Test (H=Chi-Quadrat-Wert; p=asymptotische Signifikanz); M.-W.=Mann-Whitney U-Test (Z=Z-Wert; p=asymptotische Signifikanz)

Tabelle 7.10: Werte der Schmerzempfindungsskala (SES) postoperativ

Gruppe	RFK (N=16)			RFL (N=19)			RS (N=16)			S (N=17)			Kruskal-Wallis		Mann-Whitney					
	M	SD	(p)	M	SD	(p)	M	SD	(p)	M	SD	(p)	(H)	(p)	RFK vs. RFL	RFK vs. RS	RFK vs. S	RFL vs. S	RS vs. S	
Zeitpunkt	Globaldimension affektive Schmerzempfindung																			
2 Std. post-Op..	1,52 ±0,44	1,52 ±0,36	0,167	1,64 ±0,78	1,64 ±0,45	0,167	1,31 ±0,45	1,31 ±0,45	0,167	5,07	0,167									
4 Std. post-Op..	1,21 ±0,27	1,45 ±0,36	0,003	1,62 ±0,63	1,17 ±0,33	0,003	1,17 ±0,33	1,17 ±0,33	0,003	14,26	0,003				2,18	2,50	2,15	2,74	2,97	0,003
6 Std. post-Op..	1,18 ±0,24	1,43 ±0,40	0,002	1,52 ±0,46	1,12 ±0,13	0,002	1,12 ±0,13	1,12 ±0,13	0,002	15,39	0,002				2,47	2,46	2,15	2,94	3,09	0,002
24 Std. post-Op..	1,31 ±0,40	1,32 ±0,38	0,064	1,58 ±0,66	1,21 ±0,47	0,064	1,21 ±0,47	1,21 ±0,47	0,064	7,26	0,064									
	Globaldimension sensorische Schmerzempfindung																			
2 Std. post-Op..	1,55 ±0,40	1,65 ±0,66	0,474	1,52 ±0,74	1,42 ±0,48	0,474	1,42 ±0,48	1,42 ±0,48	0,474	2,51	0,474									
4 Std. post-Op..	1,31 ±0,28	1,63 ±0,60	0,069	1,56 ±0,74	1,25 ±0,33	0,069	1,25 ±0,33	1,25 ±0,33	0,069	7,09	0,069									
6 Std. post-Op..	1,36 ±0,30	1,59 ±0,50	0,011	1,51 ±0,74	1,14 ±0,14	0,011	1,14 ±0,14	1,14 ±0,14	0,011	11,08	0,011						2,15	3,30	1,96	0,050
24 Std. post-Op..	1,40 ±0,44	1,48 ±0,45	0,255	1,44 ±0,77	1,25 ±0,41	0,255	1,25 ±0,41	1,25 ±0,41	0,255	4,06	0,255									

Anmerkungen: RFK=Gruppe Remifentanyl-früh-kurz; RFL=Gruppe Remifentanyl-früh-lang; RS=Gruppe Remifentanyl-spät; S=Gruppe Sufentanil; N=Anzahl der Patienten; M=arithmetisches Mittel; SD=Standardabweichung; K.-W.=Kruskal-Wallis-Test (H=Chi-Quadrat-Wert; p=asymptotische Signifikanz); M.-W.=Mann-Whitney U-Test (Z=Z-Wert; p=asymptotische Signifikanz)

Tabelle 7.11: systolische Blutdruckwerte postoperativ

Gruppe	RFK (N=16)			RFL (N=19)			RS (N=16)			S (N=17)			Kruskal-Wallis		Mann-Whitney	
	M	SD		M	SD		M	SD		M	SD		(H)	(p)	(Z)	(p)
Zeitpunkt	BD systolisch [mmHg]															
1 Std. post-Op..	141,06 ±19,94	140,16 ±17,47	131,06 ±19,72	131,06 ±19,72	128,47 ±11,93	128,47 ±11,93	4,82	0,186								
1,5 Std. post-Op..	137,00 ±17,61	137,05 ±19,47	131,25 ±17,46	131,25 ±17,46	125,71 ±14,09	125,71 ±14,09	4,73	0,193								
2 Std. post-Op..	134,31 ±16,70	136,84 ±22,86	129,06 ±22,23	129,06 ±22,23	119,41 ±13,45	119,41 ±13,45	7,54	0,056								
2,5 Std. post-Op..	138,13 ±25,09	137,63 ±22,01	125,63 ±18,61	125,63 ±18,61	120,00 ±10,00	120,00 ±10,00	9,54	0,023					2,38	0,017	2,93	0,003
3 Std. post-Op..	136,88 ±16,21	136,32 ±18,62	126,88 ±19,57	126,88 ±19,57	117,65 ±10,33	117,65 ±10,33	14,05	0,003					3,36	0,001	3,22	0,001
3,5 Std. post-Op..	133,06 ±19,55	131,84 ±16,77	123,75 ±17,84	123,75 ±17,84	120,59 ±10,88	120,59 ±10,88	6,92	0,075								
4 Std. post-Op..	130,56 ±17,31	134,21 ±16,44	122,50 ±18,07	122,50 ±18,07	120,00 ±8,66	120,00 ±8,66	8,35	0,039								
4,5 Std. post-Op..	134,38 ±19,65	133,16 ±14,93	122,50 ±19,15	122,50 ±19,15	123,82 ±10,54	123,82 ±10,54	5,39	0,146								
5 Std. post-Op..	130,63 ±19,48	133,95 ±17,37	126,25 ±21,25	126,25 ±21,25	125,29 ±13,28	125,29 ±13,28	2,74	0,433								
5,5 Std. post-Op..	130,00 ±18,97	131,11 ±19,67	121,25 ±17,84	121,25 ±17,84	124,12 ±10,64	124,12 ±10,64	2,76	0,430								
6 Std. post-Op..	131,81 ±19,34	135,56 ±17,23	121,25 ±16,68	121,25 ±16,68	122,35 ±10,33	122,35 ±10,33	7,54	0,057								
24 Std. post-Op..	128,75 ±14,55	133,61 ±18,77	129,37 ±25,42	129,37 ±25,42	120,59 ±15,19	120,59 ±15,19	5,62	0,132								

Anmerkungen: RFK=Gruppe Remifentanyl-früh-kurz; RFL=Gruppe Remifentanyl-früh-lang; RS=Gruppe Remifentanyl-spät; S=Gruppe Sufentanyl; N=Anzahl der Patienten; M=arithmetisches Mittel; SD=Standardabweichung; BD=Blutdruck; K.-W.=Kruskal-Wallis-Test (H=Chi-Quadrat-Wert; p=asymptotische Signifikanz); M.-W.= Mann-Whitney U-Test (Z=Z-Wert; p=asymptotische Signifikanz)

Tabelle 7.12: diastolische Blutdruckwerte postoperativ

Gruppe	RFK (N=16)			RFL (N=19)			RS (N=16)			S (N=17)			Kruskal-Wallis		Mann-Whitney		RFL vs. RS (Z) (p)		
	M	SD		M	SD		M	SD		M	SD		(H)	(p)	(Z)	(p)			
Zeitpunkt	BD diastolisch [mmHg]																		
1 Std. post-Op..	85,81 ±14,27			84,63 ±12,03			78,25 ±11,70			76,12 ±11,42			6,11	0,106					
1,5 Std. post-Op..	82,31 ±11,31			87,32 ±11,52			80,69 ±10,11			80,71 ±12,64			3,68	0,298					
2 Std. post-Op..	81,88 ±9,11			85,79 ±12,16			82,25 ±10,50			76,76 ±9,83			5,00	0,172					
2,5 Std. post-Op..	82,50 ±9,31			85,26 ±14,29			80,94 ±8,21			76,47 ±8,62			3,67	0,300					
3 Std. post-Op..	83,13 ±7,93			86,05 ±12,09			79,69 ±11,03			75,59 ±7,48			8,88	0,031	2,54	0,011	2,84	0,005	
3,5 Std. post-Op..	79,06 ±7,79			82,11 ±10,97			76,87 ±10,14			77,06 ±5,88			3,24	0,356					
4 Std. post-Op..	80,00 ±7,30			82,37 ±10,32			78,44 ±8,89			77,06 ±6,86			3,62	0,305					
4,5 Std. post-Op..	82,50 ±9,31			84,74 ±6,97			76,25 ±8,85			77,06 ±6,86			11,57	0,009					
5 Std. post-Op..	81,56 ±11,79			81,67 ±8,57			79,38 ±9,29			77,65 ±7,52			1,32	0,726					
5,5 Std. post-Op..	81,88 ±9,81			81,11 ±10,23			77,50 ±11,83			78,82 ±8,57			1,28	0,733					
6 Std. post-Op..	82,81 ±9,66			83,89 ±9,79			76,87 ±11,38			77,06 ±5,88			5,73	0,126					
24 Std. post-Op..	80,00 ±9,66			81,11 ±8,32			76,88 ±10,78			74,71 ±7,17			5,44	0,142					

Anmerkungen: RFK=Gruppe Remifentaniil-früh-kurz; RFL=Gruppe Remifentaniil-früh-lang; RS=Gruppe Remifentaniil-spät; S=Gruppe Sufentaniil; N=Anzahl der Patienten; M=arithmetisches Mittel; SD=Standardabweichung; BD=Blutdruck; K.-W.=Kruskal-Wallis-Test (H=Chi-Quadrat-Wert; p=asymptotische Signifikanz); M.-W.= Mann-Whitney U-Test (Z=Z-Wert; p=asymptotische Signifikanz)

Tabelle 7.13: Werte der Herzfrequenz postoperativ

Gruppe	RFK (N=16)		RFL (N=19)		RS (N=16)		S (N=17)		Kruskal-Wallis (H)	Kruskal-Wallis (p)
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD		
Zeitpunkt	Herzfrequenz [min ⁻¹]									
1 Std. post-Op..	65,31 ±9,40	76,58 ±12,62	71,13 ±10,92	72,18 ±16,02	71,13 ±10,92	72,18 ±16,02	70,59 ±11,56	71,76 ±11,44	7,60	0,055
1,5 Std. post-Op..	68,69 ±10,14	74,37 ±9,95	73,06 ±9,11	70,59 ±11,56	73,06 ±9,11	70,59 ±11,56	71,76 ±11,44	71,76 ±11,44	2,49	0,477
2 Std. post-Op..	70,94 ±11,30	76,16 ±9,78	72,94 ±9,93	71,76 ±11,44	72,94 ±9,93	71,76 ±11,44	72,71 ±11,33	72,71 ±11,33	2,58	0,461
2,5 Std. post-Op..	71,63 ±11,08	74,95 ±11,67	72,62 ±8,69	72,71 ±11,33	72,62 ±8,69	72,71 ±11,33	72,71 ±11,33	72,71 ±11,33	1,26	0,740
3 Std. post-Op..	74,37 ±12,16	74,95 ±10,65	75,25 ±10,01	72,71 ±11,68	74,95 ±10,65	75,25 ±10,01	72,71 ±11,68	72,71 ±11,68	0,29	0,962
3,5 Std. post-Op..	71,38 ±9,84	76,32 ±12,30	74,50 ±8,63	72,71 ±11,42	76,32 ±12,30	74,50 ±8,63	72,71 ±11,42	72,71 ±11,42	1,75	0,626
4 Std. post-Op..	72,50 ±8,99	77,47 ±14,19	75,00 ±11,64	74,12 ±10,50	77,47 ±14,19	75,00 ±11,64	74,12 ±10,50	74,12 ±10,50	0,66	0,882
4,5 Std. post-Op..	72,69 ±9,67	76,00 ±11,70	75,25 ±11,97	72,94 ±8,78	76,00 ±11,70	75,25 ±11,97	72,94 ±8,78	72,94 ±8,78	0,67	0,881
5 Std. post-Op..	72,25 ±8,58	76,56 ±11,52	77,50 ±14,52	75,06 ±10,73	76,56 ±11,52	77,50 ±14,52	75,06 ±10,73	75,06 ±10,73	1,19	0,754
5,5 Std. post-Op..	73,25 ±11,29	75,44 ±9,79	75,25 ±15,47	74,59 ±9,05	75,44 ±9,79	75,25 ±15,47	74,59 ±9,05	74,59 ±9,05	0,80	0,851
6 Std. post-Op..	75,00 ±13,66	77,11 ±11,21	74,50 ±15,99	73,18 ±7,72	77,11 ±11,21	74,50 ±15,99	73,18 ±7,72	73,18 ±7,72	1,19	0,755
24 Std. post-Op..	78,25 ±14,08	77,78 ±11,90	74,75 ±11,75	77,82 ±10,60	77,78 ±11,90	74,75 ±11,75	77,82 ±10,60	77,82 ±10,60	0,58	0,901

Anmerkungen: RFK=Gruppe Remifentanyl-früh-kurz; RFL=Gruppe Remifentanyl-früh-lang; RS=Gruppe Remifentanyl-spät; S=Gruppe Sufentanil; N=Anzahl der Patienten; M=arithmetisches Mittel; SD=Standardabweichung; K.-W.=Kruskal-Wallis-Test (H=Chi-Quadrat-Wert; p=asymptotische Signifikanz)

Tabelle 7.14: Werte des Ramsay-Scores 1 bis 6 Std. postoperativ

Gruppe	RFK (N=16)			RFL (N=19)			RS (N=16)			S (N=17)			Kruskal-Wallis		Mann-Whitney			
	M	SD		M	SD		M	SD		M	SD		(H)	(p)	RFK vs. S (Z)	(p)	RFL vs. S (Z)	(p)
Zeitpunkt	Ramsay-Score																	
1 Std. post-Op..	2,00 ±0,38		2,37 ±0,68	2,44 ±0,73	2,71 ±0,85		2,07 ±0,26	2,19 ±0,54	2,31 ±0,60	2,25 ±0,58	2,41 ±0,51	2,24 ±0,44	7,96	0,047	2,68	0,007		
1,5 Std. post-Op..	2,13 ±0,35		2,21 ±0,54	2,19 ±0,54	2,47 ±0,62		2,20 ±0,41	2,13 ±0,34	2,35 ±0,61	2,25 ±0,58	2,41 ±0,51	2,24 ±0,44	5,27	0,153				
2 Std. post-Op..	2,00 ±0,00		2,32 ±0,48	2,13 ±0,34	2,18 ±0,39		2,20 ±0,26	2,19 ±0,54	2,35 ±0,61	2,25 ±0,58	2,41 ±0,51	2,24 ±0,44	6,23	0,101				
2,5 Std. post-Op..	2,07 ±0,26		2,32 ±0,48	2,19 ±0,54	2,00 ±0,00		2,20 ±0,26	2,19 ±0,54	2,35 ±0,61	2,25 ±0,58	2,41 ±0,51	2,24 ±0,44	8,21	0,042			2,50	0,012
3 Std. post-Op..	2,20 ±0,41		2,21 ±0,42	2,31 ±0,60	2,35 ±0,61		2,20 ±0,41	2,19 ±0,54	2,35 ±0,61	2,25 ±0,58	2,41 ±0,51	2,24 ±0,44	0,65	0,885				
3,5 Std. post-Op..	2,20 ±0,41		2,26 ±0,45	2,19 ±0,54	2,41 ±0,51		2,20 ±0,41	2,19 ±0,54	2,35 ±0,61	2,25 ±0,58	2,41 ±0,51	2,24 ±0,44	3,37	0,337				
4 Std. post-Op..	2,07 ±0,26		2,11 ±0,32	2,19 ±0,54	2,24 ±0,44		2,07 ±0,26	2,19 ±0,54	2,35 ±0,61	2,25 ±0,58	2,41 ±0,51	2,24 ±0,44	2,11	0,549				
4,5 Std. post-Op..	2,13 ±0,35		2,05 ±0,23	2,25 ±0,58	2,41 ±0,51		2,13 ±0,35	2,19 ±0,54	2,35 ±0,61	2,25 ±0,58	2,41 ±0,51	2,24 ±0,44	7,56	0,056				
5 Std. post-Op..	2,20 ±0,41		2,16 ±0,37	2,19 ±0,40	2,35 ±0,49		2,20 ±0,41	2,19 ±0,54	2,35 ±0,61	2,25 ±0,58	2,41 ±0,51	2,24 ±0,44	2,24	0,524				
5,5 Std. post-Op..	2,27 ±0,46		2,17 ±0,38	2,06 ±0,25	2,12 ±0,33		2,27 ±0,46	2,19 ±0,54	2,35 ±0,61	2,25 ±0,58	2,41 ±0,51	2,24 ±0,44	2,68	0,444				
6 Std. post-Op..	2,20 ±0,41		2,11 ±0,32	2,06 ±0,25	2,00 ±0,00		2,20 ±0,41	2,19 ±0,54	2,35 ±0,61	2,25 ±0,58	2,41 ±0,51	2,24 ±0,44	4,04	0,257				

Anmerkungen: RFK=Gruppe Remifentanyl-früh-kurz; RFL=Gruppe Remifentanyl-früh-lang; RS=Gruppe Remifentanyl-spät; S=Gruppe Sufentanyl; N=Anzahl der Patienten; M=arithmetisches Mittel; SD=Standardabweichung; K-W.=Kruskal-Wallis-Test (H=Chi-Quadrat-Wert; p=asymptotische Signifikanz); M.-W.= Mann-Whitney U-Test (Z=Z-Wert; p=asymptotische Signifikanz)

Tabelle 7.15: Ergebnisse der Trendanalyse mittels orthogonaler Polynome - Teil 1

Gruppe	RFK (N=16)			RFL (N=19)			RS (N=16)			S (N=17)			Kruskal-Wallis		Mann-Whitney						
	M	SD		M	SD		M	SD		M	SD		(H)	(p)	RFK vs. RFL (Z)	(p)	RFK vs. RS (Z)	(p)	RFK vs. S (Z)	(p)	
Kumulativer Piritramidverbrauch																					
Niveau	15,18	±7,77	14,40	±7,63	15,95	±10,69	8,35	±6,16				7,26	0,064								
Linearer Trend	3,77	±2,89	4,62	±3,97	5,15	±4,38	3,21	±1,82				0,83	0,843								
Quadratischer Trend	-0,28	±0,63	-0,25	±0,75	-0,22	±0,86	-0,21	±0,57				0,35	0,951								
2-stündlicher Piritramidverbrauch																					
Niveau	30,55	±17,92	37,13	±26,90	54,26	±36,07	24,22	±13,71				6,33	0,097								
Linearer Trend	-2,38	±1,32	-2,39	±1,87	-1,32	±2,12	-1,33	±1,15				5,20	0,158								
Quadratischer Trend	0,51	±0,39	0,40	±0,24	0,26	±0,45	0,10	±0,26				11,12	0,011			2,71	0,007	2,71	0,007		
Schmerzkategorien-Unterteilungsverfahren																					
Niveau	5,96	±1,80	5,88	±2,16	6,64	±1,59	6,22	±1,61				1,58	0,665								
Linearer Trend	-0,62	±0,26	-0,39	±0,32	-0,27	±0,16	-0,31	±0,26				15,50	0,001		2,07	0,038	3,89	0,000	2,87	0,004	
Quadratischer Trend	0,10	±0,07	0,07	±0,09	0,05	±0,04	0,03	±0,06				8,20	0,042					2,83	0,005		

Anmerkungen: RFK=Gruppe Remifentanyl-früh-kurz; RFL=Gruppe Remifentanyl-früh-lang; RS=Gruppe Remifentanyl-spät; S=Gruppe Sufentanil; N=Anzahl der Patienten; M=arithmetisches Mittel; SD=Standardabweichung; K.-W.=Kruskal-Wallis-Test (H=Chi-Quadrat-Wert; p=asymptotische Signifikanz); M.-W.=Mann-Whitney U-Test (Z=Z-Wert; p=asymptotische Signifikanz)

Tabelle 7.16: Ergebnisse der Trendanalyse mittels orthogonaler Polynome - Teil 2

Gruppe	RFK (N=16)			RFL (N=19)			RS (N=16)			S (N=17)			Kruskal-Wallis		RFK vs. RS		RFK vs. S		RFL vs. S		RS vs. S		
	M	SD	(p)	M	SD	(p)	M	SD	(p)	M	SD	(p)	(H)	(Z)	(p)	(Z)	(p)	(Z)	(p)	(Z)	(p)	(Z)	(p)
Globaldimension affektive Schmerzempfindung der SES																							
Niveau	1,32 ±0,30	1,46 ±0,31	1,69 ±0,77	1,19 ±0,29	11,79	0,008																	
Linearer Trend	-0,17 ±0,15	-0,09 ±0,13	0,02 ±0,19	-0,09 ±0,18	11,83	0,008	3,16	0,002	2,03	0,042	3,02	0,002											
Quadratischer Trend	0,04 ±0,08	-0,01 ±0,09	-0,04 ±0,12	0,01 ±0,03	6,37	0,095																	
Globaldimension sensorische Schmerzempfindung der SES																							
Niveau	1,42 ±0,30	1,60 ±0,55	1,53 ±0,72	1,26 ±0,28	4,84	0,184																	
Linearer Trend	-0,10 ±0,17	-0,05 ±0,15	-0,01 ±0,16	-0,14 ±0,20	5,33	0,149																	
Quadratischer Trend	0,04 ±0,06	-0,01 ±0,11	-0,16 ±0,06	0,01 ±0,08	4,27	0,234																	
Ramsay-Score																							
Niveau	2,13 ±0,21	2,21 ±0,27	2,20 ±0,33	2,29 ±0,30	2,50	0,475																	
Linearer Trend	0,02 ±0,04	-0,03 ±0,06	-0,02 ±0,04	-0,03 ±0,06	7,39	0,060																	
Quadratischer Trend	0,00 ±0,02	0,00 ±0,02	0,00 ±0,02	0,00 ±0,01	1,93	0,588																	

Anmerkungen: RFK=Gruppe Remifentanyl-früh-kurz; RFL=Gruppe Remifentanyl-früh-lang; RS=Gruppe Remifentanyl-spät; S=Gruppe Sufentanil; N=Anzahl der Patienten; M=arithmetisches Mittel; SD=Standardabweichung; SES=Schmerzempfindungsskala; K.-W.=Kruskal-Wallis-Test (H=Chi-Quadrat-Wert; p=asymptotische Signifikanz); M.-W.=Mann-Whitney U-Test (Z=Z-Wert; p=asymptotische Signifikanz)

Tabelle 7.17: Ergebnisse der Trendanalyse mittels orthogonaler Polynome - Teil 3

Gruppe	RFK (N=16)			RFL (N=19)			RS (N=16)			S (N=17)			Kruskal-Wallis (H) (p)		Mann-Whitney RFK vs. S (Z) (p)		Mann-Whitney RFL vs. S (Z) (p)	
	M	SD		M	SD		M	SD		M	SD							
Systolischer Blutdruck																		
Niveau	134,35 ±16,53	135,47 ±14,79	125,68 ±16,84	122,49 ±8,40									8,36	0,039	2,16	0,031	2,81	0,005
Linearer Trend	-0,90 ±1,51	-0,65 ±1,63	-0,98 ±1,30	-0,08 ±1,32									3,80	0,284				
Quadratischer Trend	0,07 ±0,33	0,16 ±0,32	0,09 ±0,31	0,24 ±0,30									1,91	0,592				
Diastolischer Blutdruck																		
Niveau	82,13 ±7,77	84,25 ±9,00	78,83 ±7,98	77,30 ±5,72									4,83	0,185				
Linearer Trend	-0,19 ±1,18	-0,32 ±1,04	-0,35 ±1,12	0,02 ±1,06									1,58	0,664				
Quadratischer Trend	0,12 ±0,23	0,00 ±0,33	-0,02 ±0,24	0,04 ±0,23									2,98	0,394				
Herzfrequenz																		
Niveau	71,64 ±9,50	76,06 ±10,06	74,27 ±10,27	72,96 ±9,53									1,61	0,657				
Linearer Trend	0,64 ±0,72	0,14 ±0,93	0,40 ±1,16	0,30 ±0,97									2,56	0,464				
Quadratischer Trend	-0,10 ±0,24	0,02 ±0,22	-0,07 ±0,26	-0,02 ±0,18									4,79	0,188				

Anmerkungen: RFK=Gruppe Remifentanil-früh-kurz; RFL=Gruppe Remifentanil-früh-lang; RS=Gruppe Remifentanil-spät; S=Gruppe Sufentanil; N=Anzahl der Patienten; M=arithmetisches Mittel; SD=Standardabweichung; K.-W.=Kruskal-Wallis-Test (H=Chi-Quadrat-Wert; p=asymptotische Signifikanz); M.-W.= Mann-Whitney U-Test (Z=Z-Wert; p=asymptotische Signifikanz)

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. P. Schmucker danke ich für die freundliche Bereitstellung von Mitarbeitern, Räumlichkeiten und Material.

Herrn PD Dipl. Psych. Dr. T. Uhlig danke ich für die Überlassung des gewählten Themas sowie die Unterstützung bei Fragen der Planung der Arbeit, der Statistik sowie der psychometrischen Testverfahren.

Herrn PD Dr. K. Gerlach danke ich für die Anregungen und Ideen zur Durchführung der Arbeit. Er stand mir immer schnell und freundlich zur Seite, wenn ich Rat oder Unterstützung benötigte. Die Geschwindigkeit seiner Korrekturen bleibt wohl unerreichbar.

Frau J. Schüler danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der praktischen Durchführung der Arbeit.

Den Anästhesistinnen / Anästhesisten und Schwestern / Pflegern der Anästhesieabteilung des Neurochirurgie-OPs und -Aufwachraums des Universitätsklinikums Lübeck danke ich für die gute Unterstützung und Zusammenarbeit trotz des durch die Untersuchung entstandenen Mehraufwands in der Anästhesie.

Des Weiteren danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung und die Ermunterungen zur Weiterführung und Vollendung dieser Arbeit.

Oldenburg, den 10. Februar 2005

Arzt im Praktikum	März 2001 bis September 2002 Anästhesie, Agnes-Karll-Krankenhaus, Bad Schwartau
Assistenzzeit	Oktober 2002 bis Juli 2003 Anästhesie, Agnes-Karll-Krankenhaus, Bad Schwartau seit August 2003 Anästhesie, Zentralkrankenhaus Bremen Mitte, Bremen

Oldenburg, den 10. Februar 2005

10. Publikationsliste

Gerlach K, Uhlig T, Hüppe M, Kühhirt T, Schmucker P: Pre-emptive analgesia by remifentanil is time-related. Br J Anaesth 82 (Suppl 1), 199 (1999)

Gerlach K, Uhlig T, Hüppe M, Kühhirt T, Saager L, Schmucker P: Postoperative analgesia after preincisional administration of remifentanil. Minerva Anesthesiol 69 (6), 563-573 (2003)