

Aus der Augenklinik und Poliklinik der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. A. Kampik

**Präemptive Analgesie bei der pars-plana Vitrektomie -  
additive Peribulbäranästhesie mit 0,75% Ropivacain zur Allgemeinanästhesie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Sonya Hierneis

aus  
Madrid (Spanien)

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Herr Priv.Doz. Dr. med. C.-L. Schönfeld

Mitberichterstatter: Herr Priv.Doz. Dr. med. G. Kuhnle

Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter: Frau Dr. med. N. Kristin

Dekan: Herr Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2007

Meinen Eltern,  
Isabel, Denise und Hilke



# Inhaltsverzeichnis

## Verzeichnis der Abkürzungen

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Methoden .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Patienten .....</b>	<b>5</b>
2.1.1 Vorbereitung .....	6
2.1.2 Gruppeneinteilung .....	6
2.1.3 Vergleichsgruppe .....	7
<b>2.2 Vitrektomie .....</b>	<b>7</b>
2.2.1 Technik der Vitrektomie .....	8
2.2.2 Indikationen .....	9
<b>2.3 Allgemeinanästhesie .....</b>	<b>11</b>
2.3.1 Prämedikation .....	12
2.3.2 Durchführung der Allgemeinanästhesie .....	13
2.3.3 Intraoperative Analgesie .....	14
<b>2.4 Additive Lokalanästhesie am Auge .....</b>	<b>15</b>
2.4.1 Definition und Wirkungsweise der Lokalanästhetika .....	15
2.4.2 Verwendete Pharmaka .....	17
2.4.2.1 Ropivacain .....	17
2.4.2.2 Hyaluronidase .....	19
2.4.2.3 Mischungsverhältnis und Darreichungsform .....	20
2.4.3 Technik der Lokalanästhesie .....	20
2.4.3.1 Peribulbäranästhesie .....	20
2.4.3.2 Injektion des Lokalanästhetikums .....	21
<b>2.5 Untersuchungsparameter .....</b>	<b>22</b>
2.5.1 Allgemeine Parameter .....	22
2.5.2 Prämedikation .....	22
2.5.3 Schmerztherapie .....	22
2.5.3.1 Präoperativ .....	22
2.5.3.2 Intraoperativ .....	23
2.5.3.3 Postoperativ .....	23
2.5.4 Visuelle Analogskala (VAS) .....	24
2.5.5 Verlaufsprotokoll .....	26
<b>2.6 Statistik .....</b>	<b>26</b>
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1 Allgemeine Parameter .....</b>	<b>28</b>
3.1.1 Geschlechtsverteilung .....	28
3.1.2 Patientenalter .....	29
3.1.3 Operationsdauer .....	30

3.1.4 Prämedikation .....	31
3.1.5 Fentanyl intraoperativ .....	32
3.1.6 Remifentanil intraoperativ .....	33
<b>3.2 Spezielle Parameter .....</b>	<b>34</b>
3.2.1 Visuelle Analogskala (VAS) .....	34
3.2.1.1 Postoperative Schmerzen .....	36
3.2.1.1.1 1ml Ropivacain präoperativ (Gruppe 1) .....	36
3.2.1.1.2 3ml Ropivacain präoperativ (Gruppe 2) .....	37
3.2.1.1.3 5ml Ropivacain präoperativ (Gruppe 3) .....	38
3.2.1.1.4 5ml Ropivacain postoperativ (Gruppe 4) .....	39
3.2.1.2 VAS: Vergleich der Gruppen .....	40
3.2.1.2.1 1 Stunde postoperativ .....	41
3.2.1.2.2 3 Stunden postoperativ .....	42
3.2.1.2.3 24 Stunden postoperativ .....	43
3.2.1.2.4 VAS-24 .....	44
3.2.1.2.5 VAS und allgemeine Parameter .....	45
3.2.2 Postoperativer Analgetikaverbrauch .....	46
3.2.2.1 Im Aufwachraum .....	46
3.2.2.2 Gesamtverbrauch .....	47
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>48</b>
<b>4.1 Allgemeine Parameter .....</b>	<b>49</b>
4.1.1 Alter und Geschlecht .....	49
4.1.2 Intraoperative Opiodgabe .....	50
4.1.2.1 Fentanyl .....	50
4.1.2.2 Remifentanil .....	52
4.1.2.3 Intraoperative Opiodgabe und präemptive Analgesie .....	53
<b>4.2 Spezielle Parameter .....</b>	<b>54</b>
4.2.1 Postoperative Schmerzen .....	54
4.2.2 Präemptive Analgesie .....	55
4.2.3 Dosierung des Lokalanästhetikums .....	57
4.2.4 Ropivacain im Vergleich zu Bupivacain .....	58
4.2.5 Vorteile der Peribulbäranaesthesia .....	59
4.2.6 VAS-24-Wert .....	60
4.2.7 Postoperativer Analgetikaverbrauch .....	62
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>63</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>7. Publikation .....</b>	<b>71</b>
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>72</b>
<b>9. Lebenslauf .....</b>	<b>73</b>

## Verzeichnis der Abkürzungen

ASA	American Society of Anesthesiologists
BSS	balancierte Salzlösung
C2F6	Perfluoräthylen
FiO2	inspiratorische Fraktion des Sauerstoffs
I.E.	internationale Einheiten
i.v.	intravenös
ITN	Intubationsnarkose
IOD	intraokulärer Druck
KG	Köpergewicht
LA	Lokalanästhetikum
p.o.	per os
PFCL	Perfluorcarbon
pKs	Maß für die Stärke von Säuren
PONV	postoperative nausea and vomiting
ppV	pars-plana Vitrektomie
PRD	proliferative Retinopathia diabetica
PVR	proliferative Vitreoretinopathie
RD	Retinopathia diabetica
RPE	Retinales Pigmentepithel
SEM	standard error of the mean
SF6	Schwefel-Hexafluorid
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
VAS	visuelle Analogskaala



## 1. Einleitung

Die präemptive Analgesie ist eine antinozizeptive Behandlungsmethode, die das Entstehen zentraler Sensibilisierungsprozesse verhindert. Der zentrale Sensibilisierungsprozess wird durch schmerzhafte Stimuli bei Operationsbeginn initiiert und während der Operation und bis zum Ende der Wundheilung fortgesetzt. Der einzige Weg, die zentrale Sensibilisierung zu vermeiden, ist die Blockade nozizeptiver Reize bereits vor der chirurgischen Inzision (Kissin 2000, Woolf and Chong 1993). Das Konzept der präemptiven Analgesie wurde von Crile zu Beginn des letzten Jahrhunderts basierend auf klinischen Beobachtungen entwickelt (Crile 1913). Crile befürwortet die Anwendung eines regionalen Nervenblocks zusätzlich zu einer bestehenden Allgemeinanästhesie, um die intraoperative Schmerzwahrnehmung zu verhindern. Damit soll der Entstehung postoperativer Schmerzen, die durch die Veränderungen im zentralen Nervensystem während der Operation entstehen, vorgebeugt werden. Das wissenschaftliche Interesse an dieser Idee wurde erst durch eine Tierversuchsreihe von Woolf wieder geweckt (Woolf 1983, Kissin 2000). Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Infiltration eines Lokalanästhetikums vor dem schädigenden Ereignis durch Unterbrechung der afferenten Impulse die Sensibilisierung des zentralen Nervensystems verhindert (Woolf and Chong 1993). Ein besseres Verständnis der lang anhaltenden Folgen des Schmerzes im zentralen Nervensystem, insbesondere im Rückenmark, hat diese Beobachtung klinisch relevant werden lassen. Das Konzept der präemptiven Analgesie beinhaltet im klinischen Rahmen zwei Hauptpostulate: Eine Analgesie, vor dem Schmerzereignis gegeben, ist wirksamer als die gleiche nach dem Ereignis; eine vor dem Schmerzereignis gegebene Analgesie sollte den nachfolgenden Schmerz und seine Konsequenzen über eine Zeitspanne reduzieren, welche die pharmakologische Wirkdauer des Medikaments selbst wesentlich überdauert. Die theoretische Basis dazu wurde von Woolf und Chong als eine der Ersten ausführlich beschrieben (Woolf and Chong 1993). Afferente Schmerzreize ausreichender Stärke verursachen Veränderungen der Funktion des zentralen Nervensystems. Diese betreffen vor allem Neurone des spinalen Hinterhorns und werden am erfolgreichsten durch C-Faser-Inputs aus dem tiefen Gewebe (z.B. Muskeln) ausgelöst. Die zeitliche Summierung spielt dabei in entzündetem Gewebe die Hauptrolle in der Intensitätskodierung des nozizeptiven Reizes. Als zentrale Neuroplastizität oder zentrale Sensibilisierung bezeichnet, bestehen die Funktionsveränderungen der Hinterhornneurone hauptsächlich aus: einer Herabsetzung der Reizschwelle, einer Zunahme der Antwort auf Schmerzreize, einer nachschwingenden oder spontanen Aktivität und einer

Ausbreitung der hypersensiblen Gebiete über das unmittelbar betroffene Gewebe hinaus. Nach wiederholter afferenter C-Faser-Stimulation nimmt die Aktivierung des Hinterhornneurons dermaßen zu, dass eine lang andauernde Entladung der Zelle folgt. Diese Entladung kann Sekunden bis Minuten nach dem Reiz anhalten und wird als sogenanntes „Wind-up“ bezeichnet, also nachschwingende bzw. spontane Schmerzen. Aktivierte periphere Nozizeptoren verursachen die primäre Hyperalgesie. Sie muss von der sekundären Hyperalgesie, der zentralen Sensibilisierung, unterschieden werden. Damit ist die Ausweitung von Schmerzen und die Hyperalgesie auf unbeschädigtes Gewebe gemeint. Sie kann lange andauern in Abhängigkeit von der Art des Reizes und von den aktivierten Afferenzen. Aus dem experimentellen Nachweis der post-nozizeptiven zentralen Sensibilisierung ging das klinische Konzept der präemptiven Analgesie hervor. Obwohl erste Hinweise zur Existenz der zentralen Sensibilisierung nach Chirurgie vorhanden sind, bleibt der Nachweis der präemptiven Analgesie in seiner klassischen Form bisher wenig überzeugend. Dieses Scheitern ist das Resultat verschiedener Probleme. Zunächst können Studien, die nicht die prä- mit der postoperativen Intervention vergleichen, die offene Fragen zur präemptiven Analgesie nicht beantworten. Da viele Studien trotz adäquatem Design unbefriedigende Antworten lieferten, blieb die Kritik nicht aus, dass die präemptive Analgesie klinisch nicht relevant bzw. nachweisbar sei. Es heißt oft, dass der klinische Effekt zu gering sei. Es wird angezweifelt, ob die Ergebnisse experimenteller Versuche klinisch übertragbar sind. Im Experiment handelt es sich um ein einzelnes, monomodales und letztendlich minimal nozizeptives Ereignis. Eine einzelne analgetische Intervention deckt die ganze Dauer der Nozizeption ab. Somit ist der Vorteil der Vor- gegenüber der Nachbehandlung induzierter Schmerzen klar nachgewiesen. Bei der Chirurgie handelt es sich jedoch um ein viel intensiveres Ereignis, welches länger anhält und multimodal ist. Die chirurgische Nozizeption endet nicht mit dem Eingriff, sie dauert postoperativ an. Außerdem findet in experimentellen Studien die Nozizeption in gesundem Gewebe statt. Chirurgische Nozizeption entsteht dagegen in vorgeschädigtem, entzündetem und peripher bereits sensibilisiertem Gewebe (Filios und Vagianos 1999, Kissin 2000, Kissin 2002). Untersuchungen zur präemptiven Analgesie sind somit ein aktuelles Thema. Klinischen Studien kommt eine besondere Bedeutung zu.

Verschiedene Studien zeigten, dass Patienten nach einem ophthalmochirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie postoperativ mehr Schmerzen empfinden als nach einem Eingriff in Lokalanästhesie (Williams et al. 1995, Henzler et al. 1998, Kristin et al. 2001, Augustin 2001). Auch nach vitreoretinalen Eingriffen wird neben dem Auftreten von Übelkeit und

Erbrechen über starke postoperative Schmerzen berichtet (Gottfresdottir et al. 1993, Williams et al. 1995, Fekrat et al. 2001, Subramaniam et al. 2003). Dies führte zu der Frage, ob eine Kombination von Allgemeinanästhesie und Lokalanästhesie schmerzreduzierend ist. Die präemptive Analgesie wurde bereits für ophthalmochirurgische Eingriffe nachgewiesen (Gottfresdottir et al. 1993, Williams et al. 1995, Ates et al. 1998, Deb et al. 2001, Kristin et al. 2001, Mahfouz and Nabawi 2002, Kawohl et al. 2002, Henzler et al. 2002, Subramaniam et al. 2003, Müller et al. 2003, Vogt et al. 2003).

Eine verbreitete Technik für die additive Injektion ist die Retrobulbäranästhesie, die allerdings ein geringes aber vorhandenes Risiko für Komplikationen in sich birgt. Diese sind eine akzidentelle subarachnoidale Injektion, eine retrobulbäre Hämorrhagie, eine Verletzung des Sehnervs oder einer Bulbusperforation. Daher wird immer häufiger die Peribulbäranästhesie angewendet (Perello et al. 2000). Diese Methode ist insofern risikoärmer (Murdoch 1990, Weiss and Deichmann 1989, Davis and Mandel 1990), als die Injektion im Gegensatz zur Retrobulbäranästhesie außerhalb des muskulären Konus und mit einer kürzeren Nadel erfolgt. Für die Peribulbäranästhesie werden abgestumpfte Kanülen mit einer Länge zwischen 20 und 30 mm verwendet (Davis and Mandel 1990, Whitsett et al. 1990). Damit ist das Risiko einer versehentlich intraduralen Injektion mit der Folge einer Hirnstammanästhesie geringer (Schönenfeld und Brinkschmidt 2000). Auch die Verletzungsgefahr des Nervus opticus ist mit dieser Technik geringer (Nicholson et al. 1999).

In einer Vorläuferstudie wurde der präemptive Effekt der additiven Peribulbäranästhesie mit Bupivacain 0,5% bei pars plana Vitrektomien in Allgemeinanästhesie gezeigt (Kristin et al. 2001). Die vorgelegte Untersuchung befasst sich mit der Frage, ob der gleiche Effekt mit Ropivacain 0,75% erzielt werden kann. Ropivacain ist gegenüber Bupivacain weniger neuro- und kardiotoxisch und wäre damit als Lokalanästhetikum eine vorteilhafte Alternative zu Bupivacain (Dullenkopf und Borgeat 2003). Für die Anwendung am Auge ist Ropivacain geeignet. Die Wirksamkeit und Sicherheit sind gut untersucht (Uy et al. 2002). In anderen Studien zur präemptiven Analgesie bei Augenoperationen wurden Bupivacain 0,5% bzw. 0,75% oder eine Kombination von Bupivacain mit Lidocain bzw. Mepivacain eingesetzt (Chung et al. 1988, Duker et al. 1991, Gottfresdottir et al. 1993, Williams et al. 1995, Maberley et al. 1995, Ates et al. 1998, Deb et al. 2001, Kristin et al. 2001, Mahfouz and Nabawi 2002, Kawohl et al. 2002, Henzler et al. 2002, Subramaniam et al. 2003, Müller et al. 2003, Vogt et al. 2003).

Die These zur präemptiven Analgesie besagt, dass die ausgewählte Maßnahme, z.B. die additive Lokalanästhesie, vor der Operation erfolgen muss, um postoperative Schmerzen zu

vermeiden (Kissin 2000, Katz 2001, Kissin 2002). Von den 14 recherchierten Studien zur additiven Lokalanästhesie bei Allgemeinanästhesie in der Augenchirurgie geben bis auf 1 Studie (Chung et al. 1988) alle eindeutig den Injektionszeitpunkt an (Duker et al. 1991, Gottfredsdottir et al. 1993, Williams et al. 1995, Maberley et al. 1995, Ates et al. 1998, Deb et al. 2001, Kristin et al. 2001, Mahfouz and Nabawi 2002, Kawohl et al. 2002, Henzler et al. 2002, Subramaniam et al. 2003, Müller et al. 2003, Vogt et al. 2003). Davon geben 11 Studien für die präoperative Injektion geringere postoperative Schmerzen bzw. einen verringerten Analgetikabedarf als in der Kontrollgruppe ohne additive Injektion an. 2 Studien zeigten dies nicht (Duker et al. 1991, Maberley et al. 1995).

Bisher gibt es keine Untersuchungen die sich mit der Dosierung des Lokalanästhetikums beschäftigen. Es wurde in den verschiedenen Studien immer nur eine Dosierung des Lokalanästhetikums für die additive Injektion verwendet (Chung et al. 1988, Duker et al. 1991, Gottfredsdottir et al. 1993, Williams et al. 1995, Maberley et al. 1995, Ates et al. 1998, Deb et al. 2001, Kristin et al. 2001, Mahfouz and Nabawi 2002, Kawohl et al. 2002, Henzler et al. 2002, Subramaniam et al. 2003, Müller et al. 2003, Vogt et al. 2003). In der vorliegenden Studie sollte die geringste Dosierung gefunden werden, die gerade noch einen präemptiven Effekt zeigt.

Ein anerkanntes Messinstrument zur Untersuchung postoperativer Schmerzen ist die visuelle Analogskala (VAS) (Filos and Vagianos 1999). Mit dieser Skala lässt sich die Intensität der Schmerzen quantifizieren. Der Patient kann die Stärke seiner Schmerzen subjektiv angeben und der Untersucher kann diese dann objektiv auswerten (Fosnocht 2003 et al., Lock et al. 2003, Fekrat et al. 2001). Allgemeine Verbreitung erfuhr die visuelle Analogskala durch die Abhandlung von Aitken Ende der sechziger Jahre (McCormack et al. 1988). Heute ist die VAS ein weitverbreitetes Instrument zur Erfassung der subjektiven Schmerzintensität.

In der vorliegenden Studie wurde die präemptive Analgesie nach pars plana Vitrectomie (ppV) in Allgemeinanästhesie untersucht. Dazu wurde die Peribulbäranaesthesia als additiver neuronaler Block gewählt. Erstmals wurde als Lokalanästhetikum das wenig neuro- und kardiotoxische Ropivacain 0,75% eingesetzt. Es wurden erstmals vergleichend drei Dosierungen verwendet, um die niedrigst präemptiv wirksame Dosis zu ermitteln. Zudem wurden der prä- und postoperative Zeitpunkt der additiven Injektion verglichen. Mit der VAS wurde die Intensität der postoperativen Schmerzen ermittelt, welche als Parameter für den Effekt der präemptiven Analgesie gewertet wurden.

## 2. Methoden

### 2.1 Patienten

In einer prospektiv angelegten, randomisierten Doppelblindstudie wurden 60 Patienten in der Augenklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München von August 2001 bis August 2002 untersucht. Bei den Patienten erfolgte eine pars-plana Vitrektomie (ppV) in Allgemeinanästhesie. Indikationen für die ppV waren: eine proliferative diabetische Retinopathie (PRD), eine Glaskörperblutung unklarer Genese, eine traktive Netzhautablösung, ein Macular pucker, ein rhegmatogene Netzhautablösung oder Reoperationen nach Plombenoperation bzw. nach einer ppV. 19 pars-plana Vitrektomien waren sogenannte „kombinierte Operationen“, d.h. es wurde in gleicher Sitzung eine Hinterkammerlinse implantiert. Bei keiner der Operationen wurde in gleicher Sitzung eine eindellende Operation durchgeführt.

Entsprechend der Einteilung der American Society of Anesthesiologists (ASA) Stufe I-V entsprach das Risikoprofil der Patienten höchstens der Stufe II, was einem Patient mit leichter Allgemeinerkrankung entspricht. Die Patienten wurden präoperativ über den rein wissenschaftlichen Charakter und die möglichen Nebenwirkungen der Studie aufgeklärt und belegten ihre Einwilligung schriftlich. Die vorgenommenen Untersuchungen stehen im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 1964). Ein Ethikantrag wurde gestellt und bewilligt.

#### Die Ausschlusskriterien waren folgende:

- |                    |  |
|--------------------|--|
| allgemein:         | <ul style="list-style-type: none"><li>• Patient lehnt Teilnahme an der Studie ab</li><li>• Patienten ohne ausreichende Deutschkenntnisse</li><li>• Unverständnis der Schmerzbestimmung mit der VAS</li><li>• Alter unter 18 Jahren</li></ul>   |
| anästhesiologisch: | <ul style="list-style-type: none"><li>• Gerinnungsstörung</li><li>• Allergie auf Lokalanästhetika vom Amidtyp</li></ul>  |
| ophthalmologisch:  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Perioperative Komplikationen</li><li>• Florider Infekt am Auge</li><li>• Einziges Auge (Oculus ultimus)</li><li>• Exzessive Myopie (Achsenlänge &gt;27mm)</li><li>• Visus auf dem nicht operierten Auge zu schlecht zum Erkennen der VAS</li></ul> |

### 2.1.1 Vorbereitung

In einem ausführlichen Gespräch wurde dem Patienten die Studie, deren Ziele, die Medikamente und ihre möglichen Nebenwirkungen erläutert. Der Patient wurden mit der Handhabung der visuellen Analogskala vertraut gemacht. Nach einer Bedenkzeit konnte sich der Patient zur Teilnahme an der Studie entscheiden. Erst nachdem der Aufklärungsbogen gelesen, die schriftliche Einverständniserklärung unterschrieben war und die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft waren, galten die Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie erfüllt.

### 2.1.2 Gruppeneinteilung

Alle Patienten erhielten eine additive Lokalanästhesie zur Allgemeinnarkose in Form einer peribulbären Injektion. Es wurde Ropivacain 0,75% verwendet. Nach der Operation wurden die Patienten zu drei Zeitpunkten, nämlich 1, 3 und 24 Stunden postoperativ, zu ihrem Schmerzempfinden befragt. Die Bestimmung wurde mit der visuellen Analogskala (VAS) vorgenommen (siehe 2.5.4). Die 60 Patienten wurden randomisiert vier verschiedenen Gruppen zu je 15 Patienten zugeteilt (siehe Tab. 2.1.2). Die Gruppen unterscheiden sich durch den Injektionszeitpunkt und die Dosierung. Die Randomisierung wurde nach Beendigung der Studie entschlüsselt.

Tabelle 2.1.2: Gruppenzuordnung

	Allgemeinanästhesie	Zeitpunkt der additiven Injektion	Gesamtvolumen Ropivacain 0,75% + 75 I.E. Hyaluronidase [ml]
	n		
<b>Gruppe 1</b>	15	präoperativ	1
<b>Gruppe 2</b>	15	präoperativ	3
<b>Gruppe 3</b>	15	präoperativ	5
<b>Gruppe 4</b>	15	postoperativ	5

### 2.1.3 Vergleichsgruppe

In den Ergebnisteil dieser Arbeit wurde in die Analyse eine Vergleichsgruppe miteinbezogen, deren Daten aus einer früheren Studie der Augenklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München stammen. Die Ergebnisse der früheren Studie zum Thema präemptive Analgesie bei vitreoretinalen Operationen wurden bereits veröffentlicht (Kristin et al. 2001). Die Daten wurden unter den gleichen Bedingungen wie in der vorliegenden Studie und mit den gleichen Instrumenten erhoben. Die Vergleichsgruppe enthält 30 Patienten, die in der früheren Studie eine Allgemeinanästhesie ohne additive Peribulbäranästhesie erhalten hatten. Diese Gruppe wird in der vorliegenden Arbeit als Gruppe 0 bezeichnet.

Tabelle 2.1.3: Vergleichsgruppe

	<b>Allgemeinanästhesie</b>	<b>Zeitpunkt der additiven Injektion</b>	<b>Gesamtvolumen Ropivacain 0,75% + 75 I.E. Hyaluronidase [ml]</b>
	<b>n</b>		
<b>Gruppe 0</b>	30	---	---

Die VAS-Werte der Gruppe 0 werden im Ergebnisteil unter 3.2.1.2. mit den Werten der Gruppen 1-4 dieser Arbeit dargestellt und statistisch ausgewertet. Dafür wurden die Rohdaten der VAS-Werte der Gruppe 0 freundlicherweise von Frau Dr. N. Kristin, Assistenzärztin an der Augenklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München, zur Verfügung gestellt.

## 2.2 Vitrektomie

Unter einer Vitrektomie versteht man die operative Entfernung des Glaskörpers mit nachfolgendem Ersatz durch balancierte Salzlösung (BSS), Gas oder Silikonöl (Machemer and Laqua 1978). Die Vitrektomie wurde von Machemer und Mitarbeitern Anfang der 70er Jahre eingeführt (Augustin 2001). Die Pars-plana Vitrektomie (ppV) ist ein intraokuläres mikrochirurgisches Verfahren, bei dem über sehr kleine Inzisionen in der Pars plana

Instrumente in den Glaskörperraum eingeführt werden (Kanski 1996). Der Glaskörper kann wegen seiner Viskosität und Adhärenzen an der Netzhaut nicht einfach aus dem Auge abgesaugt werden, da es sonst zur Ablösung der Netzhaut kommen würde. Daher ist ein sukzessives, stückweise Ausschneiden des Glaskörpers mit dem Vitrektom (Saugschneidegerät) erforderlich. Damit das Auge dabei nicht kollabiert, wird der intraokulare Druck mit Hilfe einer Infusion konstant gehalten (Spraul und Lang 2000).

### 2.2.1 Technik der Vitrektomie

Nach Anlage einer Allgemein-, Retro- oder Peribulbäranästhesie geht man über die Pars plana des Ziliarkörpers, die etwa 3-4mm misst, in den Glaskörperraum ein. Die Region der Anheftung des Glaskörpers im Bereich der Ora serrata der Netzhaut und der Pars plana, wird als Glaskörperbasis bezeichnet. Sie stellt einen zirkulären, 2-3mm breiten Abschnitt dar. Durch die erhöhte Dichte der Kollagenfibrillen an der Glaskörperbasis und deren fester Adhäsion an der Ora serrata kann übermäßiger Zug in dieser Region zum Beispiel zu einem Foramen in der peripheren Netzhaut führen. Die Schritte der Vitrektomie werden im folgenden dargestellt. Es erfolgen drei Sklerotomien, zum einen für den kontinuierlichen BSS- Zufluss in das Auge, zum anderen als Zugang für die Vitrektomie-Instrumente. Dieses Drei-Port-Mikrokanülen-System wurde von Machemer und Hickenbotham 1985 entwickelt (Augustin 2001). Die Sklerotomien liegen etwa 3-4mm posterior des Limbus, je nachdem, ob das Auge aphak oder phak ist. Wichtig ist, dass die Stichrichtung senkrecht (perpendikulär) zur Wölbung der Augenwand verläuft (Augustin 2001). In die temporale unten gelegene Sklerotomie wird die Infusionskanüle eingenäht. Durch die beiden oben gelegenen Sklerotomien wird mit den Vitrektomie-Instrumenten eingegangen. Der Glaskörper wird nahezu vollständig entfernt. Die Vitrektomie wird unter Verwendung weiterer optischer Hilfsmittel (z.B. Hornhautkontaktlinsen oder Biom) durchgeführt. Je nach Gestaltung dieser Hilfsmittel ergeben sich unterschiedliche Vergrößerungen im Glaskörperraum. Vor der Entfernung der Instrumente aus dem Auge wird die Infusion gestoppt und eine geringe Menge von Flüssigkeit aspiriert, so dass der intraokulare Druck etwas geringer als normal ist. Dadurch wird verhindert, dass Glaskörper durch die Inzision hindurch beim Entfernen der Instrumente prolabierte. Die Sklerotomien werden am Ende der Operation mit Einzelnähten verschlossen.

## 2.2.2 Indikationen

Die Indikationen zur Vitrektomie werden bei persistierender Glaskörpertrübung und -blutung, fortgeschrittener diabetischer Retinopathie, schweren perforierenden Verletzungen, intraokularen Fremdkörpern, proliferativer Vitreoretinopathie (PVR), Netzhautablösung durch Riesenrisse sowie Endophthalmitis gestellt (Kanski 1996).

Glaskörpertrübungen zum Beispiel durch Einblutungen in den Glaskörperraum, stellen prozentual die häufigste Indikation zur ppV dar. Als Folge einer proliferativen Retinopathia diabetica (PRD) kann es zu einer persistierenden Glaskörperblutung mit Ausbildung epiretinaler Membranen kommen. Diese Membranen können schließlich zu einer Netzhautablösung (zur sog. traktiven Netzhautablösung) führen. Die Indikation zur ppV stellt sich, wenn sich die Glaskörperblutung über einen längeren Zeitraum nicht resorbiert hat oder eine traktive Netzhautablösung vorliegt. Die Versorgung einer Netzhautablösung verlangt die vollständige Entfernung des Glaskörpers. Sollte es bereits zu einer PVR gekommen sein, so müssen epiretinale Membranen entfernt werden (Membran-Peeling). Foramina der Netzhaut werden intraoperativ mit einem Laserriegel umstellt. Meist wird in diesen Fällen postoperativ Luft oder Gas (C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>-Gas oder SF<sub>6</sub>-Gas) in den Glaskörperraum eingegeben. Bei etwa 5% aller lochbedingten (rhegmatogenen) Netzhautablösungen kommt es zu einer PVR (Freeman and MacKenzie 1995). Die PVR ist durch die Proliferation retinaler Zellen in den Membranen über bzw. unter der abgelösten Neuroretina gekennzeichnet. Je nach Grad der PVR kann zunächst eine Plombenoperation oder eine Cerclageoperation erfolgen. In fortgeschrittenen Fällen der PVR wird eine ppV durchgeführt. Durch Einschneiden der epiretinalen Membranen, welche die Netzhautfalten überbrücken, wird die fixierte Netzhaut mobilisiert. Gegebenenfalls wird schwere Flüssigkeit Perfluorcarbon (PFCL) zur Ausbreitung der Netzhaut in den Glaskörperraum eingegeben. Epiretinale und subretinale Membranen werden mit mikrochirurgischen Instrumenten durchtrennt. Zunächst wird eine hydraulische Wiederanlegung der Netzhaut durch interne Drainage subretinaler Flüssigkeit unter Verwendung einer speziellen Kanüle („Flöte“), die durch ein Netzhautloch (Retinotomie) in den subretinalen Raum eingeführt wird, erzielt (Freeman and MacKenzie 1995). Danach wird die intravitreale Flüssigkeit abgesaugt unter gleichzeitiger Auffüllung des Glaskörperraumes mit Luft oder einem Luft/Gas-Gemisch (C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>-, SF<sub>6</sub>-Gas). Zur Durchführung wird die Öffnung der absaugenden Spitze so nah wie möglich an die Papille geführt, während das Gasgemisch durch das Infusionssystem das Auge von vorne nach hinten unter Verdrängung der Flüssigkeit ausfüllt. Mit externer Kryopexie oder intraokularer Lasertherapie werden

anschließend durchgreifende Netzhautdefekte (Foramina) dauerhaft verschlossen. Gewinnt man während der ppV den Eindruck, dass die traktiven Kräfte auf die Netzhaut so stark sind, dass nach Resorption des Gases wieder eine Netzhautablösung zu erwarten ist, empfiehlt sich die Eingabe von Silikonöl in den Glaskörperraum. Die Netzhaut wird dadurch dauerhaft dem retinalen Pigmentepithel (RPE) und der darunter liegenden Choroidea angelegt. Die subretinale Flüssigkeit wird gleichzeitig abgesaugt und soviel Silikonöl injiziert, dass die Netzhaut stabil anliegt. Als postoperative Komplikationen nach Silikonöl kommen die Entwicklung einer Katarakt, eines Sekundärglaukoms, sowie einer bandförmigen Keratopathie vor. Deshalb wird das Silikonöl etwa nach einem halben bis einem Jahr in einer zweiten Operation aus dem Auge entfernt. Netzhautablösungen mit Riesenrissen, die sich über 90° ausdehnen und deren dauerhafte Wiederanlegungsrate wegen erheblicher Glaskörpertraktionen bei Anwendung konventioneller Techniken niedrig ist, werden ebenfalls vitrektomiert. Es wird eine ppV zur Entfernung des anheftenden Glaskörper am Rissrand durchgeführt. Die Flüssigkeit im Glaskörperraum wird anschließend gegen Gas ausgetauscht. Der Riss wird mit Kryokoagulationsherden oder Endolaserkoagulation umstellt. Durch Silikonölinjektion lassen sich ähnliche Ergebnisse erzielen (Kanski 1996).

Bei einer Endophthalmitis ist die ppV dringend angezeigt und kann für das funktionelle Ergebnis entscheidend sein. Die Vitrektomie lässt sich vom Prinzip her mit der Drainage eines Abszesses vergleichen. Postoperativ werden Antibiotika in den Glaskörperraum eingegeben (z.B. Amikacin und Vancomycin) (Kanski 1996).

Schwere perforierende Verletzungen können eine traktive Netzhautablösung verursachen. Sie entstehen meist aufgrund von Glaskörperinkarzerationen in die Wunde oder infolge einer Blutung. Blut im Glaskörperraum stimuliert die Proliferation retinaler Zellen. Aufgrund der Zugwirkung epiretinaler Membranen der proliferierenden Zellen entsteht dann eine traktive Netzhautablösung. Ziel der ppV ist in diesem Fall die Leitschienen der proliferierenden Zellen zu entfernen. Außerdem werden Blut und entzündliches Gewebe entfernt, die wiederum Stimuli zellulärer Proliferationen sein können (Kanski 1996).

### 2.3 Allgemeinanästhesie

In der Augenklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität werden 20% der ophthalmochirurgischen Eingriffe in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Grundsätzlich können alle etablierten Verfahren der Allgemeinanästhesie eingesetzt werden, deren gemeinsame Vor- und Nachteile in nachstehender Übersicht zusammengefasst sind (Rex 2001).

#### **Vorteile:**

- keine Bewegung des Patienten intraoperativ
- keine zeitliche Beschränkung der OP-Dauer
- sichere Atemwegskontrolle

#### **Nachteile:**

- Gefahr hämodynamischer Instabilität
- Gefahr der postoperativen Beeinträchtigung von Vitalfunktionen und Vigilanz
- hoher technischer, materieller und zeitlicher Aufwand
- Übelkeit und Erbrechen
- postoperativ Schmerzen

Die **typischen Indikationen** für eine Allgemeinanästhesie in der Augenchirurgie sind (Rex2001):

- Alter (<18 Jahre)
- Ablehnung einer Regionalanästhesie durch den Patienten
- unkooperative Patienten (Demenz, geistige Retardierung)
- Unruhe des Patienten (chronischer Husten, Dyspnoe, Tremor, Unfähigkeit zu liegen)
- Eingriffe länger als 2 Stunden
- Eingriffe am letzten Auge (oculus ultimus)
- perforierende Augenverletzungen

In vielen Studien wird diskutiert, dass die Lokalanästhesie für die Durchführung einer ppV die Methode der Wahl ist. Eine Allgemeinnarkose jedoch kann aus den oben genannten Gründen indiziert sein.

### 2.3.1 Prämedikation

Ziele der Prämedikation sind Anxiolyse, Sedierung, vegetative Dämpfung und retrograde Amnesie. Die Einleitung der Narkose wird erleichtert und der Anästhetikaverbrauch reduziert. Viele Patienten haben Angst vor der Narkose. Diese Angst nimmt erfahrungsgemäß am Morgen der Operation an Intensität zu. Da bis zum Eintreffen in den Operationssaal eine direkte ärztliche Betreuung nicht möglich ist, werden Medikamente eingesetzt, die den Patienten beruhigen. Die wichtigsten Substanzen zur Anxiolyse sind nach wie vor die Benzodiazepine (Wilder-Smith et al. 2001). Diese Substanzen wirken angstmindernd, beruhigend, sedierend bis hypnotisch, amnestisch, muskelrelaxierend und antikonvulsiv. Sie haben eine große therapeutische Breite und sind kaum toxisch (Schmitt und Madler 2001). Auch bei Augenoperationen ist die orale Prämedikation mit Benzodiazepinen sinnvoll. Alter und Allgemeinzustand sind zu beachten. Hohe Dosierungen sollen vermieden werden, da sie die Sedierung prolongieren und das Erwachen aus der Narkose verlängern (Piepenbrock und Zuzan 2001).

In der Regel wird Midazolam mit einem maximalen Wirkungseintritt nach 30 bis 60 Minuten einer kurzen Eliminationshalbwertszeit von 2 bis 4 Stunden eingesetzt. Bei oraler Zufuhr unterliegt Midazolam einem hohen first-pass-Effekt in der Leber, so dass Lebererkrankungen berücksichtigt werden müssen. Bei Lebererkrankungen wird eine Reduzierung der Dosis auf die Hälfte oder weniger empfohlen (Klotz 1989).

Die Patienten erhielten in dieser Arbeit die Standardprämedikation von 3,75mg oder 7,5mg Midazolam per os etwa 1 Stunde vor Operationsbeginn. 11 Patienten erhielten 3,75mg Midazolam und 46 Patienten erhielten 7,5mg Midazolam. Die Dosierung war abhängig vom Körpergewicht und von der Unruhe des Patienten und wurde vom Anästhesisten während der Narkosevisite bestimmt. Ein männlicher Patient erhielt auf Grund seiner Adipositas 11,25mg Midazolam. Bei 2 Patienten wurde auf deren Wunsch keine Prämedikation verabreicht. Etwaige Kontraindikationen wie Myasthenia gravis, Ataxie, akutes Engwinkelglaukom oder akute Alkohol-, Opiat- und Schlafmittelintoxikation lagen bei keinem Patienten vor (Schmitt und Madler 2001).

### 2.3.2 Durchführung der Allgemeinanästhesie

Mikrochirurgische intraokulare Eingriffe erfordern ein ruhiges Operationsfeld. Dies wird in Lokalanästhesie durch die Akinesie der extraokularen Muskeln erreicht, in Allgemeinnarkose durch kontrollierte Beatmung und allgemeine Relaxierung. Die Inhalationsanästhesie wird hierbei ebenso angewandt wie balancierte Anästhesietechniken mit Opioiden oder die sogenannte „totale intravenöse Anästhesie“ (TIVA). Bei Verzicht auf Zufuhr von Muskelrelaxanzien muss praktisch immer eine Inhalationsanästhesie durchgeführt werden, um Augenbewegungen, Husten oder Pressen zu vermeiden. Hierfür sind allerdings hohe inspiratorische Konzentrationen des Inhalationsanästhetikums erforderlich (Larsen 2002).

In dieser Studie wurde die Allgemeinanästhesie in Form der TIVA durchgeführt. Intravenöse Anästhetika erzeugen eine Bewusstlosigkeit, Analgesie, Amnesie sowie eine Akinesie der extraokularen Muskeln. Die Patienten erholen sich sehr schnell von der Narkose und leiden postoperativ kaum unter Übelkeit oder Erbrechen (postoperative nausea and vomiting = PONV). Die Narkoseeinleitung erfolgte in dieser Studie mit dem Hypnotikum Propofol, einem intravenösem Injektionsnarkotikum, in einer Dosierung von 3-4mg/kg Körperegewicht (KG). Dies entspricht dem initialem Bolus. Zur Aufrechterhaltung wurden mittels Perfusor 5-8mg/kgKG Propofol pro Stunde zugeführt. Propofol hat für die TIVA ein hervorragendes pharmakodynamisches Profil (Fechner 2001). Durch die Prämedikation mit Midazolam kann die Propofoldosis niedrig gehalten werden (Wilder-Smith et al. 2001). Propofol ist ein rasch und kurz wirksames Hypnotikum ohne analgetische Wirkung. Es ist besonders für kurze chirurgische Eingriffe geeignet (Fulton and Sorkin 1995, Skues and Prys-Roberts 1989).

Als Muskelrelaxanz wurde Atracurium eingesetzt mit einer Dosis von 0,3mg/kgKG. Atracurium ist ein nicht-depolarisierendes Muskelrelaxanz von mittelanger Wirkdauer. Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien senken ganz allgemein den IOD. Durch Atracurium sollte die Akinesie der Augenmuskeln erreicht werden. Vor allem die Akinesie der extraokularen Augenmuskeln ist bei der ppV vorteilhaft und vom Chirurgen erwünscht (Rex 2001, Larsen 2002).

Die Beatmung erfolgte mit einem Gemisch von Luft und Sauerstoff bei einem FiO<sub>2</sub> von 0,35 über eine Larynxmaske. Als Alternative zur endotrachealen Intubation erfährt die Larynxmaske in der Augenheilkunde eine zunehmende Bedeutung, da sie signifikant seltener zu Husten und Pressen führt (Akhtar et al. 1992, Denny and Gadelrab 1993), hämodynamisch sehr gut toleriert wird und im Gegensatz zu endotrachealen Intubation den Augeninnendruck nicht steigert (Whitford et al. 1997). Die Larynxmaske wird in ausreichend tiefer Narkose

eingeführt. Ein Laryngoskop und die Relaxierung der Muskulatur sind nicht erforderlich. Der Nachteil ist der fehlende Aspirationsschutz. Kontraindikationen sind extreme Adipositas und der nicht nüchterne und dadurch aspirationsgefährdete Patient (Liedtke et al. 1999).

Die Zufuhr von Propofol wurde etwa 10 bis 15 Minuten vor der geplanten Extubation in den unteren Dosierungsbereich abgesenkt. Im Aufwachraum wurden die Patienten nachbeatmet und bei Spontanatmung und ausreichendem Husten- und Schluckreflex extubiert. Die Patienten wurden bei stabilen Kreislaufverhältnissen und suffizienter Spontanatmung verlegt.

### 2.3.3 Intraoperative Analgesie

Opiode sind die analgetische Komponente der TIVA. Sie unterdrücken die Schmerzreaktion auf chirurgische Stimuli selbst stärkster Intensität. Die Steuerung der Opioidzufuhr erfolgt nach klinischen Kriterien, beim relaxierten Patienten vor allem anhand kardiovaskulärer Reaktionen auf Reize unterschiedlicher Intensität (Larsen 2002a).

Die Analgesie wurde während der Einleitung der Anästhesie mit Fentanyl herbeigeführt. Fentanyl ist ein Opioid mit Wirkung an den  $\mu$ -Rezeptoren. Die Anschlagzeit liegt bei 1-2min. Die maximale analgetische Wirkung entsteht nach 3-5min. Als initialer Bolus wurden 0,1-0,2mg Fentanyl intravenös appliziert. Als Repetitionsdosis wurde nach 30-60min 1,25-2,5 $\mu$ g/kgKG Fentanyl zugeführt. Bei drei Patienten dieser Studie wurde intraoperativ nachinjiziert, so dass in diesen Fällen Gesamtdosen von 0,25-0,4mg verabreicht wurden. Ein Patient erhielt kein Fentanyl, sondern allein Remifentanil.

25 der 60 Patienten erhielten über den Perfusor mit Propofol zusätzlich Remifentanil i.v. zur intraoperativen Analgesie. Ein Patient erhielt Remifentanil ohne Fentanyl. Die Initialdosis war 0,3-1,0 $\mu$ g/kgKG Remifentanil, die Erhaltungsdosis 0,1-0,5 $\mu$ g/kgKG Remifentanil pro Minute, wobei die Dosierung nach Einschätzung des intraoperativen Schmerzes durch den betreuenden Anästhesisten angepasst wurde. Das Opioid Remifentanil ist wegen seiner sehr kurzen Wirkdauer und guten Steuerbarkeit für Eingriffe am Auge besonders gut geeignet, weil die Substanz bis zum Operationsende zugeführt werden kann, ohne dass hierdurch die Aufwachphase verzögert würde (Larsen 2002). Die Anschlagzeit beträgt 0,5-0,75min. Die maximale analgetische Wirkung ist nach 1-2min erreicht. Remifentanil wird durch die Cholinesterase im Blut rasch abgebaut. Es ist ein reiner  $\mu$ -Opioidrezeptoragonist, der extrem kurz an die Opioidrezeptoren bindet. Die Analgesiedauer nach einer Injektion beträgt nur

wenige Minuten. Daher ist zur Durchführung einer Anästhesie die kontinuierliche intravenöse Infusion nötig. Intraoperativ ist es ebenso wirksam wie Fentanyl. Die analgetische Potenz von Fentanyl und Remifentanil ist gleich und liegt 100fach über dem von Morphin. Bei Remifentanil sind allerdings etwa 5-10min nach Beendigung der Infusion sämtliche Opiatwirkungen verschwunden. Diese sind Atemdepression, Sedierung und Analgesie. Remifentanil nimmt damit eine besondere Stellung unter den Opiaten ein. Während alle anderen Opiate in Abhängigkeit ihrer Dosis oder der intravenösen Infusionszeit einen „Überhang“ ihrer opiatpezifischen Wirkung zeigen, ist dies beim Remifentanil nicht der Fall (Kapila et al. 1995, Rosow 1993). Deswegen ist es beim Einsatz von Remifentanil wichtig über den postoperativen Schmerz frühzeitig nachzudenken und diesen z.B. durch Infiltration eines Lokalanästhetikums zu verhindern (Glass et al. 1993).

Die letzte Applikation von Fentanyl erfolgte in dieser Studie nie später als 30 Minuten vor OP-Ende. Die Applikation von Remifentanil wurde unmittelbar vor OP-Ende beendet.

## 2.4 Additive Lokalanästhesie am Auge

### 2.4.1 Definition und Wirkungsweise der Lokalanästhetika

Lokalanästhetika blockieren reversibel die Entstehung und Fortleitung des Aktionspotentials über Nervenfasern und verhindern dadurch die Schmerzempfindung ohne Ausschaltung des Bewusstseins. Eine Blockade kann an allen erregbaren Strukturen erreicht werden. Die Empfindlichkeit der verschiedenen Typen von Nervenfasern gegenüber der blockierenden Wirkung von Lokalanästhetika ist unterschiedlich (Büch und Rummel 1996). Ein peripherer Nerv besteht aus vielen tausend Nervenfasern. Diese weisen unterschiedliche Durchmesser von  $<1\mu\text{m}$  bis zu  $20\mu\text{m}$  auf und besitzen daher unterschiedliche Leitungsgeschwindigkeiten von  $<1\text{m/s}$  bis zu  $100\text{m/s}$ . Die Fasern werden nach Anatomie und Leitungsgeschwindigkeit in verschiedenen Gruppen A-C nach Erlanger und Gasser eingeteilt. Eine neuere Einteilung I-IV nach Lloyd und Hunt berücksichtigt funktionelle Kriterien. Dicke myelinisierte sensorische (afferente) A $\alpha\beta$ -Fasern versorgen empfindliche Mechanorezeptoren der Haut, Muskeln und Gelenke. Dünne myelinisierte A $\delta$ -Fasern und nicht-myelinisierte C-Fasern enden u.a. in Nozizeptoren. Die A $\delta$ -Fasern werden als „rasche Schmerzfasern“, die C-Fasern als „langsame Schmerzfasern“ bezeichnet. Die peripheren Nerven enthalten viele efferente Fasern. Die

myelinisierten Efferenzen der motorischen Nerven sind die A $\alpha$ -Motoaxone und die A $\gamma$ -Motoaxone, welche die Muskulatur innervieren und Kontraktionsbefehle übermitteln (Zimmermann 1994). Dünne Nervenfasern werden durch Lokalanästhetika früher ausgeschaltet als dicke Nervenfasern. So wird verständlich, dass die Funktion der sensiblen Fasern - und hier in erster Linie der schmerzleitenden C-Fasern (Durchmesser 0,4-1,2mm) - vor denjenigen der motorischen Fasern (A $\alpha$ , Durchmesser 12-20mm) ausfällt. Unter der Einwirkung eines Lokalanästhetikums auf einen sensiblen Nerven verschwinden die Empfindung in folgender Reihe: Schmerz, Kälte bzw. Wärme, Berührung und Druck. Nach Abklingen des Effektes kehren diese Empfindungen in umgekehrter Reihenfolge zurück, d.h. die Schmerzempfindung kehrt als letzte zurück. Ein Lokalanästhetikum muss folgende Eigenschaften besitzen: Die Schmerzausschaltung sollte rasch einsetzen, lange anhalten und reversibel sein. Die in die Blutbahn diffundierten Metaboliten sollten wegen ihren toxischen Nebenwirkungen rasch inaktiviert werden. Außerdem sollte es wasserlöslich, sterilisierbar und gewebsverträglich sein.

Physiologischerweise öffnen sich nach einer Depolarisation der Zelle deren spannungsabhängige Natriumkanäle durch Konformationsänderung. Die Folge ist ein Natriumeinstrom in die Zelle. Die Funktion der Lokalanästhetika besteht in der reversiblen Blockade solcher Natriumkanäle. Die reversible Nervenblockade entsteht durch Interaktion des Lokalanästhetikums (LA) mit den spannungsabhängigen Natriumkanälen der Nervenzellmembran. Die ungeladene hydrophobe Form des Lokalanästhetikums durchdringt die Zellmembran, die geladene hydrophile Form vermittelt an der Innenseite der Zellmembran die Wirkung durch Bindung an die Natriumkanäle. Die Potenz eines Lokalanästhetikums wird durch dessen Lipidlöslichkeit bestimmt, die Geschwindigkeit des Wirkteintritts durch den pK<sub>s</sub>-Wert und die Wirkdauer durch den Grad der Proteinbindung. Bei einem pH-Wert von 7,4 im Gewebe liegt das LA durch seinen pK<sub>s</sub>-Wert von 7,8-9 nur zu einem geringen Teil in der ionisierten Form vor. Die nicht ionisierte Form stellt die freie, lipidlösliche Base dar. In dieser Form kann das LA zwar die Zellmembran passieren aber nicht an den Natriumkanal binden. Erst die ionisierte, geladene Form des LA bindet an die hydrophoben Regionen des Natriumkanals. Die Bindung führt zu einer Konformationsänderung des Natriumkanals, der dadurch seine Funktion, den Austausch von Ionen (intrazellulär – extrazellulär) verliert und somit blockiert ist.

Da Lokalanästhetika nur in der nicht ionisierten Form den Wirkort erreichen können entstehen bei niedrigen pH-Werten Probleme. In entzündlichem Gewebe (pH-Wert <6), liegt nur noch ein geringer Anteil der LA in der lipidlöslichen Form vor. Lokalanästhetika können

dann nicht in die Zelle diffundieren und die Natriumkanäle blockieren (Büch und Rummel 1996).

Lokalanästhetika lassen sich in Ester- und Amidverbindungen unterteilen. Dabei wird ein hydrophiles, meist tertiäres Aminende durch eine Ester- oder Amidbindung mit einem lipohilen aromatischen Ende verbunden. Lokalanästhetika vom Esterotyp werden im Plasma durch die Pseudocholinesterase abgebaut, Lokalanästhetika vom Amidtyp werden in der Leber metabolisiert. Lokalanästhetika vom Amidtyp verursachen selten allergische Reaktionen (Dullenkopf und Borgeat 2003). Lokalanästhetika führen unabhängig von ihrer Konzentration im Gewebe zu Nebenwirkungen v.a. im ZNS und am Herzen. Berichte über die Toxizität, insbesondere der lang wirkenden Lokalanästhetika Bupivacain und Etidocain, führten zur Einführung von Ropivacain, welches weniger kardio- und neurotoxisch ist (McClure 1996).

## 2.4.2 Verwendete Pharmaka

### 2.4.2.1 Ropivacain

Ropivacainhydrochlorid (Naropin® 0.75%, Pharamzeutischer Unternehmer: AstraZeneca GmbH, D-22876 Wedel) ist ein langwirksames Lokalanästhetikum vom Amidtyp. Ropivacain ist das Enantiomer (Isomer) des Hydrochloridsalzes von S-(-)-1-Propyl-2',6'-Pipocoloxylidid. Während Bupivacain als Razemat, also einer Mischung 1:1 des S(-)-Isomer und des R(+)-Isomer, in der Klinik Verwendung findet, liegt Ropivacain als S(-)-Isomer vor (Graf 1997). Es ist weniger toxisch und hat eine längere Wirkungsdauer als die R-Form (Wildsmith et al. 1989). Der Beginn der Anästhesie setzt bei Leitungs- und Infiltrationsanästhesie nach 1 bis 5 Minuten ein und hält 2 bis 6 Stunden an (AstraZeneca GmbH 2000). Ropivacain wurde ursprünglich schon 1957 beschrieben, aber nicht vor 1986 klinisch untersucht (McLure et al. 1999). Erst 1996 wurde Ropivacain in die Anästhesiologie klinisch eingeführt. Es ist somit das neueste Lokalanästhetikum aus der Reihe der Amino-Amide (Biscoping 1997).

Ropivacain wurde als erstes Aminoamidlokalanästhetikum als reine S(-)-Form eingeführt. Zunächst deshalb, weil die S(-)-Form eine längere Wirkdauer aufweist. Erst später wurde klar, dass dieses Enantiomer die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bupivacain mit geringerer Toxizität besaß. Der kardiotoxische Plasmaspiegel für Ropivacain auf Ebene des

AV-Knotens und intraventrikulär liegt höher als für Bupivacain und Levobupivacain. Auch erwiesen sich ropivacaininduzierte Symptome im Tierversuch als weniger therapierefraktär. Auf der anderen Seite ist Ropivacain weniger potent als Bupivacain und wird daher in höheren Konzentrationen eingesetzt. Toxische Reaktionen wurden aber auch bei der Anwendung von Ropivacain beschrieben. Der pKs-Wert von Ropivacain beträgt 8,1, die Proteinbindung 94%. Ropivacain wird in der Leber verstoffwechselt, die Clearance beträgt 440 ml/min. Nach versehentlicher intravenöser Verabreichung wird weniger als 1% über die Niere ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten sind 3-Hydroxy- und 4-Hydroxy-Ropivacain; beide sind weniger lokalanästhetisch wirksam als die Ausgangssubstanzen. Die Pharmakokinetik bei Kindern zwischen 1 und 12 Jahren zeigte sich altersunabhängig. Ropivacain liegt als reines S-Enantiomer vor. Die Reinheit hierfür beträgt mindestens 99,5%. Die chemische Struktur des Moleküls ähnelt der des Mepivacain und Bupivacain. Im Gegensatz zum Bupivacain ist als Alkylrest am Piperidring eine Propylgruppe vorhanden. Trotz der hohen Proteinbindung von Ropivacain ist die Lipophilie mit der mittellang wirksamer LA, wie Mepivacain, vergleichbar. Die Kinetik am Natriumkanal lässt sich als „fast-in, medium-out“ bezeichnen. Für die klinische Anwendung gilt, dass Ropivacain in höherer Konzentration verwendet wird als Bupivacain. Ein weiterer Vorteil des Ropivacain im Vergleich zu Bupivacain liegt in der ausgeprägten Differenzialblockade bei der Anwendung von Ropivacain. Dies bedeutet weniger motorische Blockade bei gleicher sensorischer Blockadequalität. Ropivacain wird in Konzentrationen zwischen 0,2% und 1% zur Infiltrations- und Epiduralanästhesie sowie zur peripheren Nervenblockade benutzt. Im Gegensatz zu dem Razemat Bupivacain soll Ropivacain in niedrigen Konzentrationen einen gering vasokonstriktorischen Effekt haben. Ropivacain ist auf dem Wege, Bupivacain und andere LA in vielen Bereichen der Regionalanästhesie als Standardlokalanästhetikum zu verdrängen (Dullenkopf und Borgeat 2003).

Für die Anwendung am Auge ist Ropivacain geeignet. Die Wirksamkeit und Sicherheit sind gut untersucht (Uy et al. 2002). Zur retro- oder peribulbären Anästhesie werden Konzentrationen von 0,75% oder 1% Ropivacain verwendet. Ropivacain ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika vom Amidtyp. Ebenso besteht eine Kontraindikation bei Patienten mit Schockzuständen sowie Hypovolämie und bei Infektionen der Injektionsstelle.

Allergische Reaktionen auf Lokalanästhetika vom Amidtyp sind selten. Nebenwirkungen unspezifischer Art wie z.B. Bradykardie, Erbrechen, Parästhesien können auftreten (AstraZeneca GmbH 2000).

#### 2.4.2.2 Hyaluronidase

Der Wirkstoff Hyaluronidase (Hyalase® „Dessau“ 150 I.E., Pharma Dessau GmbH, D-06842 Dessau) wird Lokalanästhetika zur Resorptionsbeschleunigung zugesetzt. Hyaluronidase gehört zu den Enzympräparaten. Die therapeutische Wirkung beruht auf dem gewebeauflockernden Effekt, dem sog. „Spreading Factor“. Dieses lysosomale Enzym vermag Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat C, beides Mucopolysaccharide, zu spalten und zu depolymerisieren. Hyaluronsäure spielt ein Rolle als Bestandteil der Bindegewebsgrundsubstanz. Hyaluronsäure findet sich in hoher Konzentration in der Nabelschnur, in der Haut, im Knochen, im Knorpel und im Glaskörper des Auges. Es findet Einsatz in der Allgemeinmedizin und in der Augenheilkunde. Da die Permeabilitätsbarrieren verändert werden, führt der Zusatz von Hyaluronidase zu einem schnelleren Wirkungseintritt der Lokalanästhetika. Außerdem wird das anästhesierte Gewebeareal vergrößert (Mantovani et al. 2001, Kallio et al. 2000, Lewis-Smith 1986). Die Schmerzen nach einem operativen Eingriff sind geringer (Pharma Dessau GmbH 2001). In der Augenheilkunde bewirkt der Zusatz der Hyaluronidase zum Lokalanästhetikum eine ausgeprägte Hemmung der Bulbusmotilität. Kontraindiziert ist Hyalase® „Dessau“ bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Hyaluronidase oder Rinderprotein, bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern, venöser Stauung oder Schocksymptomatik. Ferner darf es nicht in infiziertes Gewebe injiziert werden, da es bestehende Infektionen verstärkt. Hyalase® „Dessau“ 150 I.E. liegt als Trockensubstanz in Ampullen vor. Diese wird vor der Anwendung in einem geeigneten Lösungsmittel oder in der Injektionslösung selbst aufgelöst. Für die Retro- oder Peribulbäranästhesie ist eine Gesamtdosis von 75-100 I.E. Hyaluronidase ausreichend (Pharma Dessau GmbH 2001). Die Kombination von Hyaluronidase und Ropivacain wurde für die Peribulbäranästhesie in 2 kürzlich erschienenen Studien untersucht (Mantovani et al. 2001, Woodward et al. 2000).

#### 2.4.2.3 Mischungsverhältnis und Darreichungsform

An jedem Operationstag wurde die Mischung Lokalanästhetikum + Hyaluronidase am Morgen zubereitet. Hyaluronidase (Hyalase® „Dessau“ 150 I.E.) wurde mit 2ml Ropivacain (Naropin®) aufgelöst. Von dieser Lösung wurde 1ml in eine Einmalspritze aufgezogen und entweder 4ml oder 2ml Naropin® zugesetzt. Die Gesamtdosis Hyalase® „Dessau“ war damit 75 I.E. Die Spritze wurde dem Operateur entweder prä- oder postoperativ angereicht.

### 2.4.3 Technik der Lokalanästhesie

Für Operationen am Auge wurden verschiedene Techniken der Lokalanästhesie etabliert (Rex 2001, Dutton et al. 2001). Je nach Art der Operation und gewünschtem anästhesiertem Areal des Auges kann zwischen folgende Lokalanästhesieverfahren gewählt werden:

- Retrobulbäranästhesie mit und ohne Fazialisblock
- Peribulbäranästhesie
- Subkonjunktivale (perilimbale) Infiltrationsanästhesie
- Episkleralanästhesie / Subtenonale Blockade
- Topische korneokonjunktivale Anästhesie („Tropf-Anästhesie“)
- Infiltrationsanästhesie der Augenlider

#### 2.4.3.1 Peribulbäranästhesie

Davis und Mandel publizierten 1986 die Technik der „posterior peribulbar anesthesia“. Bei dieser Methode werden zwei Injektionen durchgeführt, die erste temporal unten und die zweite nasal oben, jeweils transkutan durch Unter- bzw. Oberlid (Davis and Mandel 1986, Hessemer 1994). Der Patient blickt bei den Injektionen geradeaus. Die Kanüle wird annähernd parallel zum Orbitaboden bzw. Orbitadach geführt, damit die Injektionen sicher außerhalb des Muskelkonus erfolgen. Das Depot des Lokalanästhetikum erfolgt jeweils retroäquatorial. Ein Teil der Injektion kann jedoch auch vor dem Äquator deponiert werden (Lint 1914, Hessemer 1994). Für die Peribulbäranästhesie werden abgestumpfte Kanülen mit

einer Länge von 20-30mm verwendet (Davis and Mandel 1990, Whitsett et al. 1990). Bei der Peribulbäranästhesie kann auf die nasal obere Injektion verzichtet werden (Watts and Pearce 1988, Schneider et al. 1989, Tenner 1990). Bei ungenügendem anästhetischem Effekt soll die erste Injektion durch eine zweite nasal unten ergänzt werden.

In dieser Studie wurde die additive Lokalanästhesie in Form der Peribulbäranästhesie durchgeführt. Damit wurden die Risiken, die sich bei der Durchführung einer Retrobulbäranästhesie ergeben würden, vermieden (Perello et al. 2000).

#### 2.4.3.2 Injektion des Lokalanästhetikums

Die Wahl des Zeitpunktes der Injektion und der Injektionsdosis erfolgte randomisiert. Die Injektion wurde vom Operateur selbst durchgeführt. Dem Operateur wurde die vorbereitete Spritze mit der gewählten Dosis entweder zu Beginn oder zum Ende der Operation angereicht, also nach Einleitung bzw. vor Ausleitung der Allgemeinanästhesie. Die Dosis des Lokalanästhetikums war entsprechend der Gruppe 1ml, 3ml oder 5ml. Für die Injektion wurden abgestumpfte Einmalkanülen, so genannte Atkinson-Kanülen (0,50 x 32mm entsprechend 25G x 1 1/4“) verwendet. Vor der Injektion wurde der Hautbereich des Operationsfeldes mit einer 10% Jodlösung desinfiziert. Es wurde am unteren Orbitarand am Übergang vom lateralen zum mittleren Drittel eingestochen. Der Injektionswinkel betrug ca. 70 Grad und war nach medial-cranial in Richtung des hinteren Augenpol gerichtet. Die angeschliffene Seite der Kanülenöffnung wurde der Bulbuswand zugewandt. Nach dem Einstechen der Injektionsnadel wurde probeweise aspiriert. Danach wurde langsam das Lokalanästhetikum in das periorbitale Fettgewebe injiziert.

## **2.5 Untersuchungsparameter**

### **2.5.1 Allgemeine Parameter**

Es wurden Name, Alter, Geschlecht der Patienten notiert. Am Tag der Operation wurde die Dauer der Operation, die Operations-Art sowie das Datum der Operation festgehalten.

### **2.5.2 Prämedikation**

Dem Anästhesieprotokoll wurde die Prämedikation mit Midazolam [mg] entnommen.

### **2.5.3 Schmerztherapie**

Ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des postoperativen Schmerzes war der Schmerzmittelverbrauch vor, während und nach der Operation. Bei der Erhebung dieser Angaben wurden verschiedene Aspekte berücksichtigt.

#### **2.5.3.1 Präoperativ**

Die Patienten wurden in der Anamnese zu ihrem individuellen Schmerzmittelverbrauch befragt. Insbesondere wurde gefragt, ob im Zeitraum vor der Operation (bis zu 4 Wochen präoperativ) regelmäßig Analgetika eingenommen worden waren. Außerdem wurde notiert, welche Analgetika in welcher Dosis präoperativ auf Station verabreicht worden waren.

### 2.5.3.2 Intraoperativ

Dem Anästhesieprotokoll wurden die Daten der intraoperativen Analgesie entnommen. Die Fentanylmenge [mg] wurde notiert. Wurde intraoperativ Remifentanil als Dauerinfusion verwendet, wurde dies in das Studienprotokoll aufgenommen.

### 2.5.3.3 Postoperativ

Es wurden die Analgetika, die im Aufwachraum nach der Narkoseausleitung und nach Beendigung der intraoperativen Analgesie (TIVA) appliziert wurden erfasst. Im Aufwachraum waren die Patienten zwischen 30 und 60 Minuten nach der OP unter Beobachtung. Außerdem wurden die Analgetika notiert, die dem Patienten postoperativ auf der Krankenstation verabreicht wurden.

Nachstehende Substanzen kamen postoperativ bei Bedarf zum Einsatz:

Tabelle 2.5.3.3: Analgetika

	<b>Nicht-Opiodanalgetika</b>	<b>Opiode</b>
<b>Aufwachraum</b>	Metamizol 2,5g i.v. Paracetamol 1000mg supp.	Piritramid 3,75-7,5mg i.v.
<b>Station</b>	Paracetamol 500-1000mg p.o., supp. Diclofenac 50-100mg p.o., supp.	

#### 2.5.4 Visuelle Analogskala (VAS)

Nach der Operation wurde zu drei Zeitpunkten mit der Visuelle Analogskala (VAS) die Schmerzempfindung geprüft:

- 1 Stunde postoperativ
- 3 Stunden postoperativ
- 24 Stunden postoperativ

Mit der VAS lässt sich die Intensität der Schmerzen quantifizieren. Der Patient kann die Stärke seiner Schmerzen subjektiv angeben und der Untersucher kann diese dann objektiv auswerten (Fosnocht 2003 et al., Lock et al. 2003, Fekrat et al. 2001). Allgemeine Verbreitung erfuhr die VAS durch die Abhandlung von Aitken Ende der sechziger Jahre (McCormack et al. 1988). Heute ist die VAS ein weitverbreitetes Instrument zur Erfassung der subjektiven Schmerzintensität.

Bei der Anwendung der VAS wird der Patient gebeten, seinen aktuell empfundenen Schmerz auf der Skala einzuordnen und zu markieren. Sie erstreckt sich vom Zahlenwert 0, der bedeutet „kein Schmerz“, bis zum Zahlenwert 100, der bedeutet „maximal vorstellbarer Schmerz“. Bei mehreren Befragungszeitpunkten in der postoperativen Phase kann so ein Profil der Schmerzintensität für den jeweiligen Patienten erstellt werden. Es gibt verschiedene Schmerzskalen, die im Verlauf der Entwicklung immer weiter entwickelt wurden. Dem Patienten kann eine 10cm lange Linie mit den Extremen „überhaupt kein Schmerz“ und „maximal vorstellbarer Schmerz“, auf der er mit einem Bleistiftstrich die aktuelle Intensität anzeichnet, vorgegeben werden. Es konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass verbale Zusatzinformationen auf der VAS wie leicht, mäßig etc. nachteilig waren. Die Patienten gruppierten ihre Angaben regelmäßig um diese verbalen Schmerzbeschreibungen (Huskisson 1974). Unter den verschiedenen Designs der VA-Skalen wird derzeit die nicht unterteilte und ohne Kommentare versehene Linie bevorzugt (Scott and Huskisson 1976). Nach Erfahrungen von Lehmann hat sich eine VAS im Rechenschieberformat gut bewährt. Hiermit ist es möglich, den Schmerzverlauf im Aufwachraum oder auf Normalstation genau so wie z. B. Blutdruck, Puls etc. zu protokollieren (Lehmann 1990). Während verbale Deskriptoren von den meisten Patienten einfacher zu verstehen sind, aber Probleme bei der statistischen Auswertung bereiten können, besitzen analoge Skalen den Vorteil eines Kontinuums, das insbesondere bei der Verlaufskontrolle eine feinere Graduierung ermöglicht (Lehmann 1990).

Zur statistischen Auswertung der VAS gibt es widersprüchliche Aussagen, ob sie als Ordinalskala anzusehen ist und somit nur mittels nicht-parametrischer Methoden auszuwerten ist oder ob sie eher als Intervallskala zu betrachten ist und parametrische Methoden Anwendung finden können. Die Anwendung parametrischer Tests wird vom Vorhandensein einer Normalverteilung abhängig gemacht (Meyer 1990, Manta et al. 1993). Da aber der postoperative Schmerz, wie viele medizinische Merkmale, eine rechtsschiefe Verteilung zeigt, also linksgipflig ist, sind hier nicht-parametrische Tests angezeigt (Huskisson 1982).

In der vorliegenden Studie wurde eine VAS der Firma Grünenthal (Grünenthal GmbH, D-52076 Aachen) verwendet.

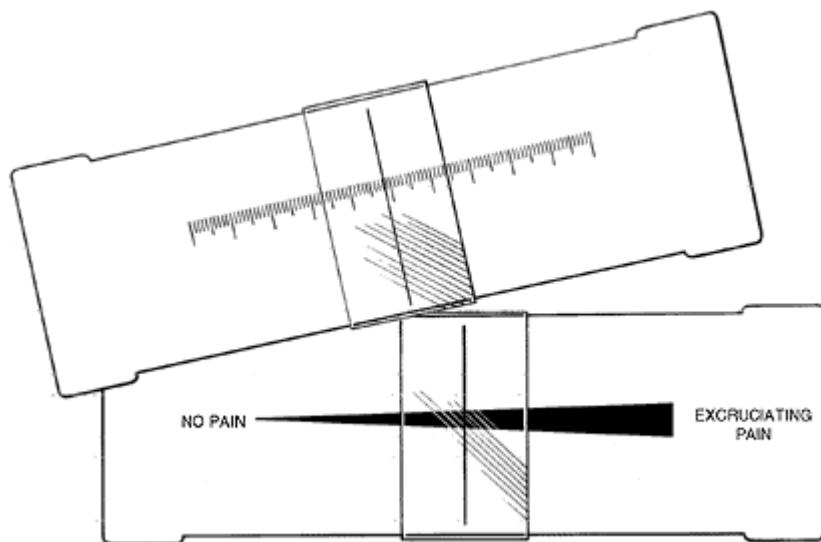


Abbildung 2.5.4.: Visuelle Analogskala (VAS)

Der Patient sah auf der Vorderseite eine Linie in Form eines „Crescendo“. Der Untersucher konnte rückwärtig auf einer Skala den eingestellten Wert als Zahlenwert ablesen. Markiert wurde entsprechend dem Aufbau eines Rechenschiebers mit einem verschiebbaren Plastikschieber. Die Werte wurden gemäß der Einteilung auf 1/100 genau abgelesen. Ansätze zur Interpretation der Zahlenwerte besagen: <20 = leichte Schmerzen, 20-40 = mäßige Schmerzen, 40-60 = starke Schmerzen und 60-80 = sehr starke Schmerzen (Foley 1994).

In den gegenwärtigen Studien wird das Schmerzempfinden der Patienten zu einem definierten Zeitpunkt angegeben (Henzler et al. 2002, Kawohl et al. 2002, Kristin et al. 2001, Fekrat 2001, Ates et al. 1998). Die Patienten wurden in vorliegenden Studie zu ihrem Schmerzempfinden 1 Stunde, 3 Stunden und 24 Stunden postoperativ befragt. Zusätzlich wird hier aber auch das mittlere Schmerzempfinden der Patienten für einen definierten Zeitraum, die ersten 24 Stunden nach der Operation, angegeben (siehe 3.2.1.4.).

## 2.5.5 Verlaufsprotokoll

Es wurde vor Beginn der Studie eine Verlaufsprotokoll erstellt, in dem die festgelegten Parameter schriftlich festgehalten wurden.

<b>ITN + Peribulbäranaesthesia (Ropivacain 0,75%)</b>		
<b>Patient</b>		
Name:	Vorname:	Stat./ Zi.:
Geburtstag:	Geschlecht:	
<b>Operation</b>		
OP-Datum:	OP-Art:	
OP-Anfang: h	OP-Ende: h	OP-Dauer: min
<b>Intra-OP Analgesie</b>		
Fentanyl:	mg	
Remifentanil:	mg	
<b>Prämedikation</b>		
Midazolam:	mg	Sonstiges:
<b>Analgesie</b>		
Prä-OP	1. Vortag:	[Substanzen in mg]
Post-OP	im Aufwachraum:	[Substanzen in mg]
	auf Station:	[Substanzen in mg]
<b>VAS-Wert (0-100) nach</b>		
1h :	3h:	24h:

Abbildung 2.5.5: Verlaufsprotokoll

## 2.6 Statistik

Bei der Normalverteilung wurde der arithmetische Mittelwert mit dem Standard Error of the mean (SEM) angegeben. Bei nicht normalverteilten Werten wurde der Median als Mittelwert mit entsprechenden Streuungsmaßen angegeben. Die Signifikanzprüfung eines Unterschiedes zweier Mittelwerte erfolgte bei den normalverteilten Werten mit dem Student's-t-Test für verbundene bzw. unverbundene Stichproben. Bei nicht normalverteilten Werten wurde die Signifikanz für unverbundene Stichproben mit dem U-Test nach Mann und Whitney und für verbundene mit dem Wilcoxon-Test getestet. Bei der Analyse von mehr als zwei Stichproben

mit schiefer Verteilung wurde der Kruskal-Wallis-Test für unverbundene Stichproben eingesetzt. Bei normalverteilten Daten wurde die unifaktorielle Varianzanalyse ANOVA angewendet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgesetzt.

Die Datenanalyse wurde mit der Statistik-Software SPSS® für Windows Version 11.5 vorgenommen. Die dazugehörigen Grafiken wurden mit den darin integrierten Optionen „Diagrammfunktionen und interaktive Grafiken“ erstellt.

Unterschiede wurden in den Grafiken mit „x“ bis „xxxx“ bezeichnet und entsprechen den in der Tabelle 2.6 angegeben Wahrscheinlichkeitswerten p. Die Stichproben, zwischen denen ein signifikanter Unterschied besteht, werden durch eine horizontale Klammer kenntlich gemacht.

Tabelle 2.6: p-Werte

p < 0,05	x
p < 0,01	xx
p < 0,001	xxx
p < 0,0001	xxxx

Die Abbildungen zur Darstellung der VAS-Werte unter 3.2.1. zeigen „Box-and-Whiskers-Plots“ mit der Angabe des Medians und den entsprechenden Streuungsmaßen. Die Box beinhaltet 50% der Stichprobe, der horizontale dicke schwarze Strich gibt den Median an. Dieser entspricht der 50. Perzentile. Die untere Begrenzung der Box entspricht der 25. Perzentile, die obere der 75. Perzentile. Die Lage des Minimums und des Maximums werden durch dünne horizontale Linien angegeben. Ausreißer sind Werte, die um mehr als anderthalb Boxlängen außerhalb der Box liegen. Ausreißer werden im „Box-Plot“ mit einem Kreis markiert. Extremwerte sind Werte, die um mehr als drei Boxlängen außerhalb der Box liegen. Extremwerte werden im „Box-Plot“ mit einem Stern markiert. Auf der Ordinate sind die postoperativen Schmerzen dargestellt. 0 bedeutet kein Schmerz, 100 bedeutet maximal vorstellbarer Schmerz. Auf der Abszisse sind die postoperativen Bestimmungszeitpunkte nach 1 Stunde, 3 Stunden und 24 Stunden bzw. die fünf Gruppen (Studiengruppen und Vergleichsgruppe) dargestellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Parameter

Die vier Untersuchungsgruppen dieser Studie unterschieden sich hinsichtlich der Dosis des Lokalanästhetikum und des Zeitpunktes der Peribulbärinjektion (siehe 2.1.2).

Tabelle 3.1: Gruppenzuordnung

	Ropivacain [ml]	Zeitpunkt der Injektion
<b>Gruppe 1</b>	1	präoperativ
<b>Gruppe 2</b>	3	präoperativ
<b>Gruppe 3</b>	5	präoperativ
<b>Gruppe 4</b>	5	postoperativ

##### 3.1.1 Geschlechtsverteilung

Das Patientengut setzte sich aus 33 Frauen und 27 Männern zusammen. Die Geschlechtsverteilung in den vier Untersuchungsgruppen war ähnlich. Es zeigte sich kein Unterschied (Chi<sup>2</sup>-Test; p = 0,86).

Tabelle 3.1.1: Geschlechtsverteilung

	Patientenzahl in Gruppe			
	1	2	3	4
weiblich	9	9	7	8
männlich	6	6	8	7

### 3.1.2 Patientenalter

Das Alter der Patienten lag zwischen 22 und 85 Jahren. In den vier Untersuchungsgruppen lag das mittlere Patientenalter zwischen  $46 \pm 4$  und  $58 \pm 5$  Jahren. Die Mittelwerte unterschieden sich nicht (ANOVA;  $p = 0,16$ ).

Die Frauen waren im Mittel  $58 \pm 3$  Jahre alt, die Männer  $47 \pm 3$  Jahre. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied (t-Test;  $p < 0,05$ ).

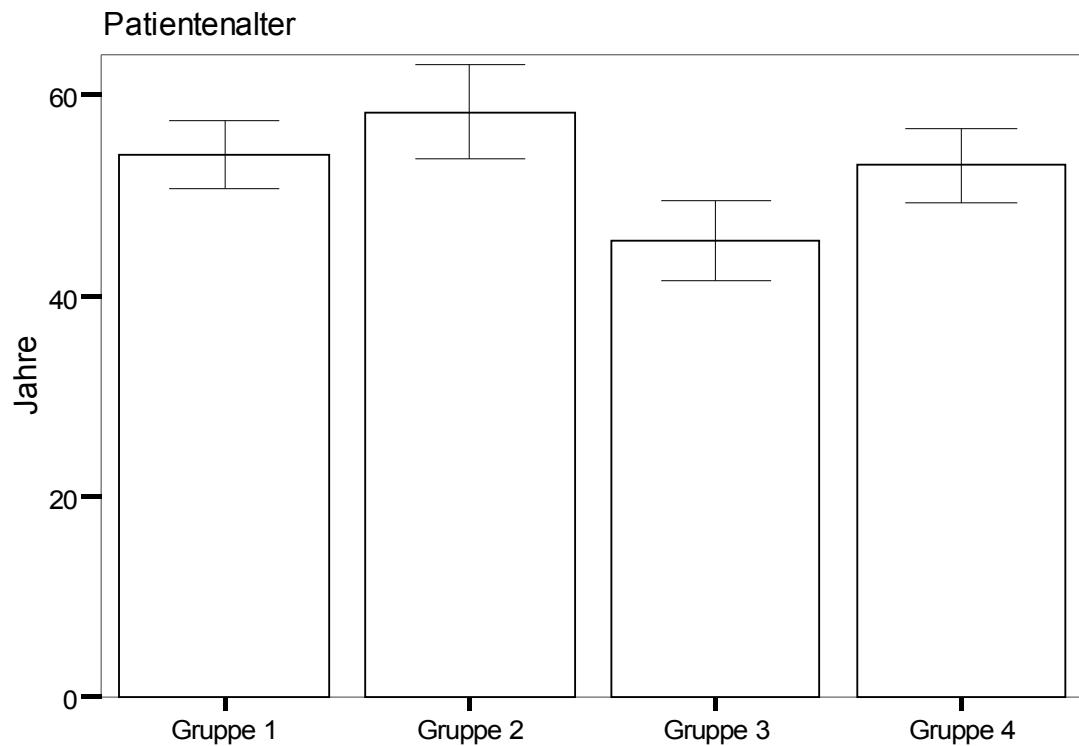


Abbildung 3.1.2: Mittelwerte des Patientenalters  $\pm$  SEM

### 3.1.3 Operationsdauer

Die Operationen dauerten im Mittel zwischen  $54 \pm 5$  und  $59 \pm 5$  Minuten. Die Operationsdauer war für die vier Untersuchungsgruppen nicht unterschiedlich (ANOVA;  $p = 0,924$ ).

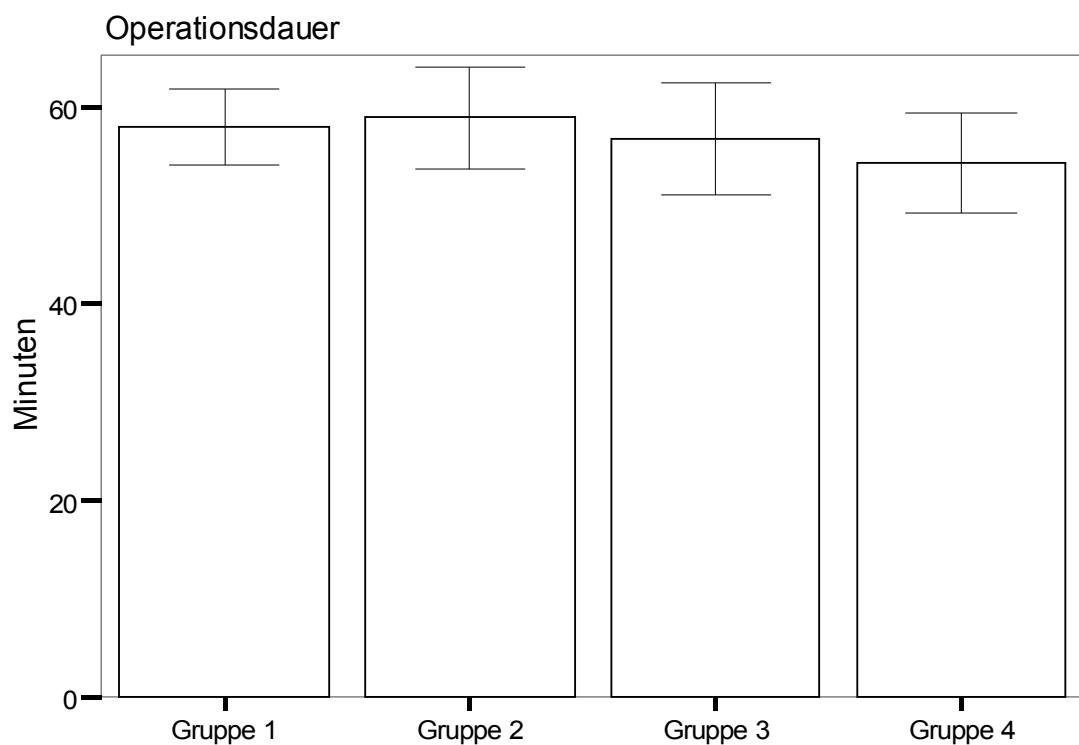


Abbildung 3.1.3: Mittlere Operationsdauer  $\pm$  SEM

### 3.1.4 Prämedikation

46 von 60 Patienten (46%) erhielten die Standardprämedikation 7,5mg Midazolam p.o. am Morgen des Operationstages. 11 Patienten (18%) erhielten 3,75mg Midazolam. 2 Patienten erhielten keine Prämedikation. 1 Patient erhielt auf Grund seines erhöhten Körpergewichtes 11,25mg Midazolam. Die Untersuchungsgruppen unterschieden sich hinsichtlich der Prämedikation mit Midazolam nicht (Kruskal-Wallis-Test;  $p = 0,548$ ). Der Median lag in allen Untersuchungsgruppen bei 7,5mg Midazolam.

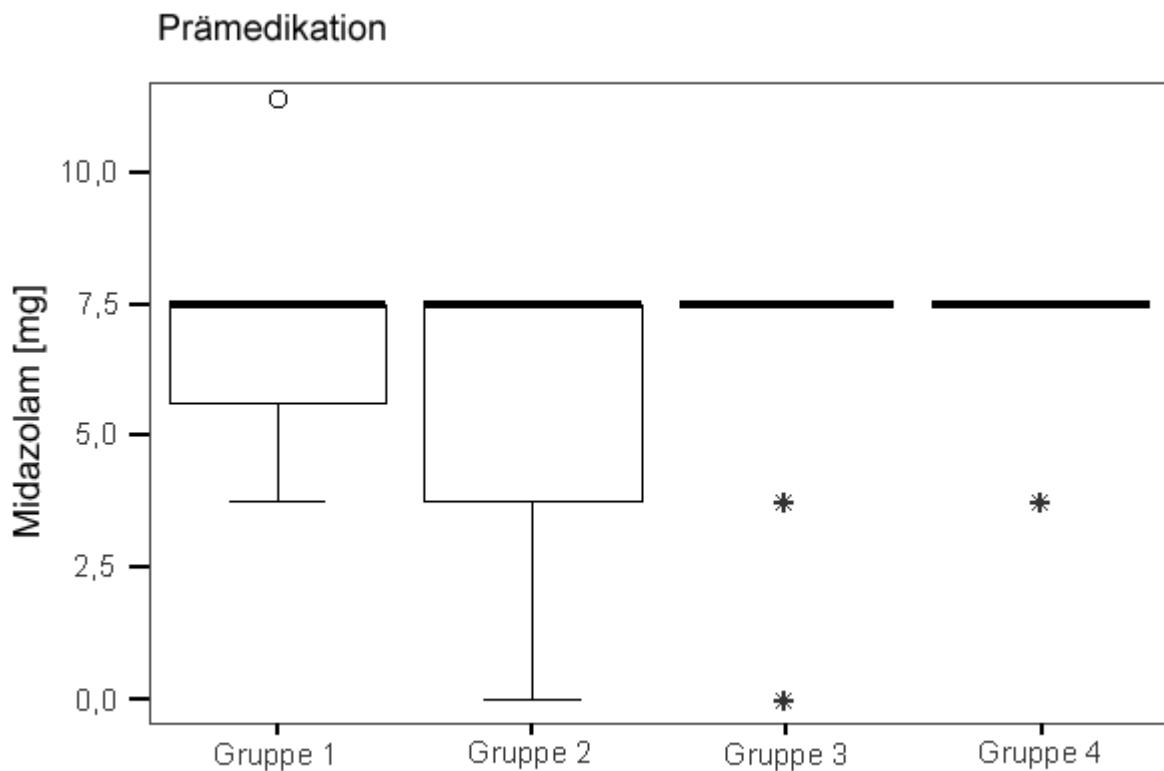


Abbildung 3.1.4: Prämedikation mit Midazolam

### 3.1.5 Fentanyl intraoperativ

Von den 60 Patienten erhielten 59 Patienten intraoperativ Fentanyl zur Analgesie im Rahmen der TIVA (siehe 2.3.2). Die Fentanyldosis zeigte innerhalb der Gruppen keine Normalverteilung. Die maximale Dosis lag bei 0,40mg Fentanyl. Da wegen der fehlenden Normalverteilung keine arithmetischen Mittelwerte berechnet werden konnten, wurden die Fentanyldosen in Gaben bis zu 0,1mg bzw. über 0,1mg zusammengefasst. Die folgende Abbildung zeigt die Fentanyldosen der vier Gruppen. Es zeigte sich kein Unterschied (Chi<sup>2</sup>-Test;  $p = 0,202$ ). Die Gruppe 3 wies mit 11 Patienten die meisten Patienten mit einer Fentanyldosierung unter 0,1mg Fentanyl auf.

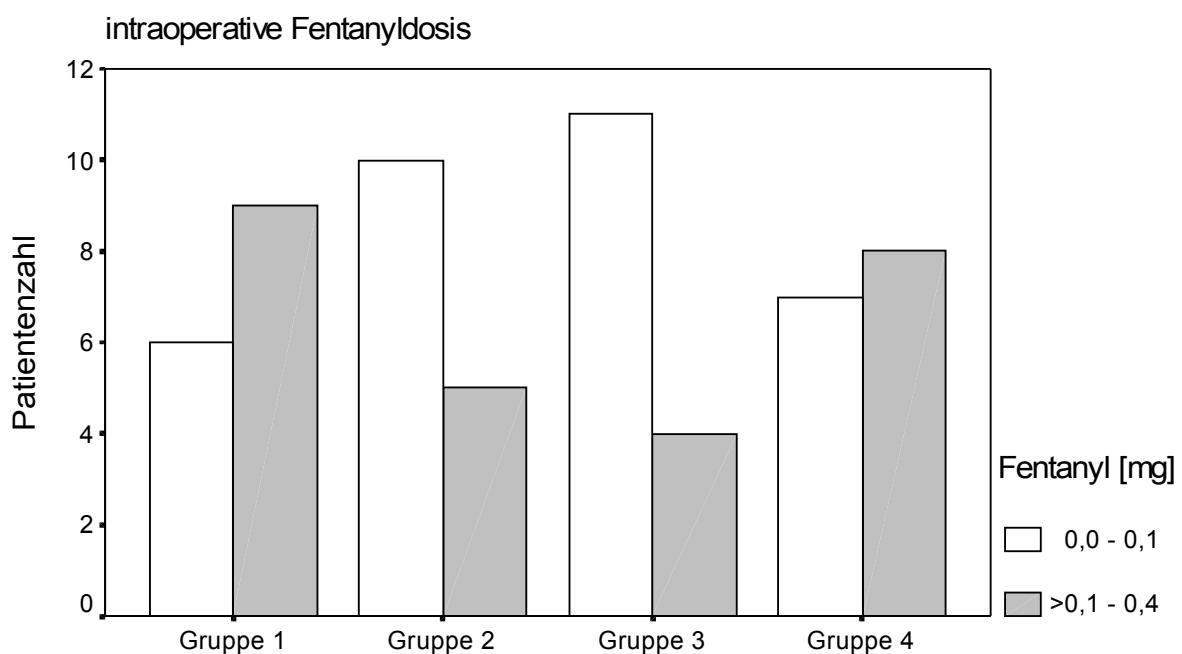


Abbildung 3.1.5.: Intraoperative Fentanyldosis bis zu bzw. über 0,1mg Fentanyl

### 3.1.6 Remifentanil intraoperativ

Als Ergänzung zur Analgesie durch Fentanyl für die TIVA wurde Remifentanil während der Operation appliziert. 26 Patienten (43%) erhielten Remifentanil. Zwischen den 4 Gruppen zeigten sich keine Unterschiede (Chi<sup>2</sup>-Test; p = 0,394).

Tabelle 3.1.6: Remifentanil intraoperativ in den 4 Untersuchungsgruppen

	Patientenzahl der Gruppe			
	1	2	3	4
ohne Remifentanil	10	6	10	8
mit Remifentanil	5	9	5	7

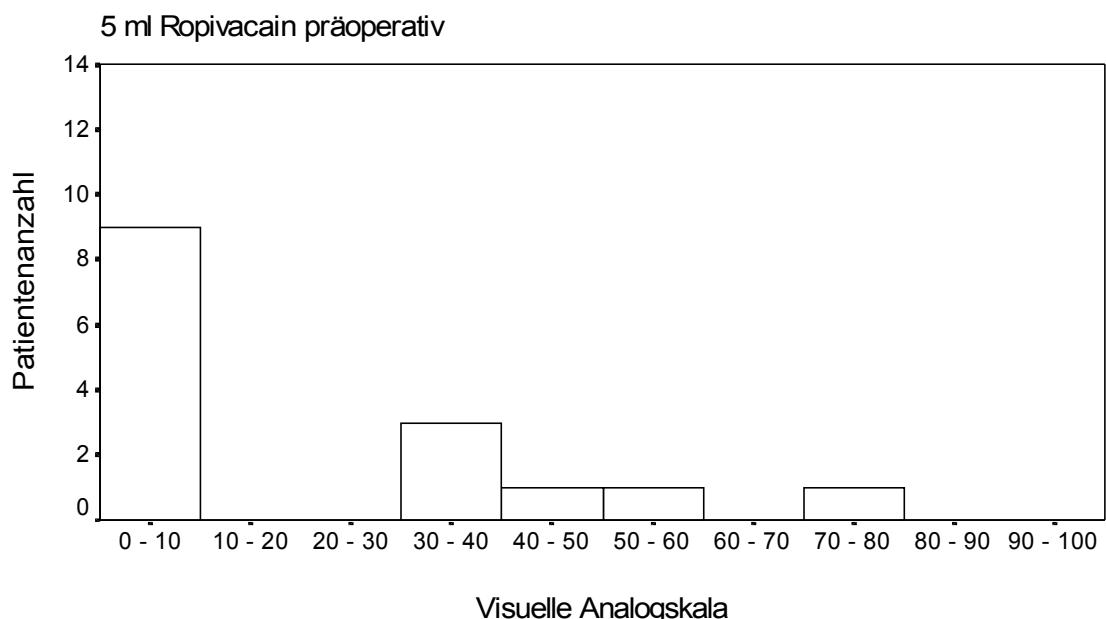
### 3.2 Spezielle Parameter

#### 3.2.1 Visuelle Analogskala (VAS)

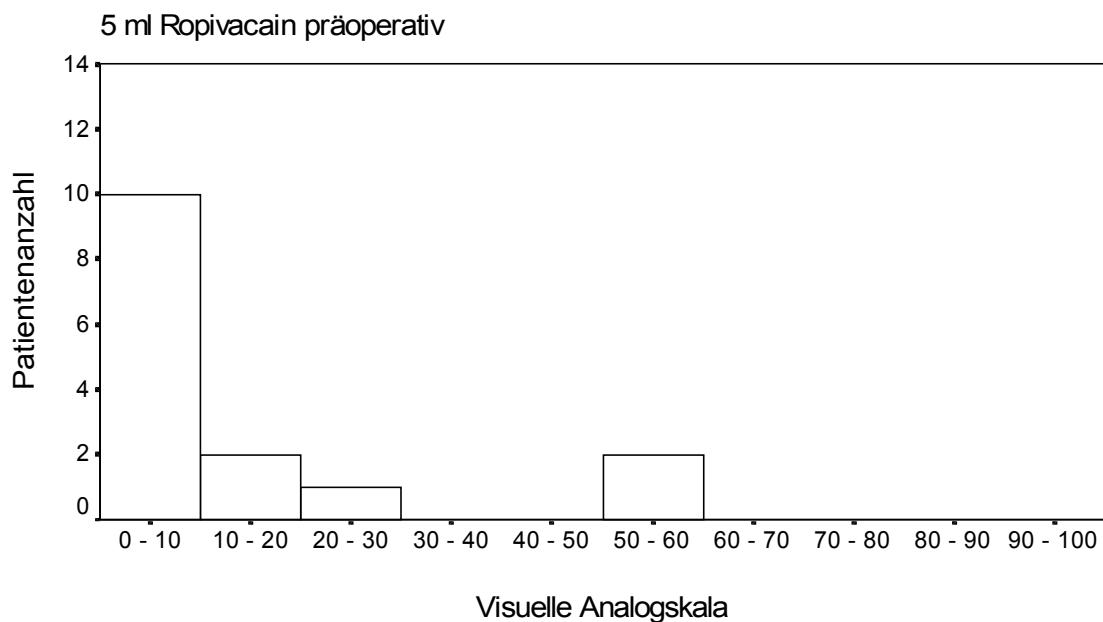
Im folgenden wird dargestellt, wie die Patienten ihre Schmerzen subjektiv beurteilten. Dazu wurden die Patienten gebeten 1 Stunde, 3 Stunden und 24 Stunden nach der Operation ihre Schmerzen anhand der VAS anzugeben.

Die Schmerzangaben mit der VAS waren nicht normalverteilt. Beispielhaft sind die Ergebnisse der Gruppe 3 dargestellt.

##### a) 1 Stunde postoperativ



b) 3 Stunden postoperativ



c) 24 Stunden postoperativ

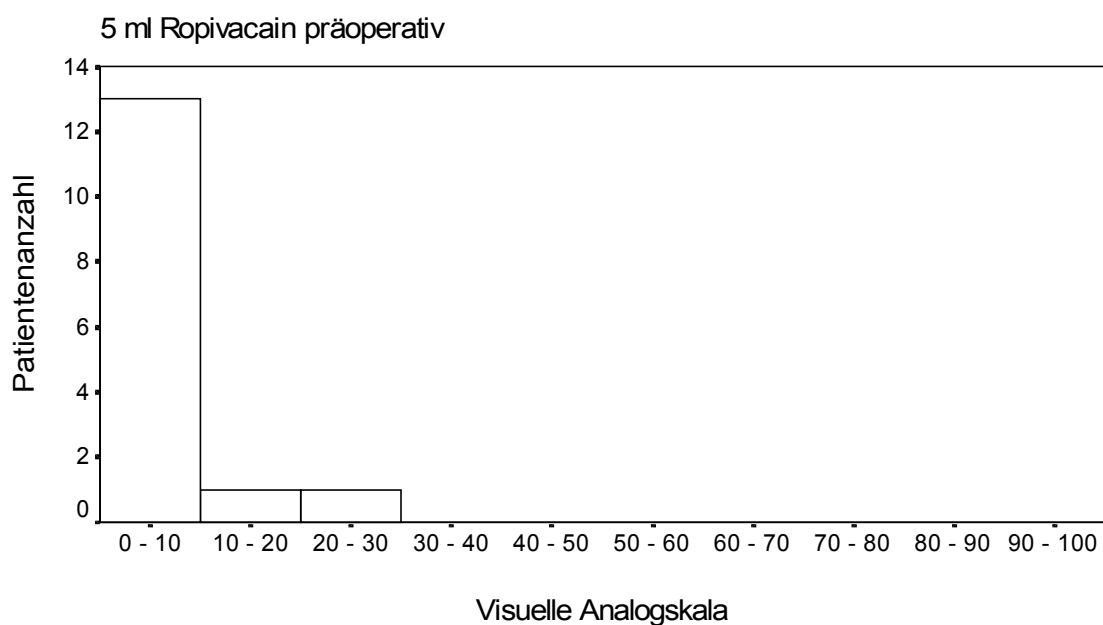


Abbildung 3.2.1 a) - c): Histogramme der VAS-Werte der Gruppe 3 (5ml Ropivacain präoperativ) für die drei Bestimmungszeitpunkte a) 1 Stunde, b) 3 Stunden und c) 24 Stunden nach der Operation

Da die Werte der VAS nicht normalverteilt waren, werden die Ergebnisse als Box-Plots mit dem jeweiligen Median und seinen Streuungsmaßen (siehe 2.6) dargestellt.

### 3.2.1.1 Postoperative Schmerzen

#### 3.2.1.1.1 1ml Ropivacain präoperativ (Gruppe 1)

In Gruppe 1 lag der Median eine Stunde nach der Operation bei 30 Einheiten der VAS, nach 3 Stunden bei 20 Einheiten und nach 24 Stunden bei „0“ Einheiten. Die Abnahme der Schmerzangaben waren signifikant (Wilcoxon-Test;  $p<0,01$ ).

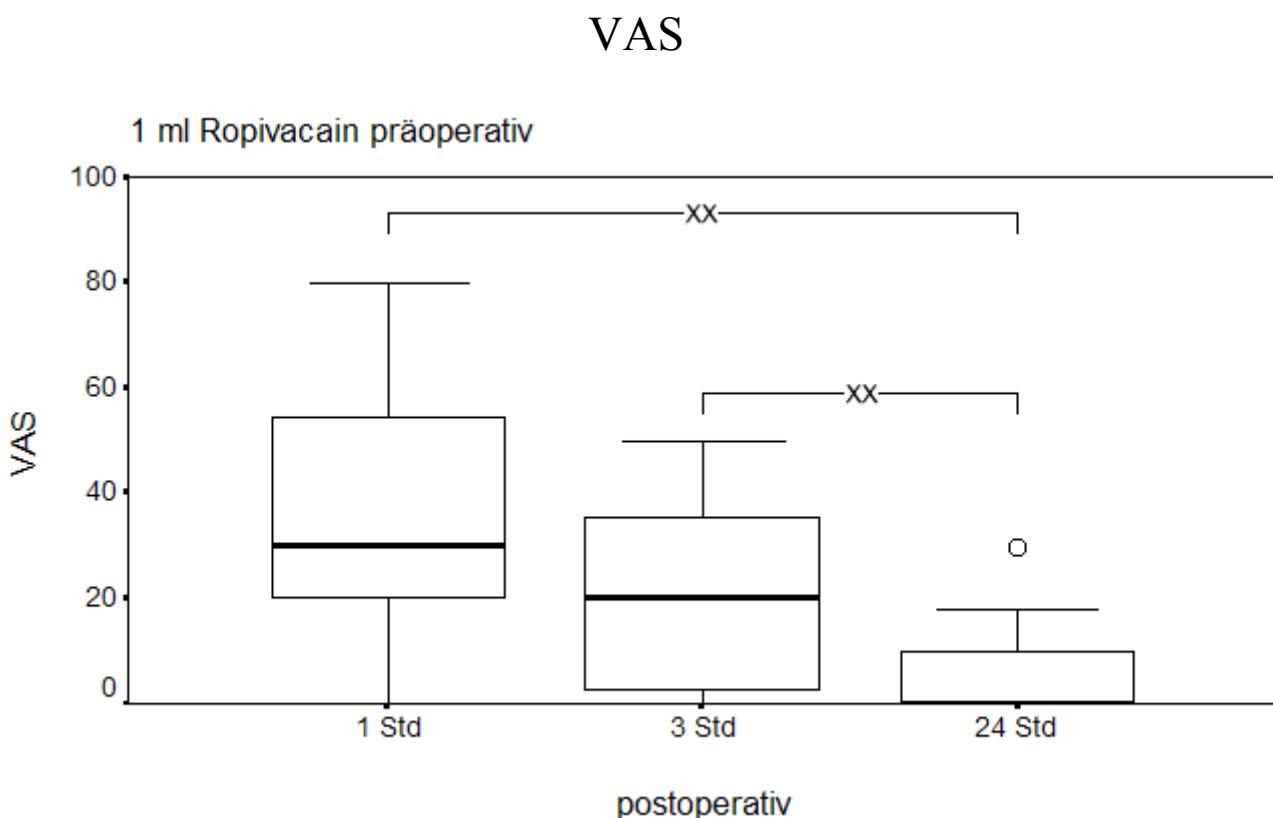


Abbildung 3.2.1.1.1: Postoperative Schmerzangaben nach präoperativer Peribulbärinjektion von 1 ml Ropivacain; die Ordinate zeigt die Schmerzangaben der Patienten anhand der VAS von 0 bis 100 Einheiten, 0 bedeutet kein Schmerz, 100 bedeutet maximal vorstellbarer Schmerz; die Abszisse zeigt die drei Bestimmungszeitpunkte der postoperativen Schmerzen 1 Stunde, 3 Stunden und 24 Stunden nach der Operation

### 3.2.1.1.2 3ml Ropivacain präoperativ (Gruppe 2)

In Gruppe 2 lag bei der Bestimmung 1 Stunde nach der Operation der Median bei 5 Einheiten der VAS, nach 3 Stunden bei 10 Einheiten. Bei der Bestimmung 24 Stunden postoperativ lag der Median bei „0“ Einheiten auf der VAS. Die Schmerzabnahme zwischen der Bestimmung 3 Stunden postoperativ und 24 Stunden postoperativ war signifikant (Wilcoxon-Test;  $p < 0,05$ ).

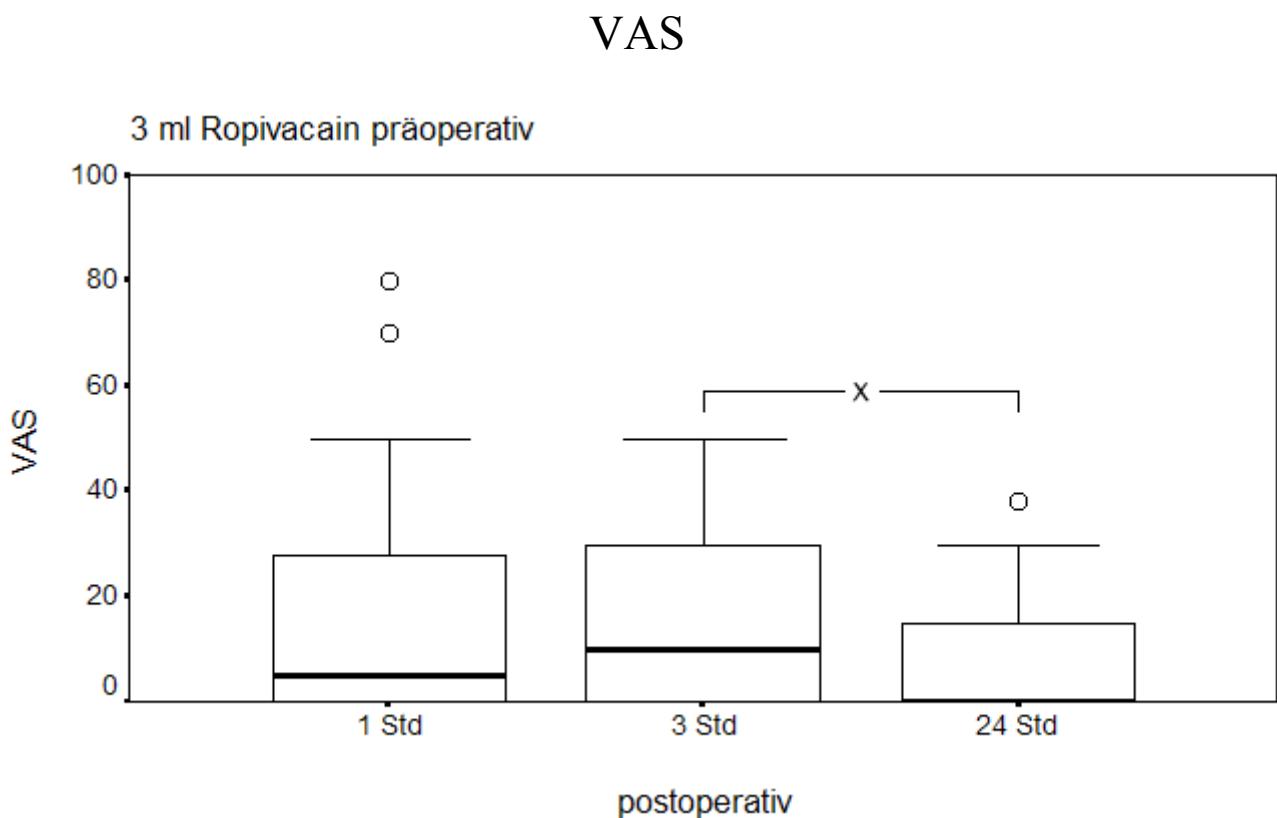


Abbildung 3.2.1.1.2: Postoperative Schmerzangaben nach präoperativer Peribulbärinjektion von 3ml Ropivacain; Abszisse und Ordinate siehe Abb. 3.2.1.1.1

### 3.2.1.1.3 5ml Ropivacain präoperativ (Gruppe 3)

In Gruppe 3 lag der Median der VAS zu jedem Bestimmungszeitpunkt bei „0“ Einheiten im Gegensatz zu allen anderen Gruppen. In den anderen Gruppen mit präoperativer Injektion lag der Median nur nach 24 Stunden bei „0“ Einheiten. Die Patienten gaben also im Median während der gesamten postoperativen Phase keine Schmerzen an. Die Streuung um den Median war eine 1 Stunde postoperativ am größten, und 24 Stunden postoperativ am kleinsten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Schmerzangaben 1 Stunde postoperativ und 24 Stunden postoperativ (Wilcoxon-Test;  $p < 0,05$ ).

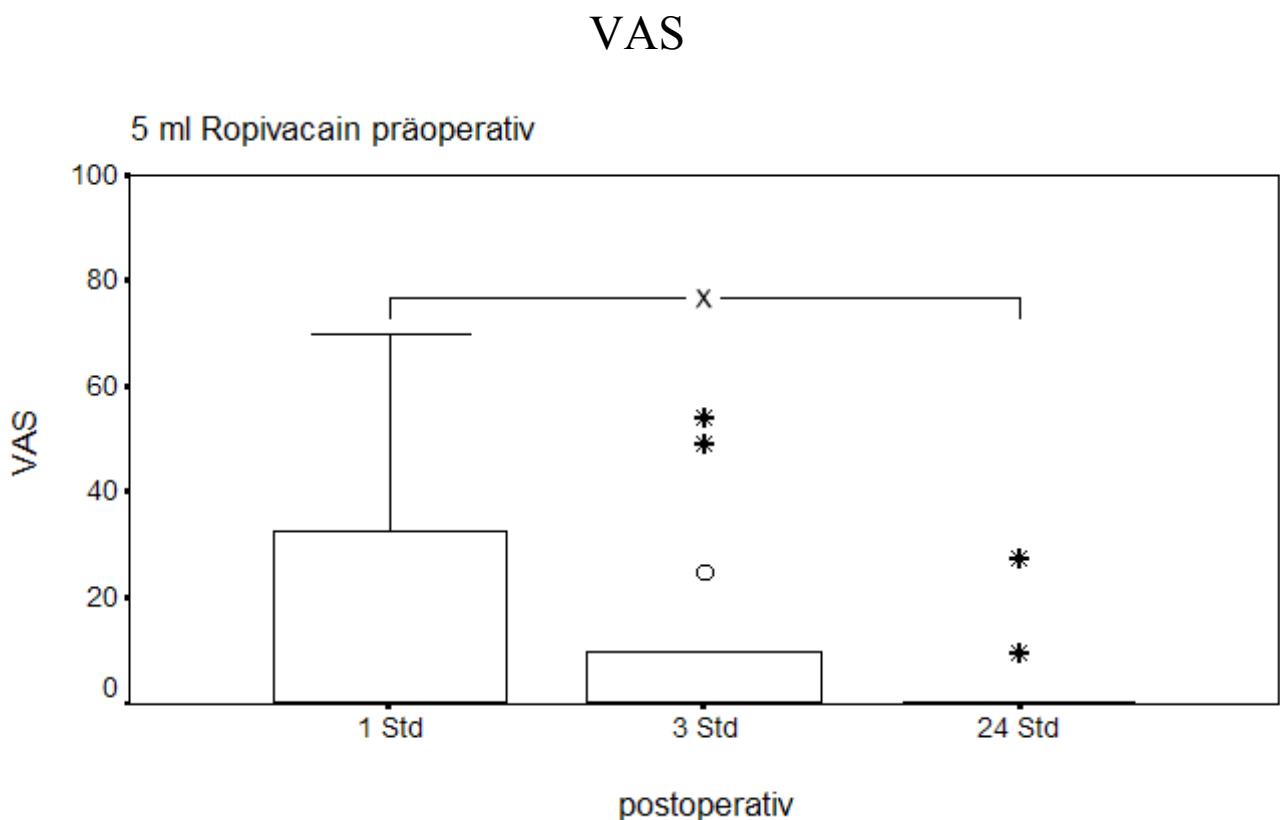


Abbildung 3.2.1.1.3: Postoperative Schmerzangaben nach präoperativer Peribulbärinjektion von 5ml Ropivacain; Abszisse und Ordinate siehe Abb. 3.2.1.1.1

### 3.2.1.1.4 5ml Ropivacain postoperativ (Gruppe 4)

In Gruppe 4 lag der Median 1 Stunde postoperativ bei 38 Einheiten, 3 Stunden postoperativ bei 30 Einheiten und 24 Stunden postoperativ bei 10 Einheiten. Der Unterschied der Schmerzangaben zwischen 1 Stunde postoperativ und 24 Stunden postoperativ sowie zwischen der Bestimmung 3 Stunden postoperativ und 24 Stunden postoperativ war signifikant (Wilcoxon-Test;  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ). Der Median lag in Gruppe 4 auch 24 Stunden nach der Operation nicht bei „0“ Einheiten der VAS.

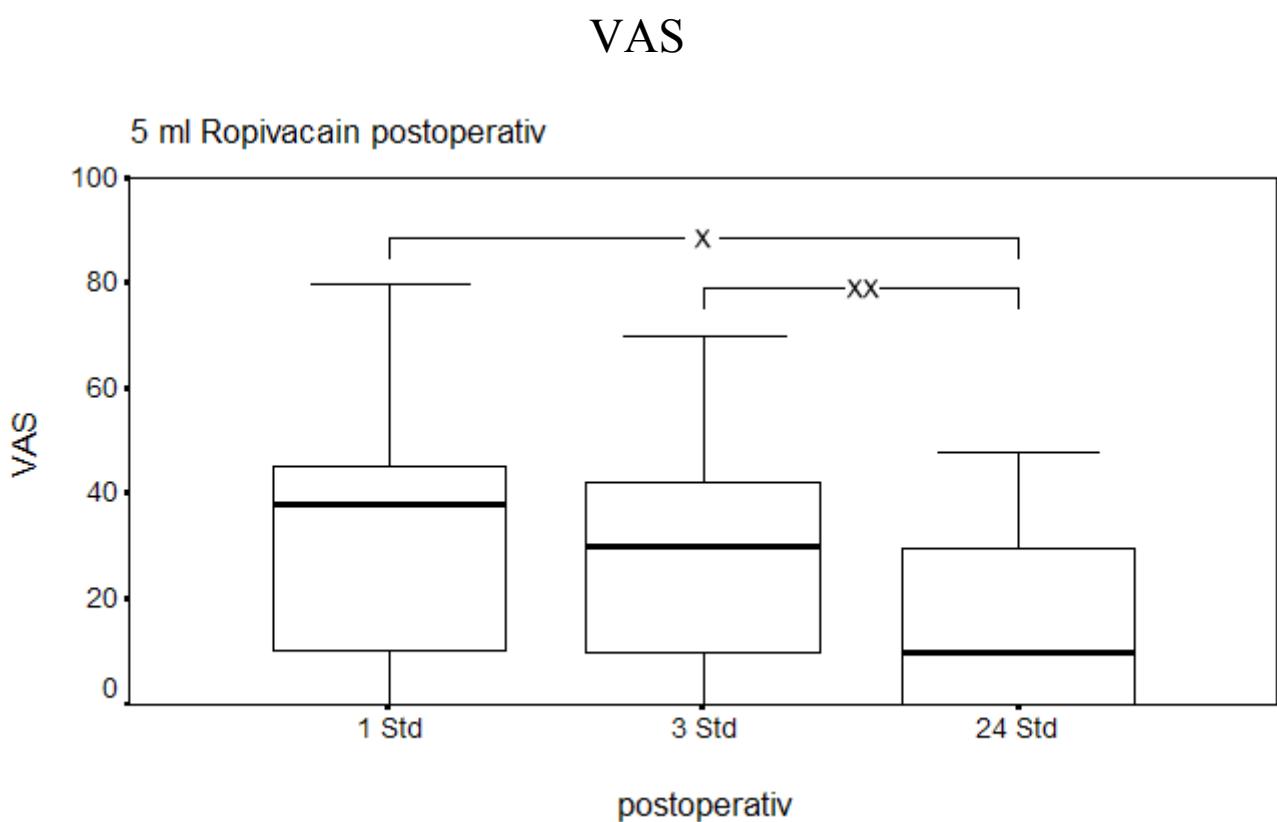


Abbildung 3.2.1.1.4: Postoperative Schmerzangaben nach postoperativer Peribulbärinjektion von 5ml Ropivacain; Abszisse und Ordinate siehe Abb. 3.2.1.1.1

### 3.2.1.2 VAS: Vergleich der Gruppen

Im folgenden Abschnitt wird neben den Untersuchungsgruppen 1 bis 4 der vorliegenden Studie auch eine Vergleichsgruppe, die Gruppe „0“, dargestellt (siehe 2.1.3). Die Gruppe „0“ enthält 30 Patienten, die zu einem früheren Zeitpunkt unter den gleichen Bedingungen wie in der vorliegenden Studie in Allgemeinanästhesie ohne additive Peribulbäranästhesie operiert worden waren (Kristin et al. 2001).

### 3.2.1.2.1 1 Stunde postoperativ

1 Stunde nach der Operation zeigte sich in der Gruppe 0 mit 43 Einheiten der VAS der höchste Median. Die Gruppe 0 unterschied sich signifikant durch höhere Schmerzangaben von der Gruppe 2 und von der Gruppe 3 (Mann-Whitney-U-Test;  $p<0,01$ ). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Gruppe 0 und Gruppe 1 und zwischen Gruppe 0 und Gruppe 4. Zwischen der Gruppe 1 und der Gruppe 2 sowie zwischen der Gruppe 1 und der Gruppe 3 zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test;  $p<0,05$ ). In der Gruppe 4 lag der Median bei 38 Einheiten der VAS.

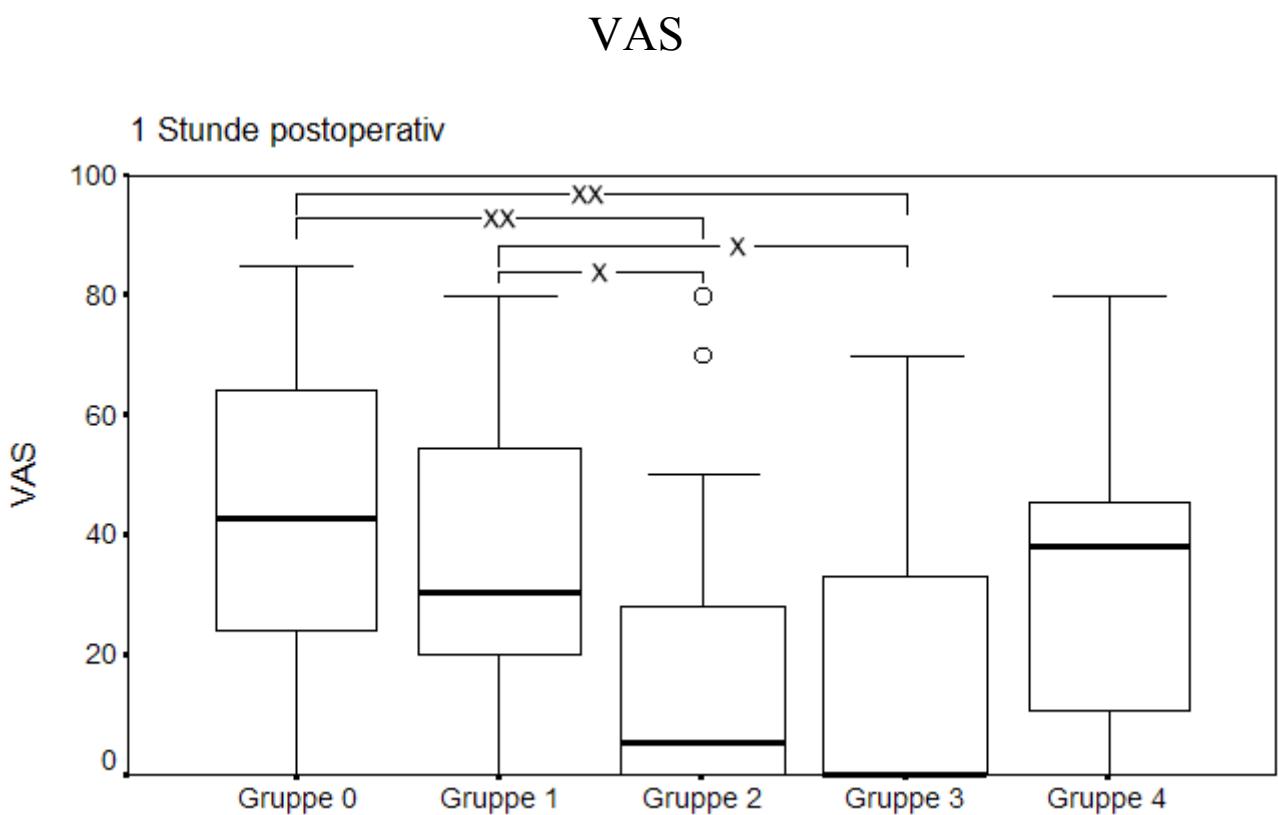


Abbildung 3.2.1.2.1: VAS 1 Stunde nach der Operation; die Ordinate zeigt die Schmerzangaben der Patienten anhand der VAS von 0 bis 100 Einheiten, 0 bedeutet kein Schmerz, 100 bedeutet maximal vorstellbarer Schmerz; die Abszisse zeigt die Vergleichsgruppe 0 und die Untersuchungsgruppen 1-4, die Patienten aller Gruppen wurden unter Allgemeinanästhesie operiert: Gruppe 0 = keine additive Peribulbäranaesthesia; Gruppe 1 = 1ml Ropivacain präoperativ; Gruppe 2 = 3ml Ropivacain präoperativ; Gruppe 3 = 5ml Ropivacain präoperativ; Gruppe 4 = 5ml Ropivacain postoperativ

### 3.2.1.2.2 3 Stunden postoperativ

3 Stunden nach der Operation lag der Median der Gruppe 0 bei 29 Einheiten der VAS und unterschied sich signifikant von der Gruppe 2 und von der Gruppe 3 (Mann-Whitney-U-Test  $p<0,05$ ;  $p<0,01$ ). Es zeigte sich kein Unterschied zu Gruppe 1 und Gruppe 4. Zwischen der Gruppe 3 und der Gruppe 4 zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test;  $p<0,05$ ). Der Median der Gruppe 4 lag bei 30 Einheiten der VAS.

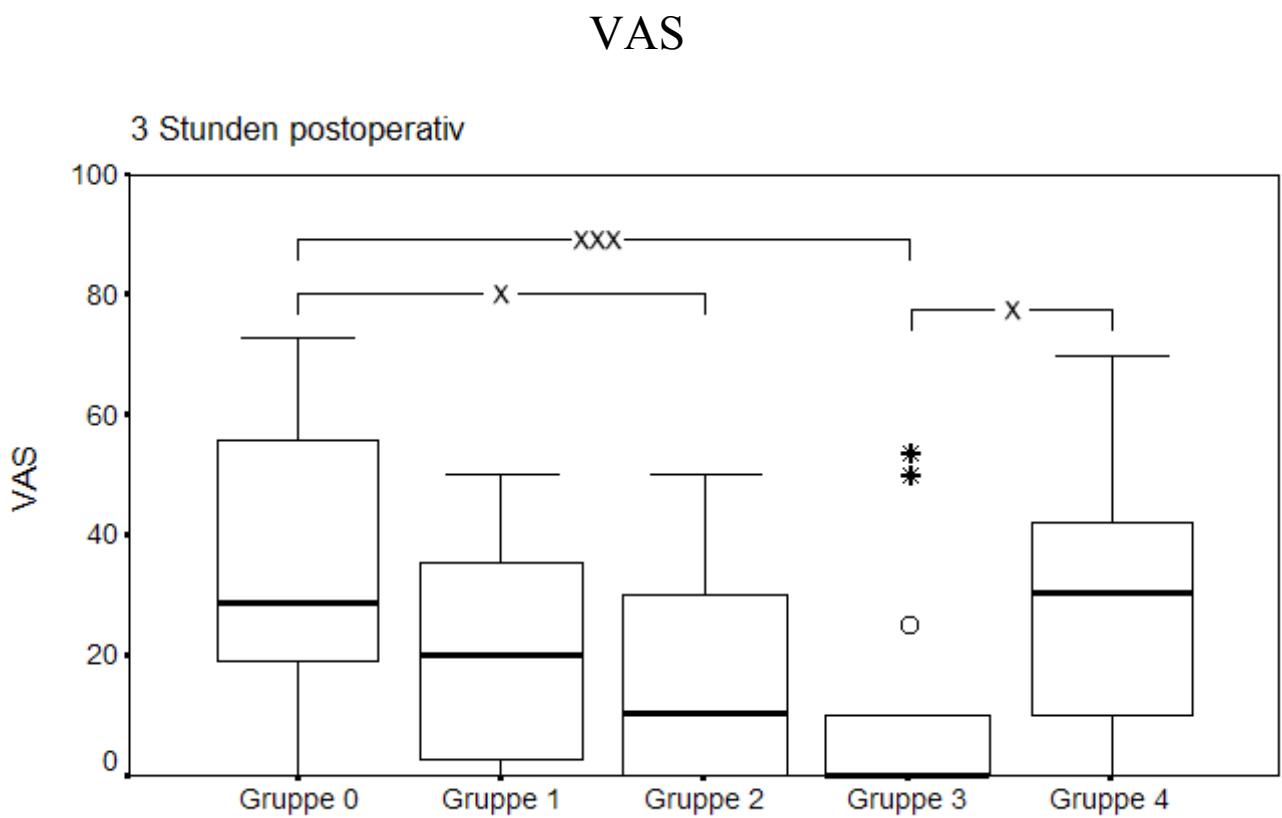


Abbildung 3.2.1.2.2: VAS 3 Stunden nach der Operation; Abszisse und Ordinate siehe Abb. 3.2.1.2.1

### 3.2.1.2.3 24 Stunden postoperativ

24 Stunden nach der Operation lag der Median der Gruppe 0 bei 4 Einheiten der VAS und unterschied sich signifikant von der Gruppe 3 (Mann-Whitney-U-Test;  $p<0,01$ ). Es zeigte sich kein Unterschied zu allen anderen Gruppen. In den Gruppen 1, 2 und 3 betrug der Median jeweils „0“ Einheiten der VAS. Die Gruppe 3 wies die geringste Streuung um den Median auf. Zwischen der Gruppe 3 und der Gruppe 4 zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test;  $p<0,01$ ). In der Gruppe 4 lag der Median der VAS bei 10 Einheiten. In den Gruppen 0 und 4 wurden im Median 24 Stunden nach der Operation „0“ Einheiten der VAS nicht erreicht.

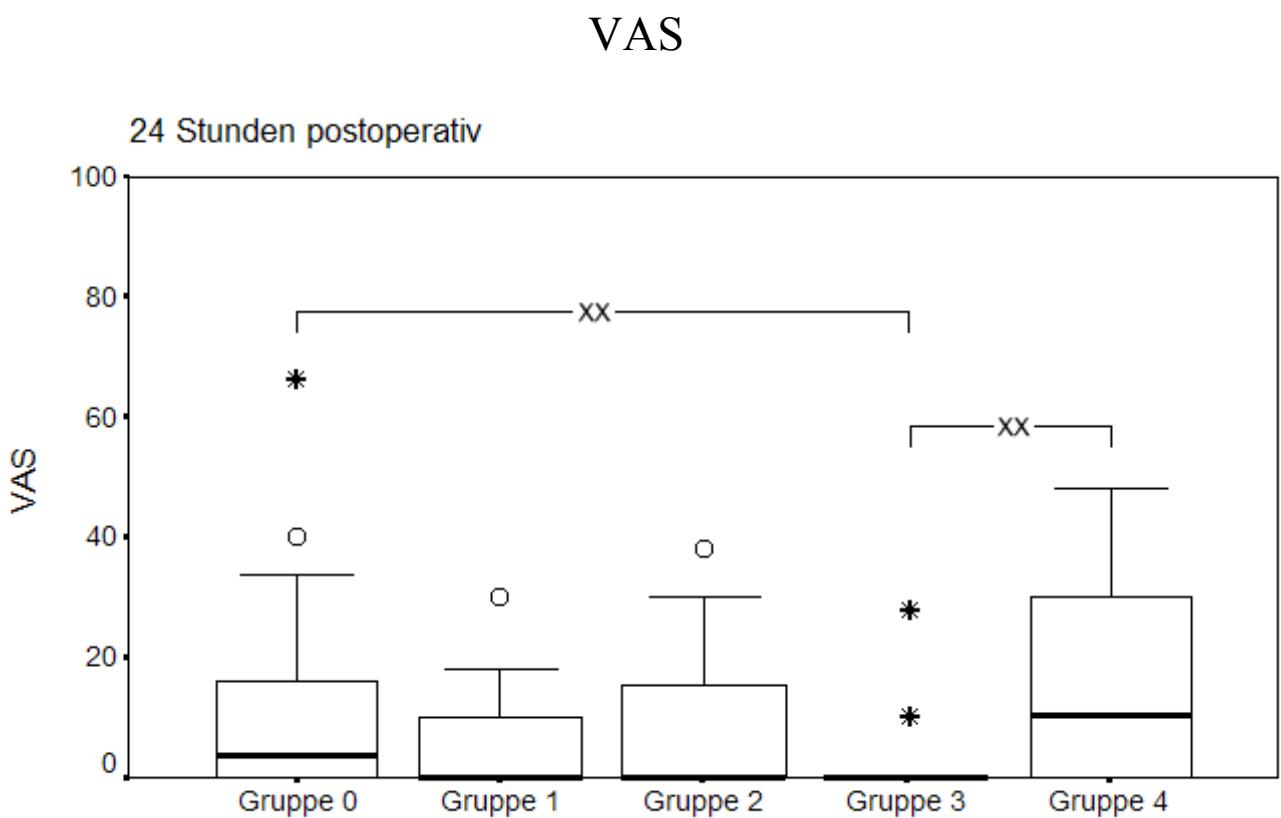


Abbildung 3.2.1.2.3: VAS 24 Stunden nach der Operation; Abszisse und Ordinate siehe Abb. 3.2.1.2.1

### 3.2.1.2.4 VAS-24

Aus den VAS-Werten wurde für jeden Patienten der „mittlere Schmerzwert“ innerhalb der ersten 24 Stunden, der im folgenden VAS-24 genannt wird, berechnet. Aus den Einzeldaten der Vorgängerstudie (Kristin et al. 2001) wurde der VAS-24-Wert für die Gruppe 0 nachträglich berechnet.

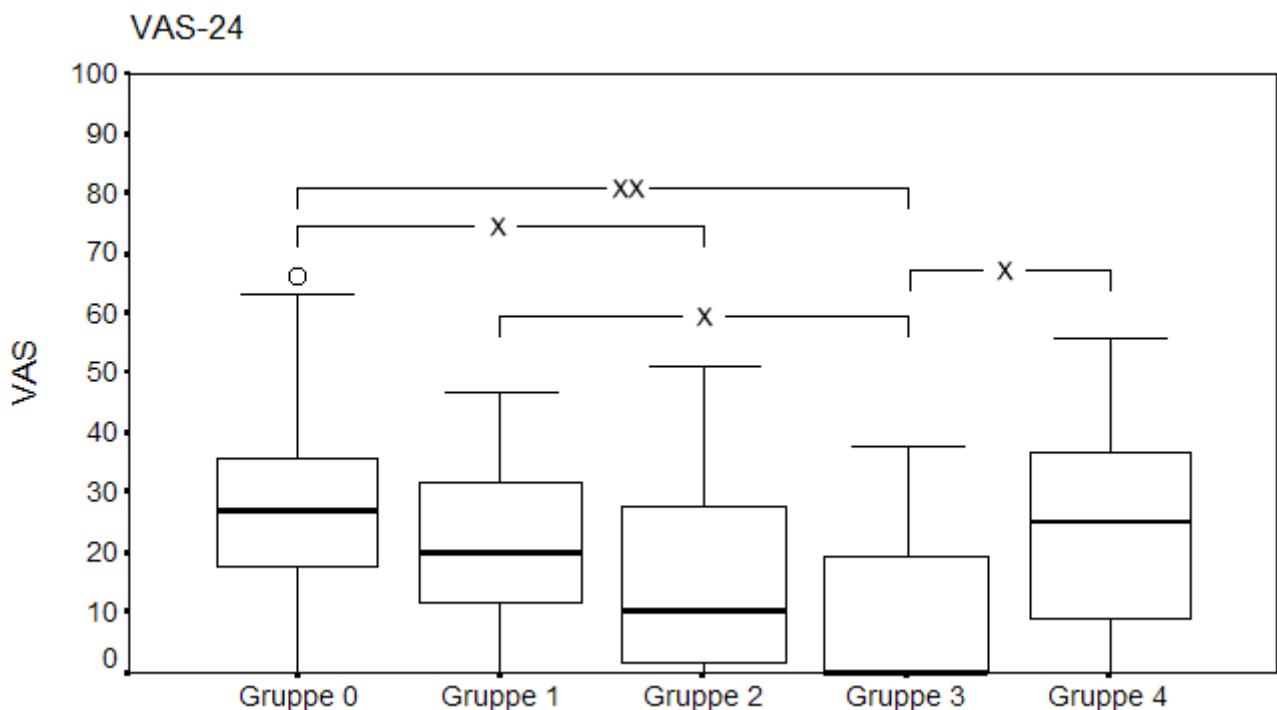


Abbildung 3.2.1.2.4: Mediane der VAS-24-Werte der Vergleichsgruppe und der vier Untergruppen; Abszisse und Ordinate siehe Abb. 3.2.1.2.1

Die Gruppe 0 zeigte mit 27 Einheiten den höchsten VAS-24-Wert. Die Schmerzangaben waren signifikant niedriger in Gruppe 2 und 3. In Gruppe 4 zeigte sich mit 25 Einheiten der VAS ein der Gruppe 0 vergleichbarer VAS-24-Wert. Die Schmerzangaben lagen signifikant höher als in Gruppe 3. Innerhalb der Gruppen mit präoperativer Peribulärinjektion lag der Median der VAS-24 nach Injektion von 5ml Ropivacain (Gruppe 3) signifikant niedriger als nach Injektion von 1 ml Ropivacain (Gruppe 1). Der VAS-24-Wert der Gruppe 3 lag bei „0“ Einheiten der VAS. 8 Patienten (53%) der Gruppe 3 hatten im Mittel postoperativ keine Schmerzen.

### 3.2.1.2.5 VAS und allgemeine Parameter

Es wurden Zusammenhänge zwischen den postoperativen Schmerzangaben der Patienten anhand der VAS und allgemeinen Parametern überprüft. Allgemeine Parameter waren das Alter der Patienten, das Geschlecht, die Operationsdauer, die Prämedikation und die intraoperativ verabreichten Opioidanalgetika. Es zeigten sich keine Korrelationen zu den Schmerzangaben der Patienten.

### 3.2.2 Postoperativer Analgetikaverbrauch

Zunächst wird der Analgetikaverbrauch in der unmittelbar postoperativen Phase (Aufwachraum) und dann der Gesamtverbrauch der Analgetika nach der Operation dargestellt.

#### 3.2.2.1 Im Aufwachraum

14 der 60 Patienten (23%) erhielten bereits im Aufwachraum auf Grund unmittelbar nach der Operation einsetzender Schmerzen ein Analgetikum. In Gruppe 1 erhielten im Aufwachraum 6 Patienten Analgetika. In den Gruppen 2 und 4 benötigten je 3 Patienten Analgetika im Aufwachraum, in Gruppe 3 waren es 2 Patienten. Signifikante Unterschiede zeigten sich nicht.

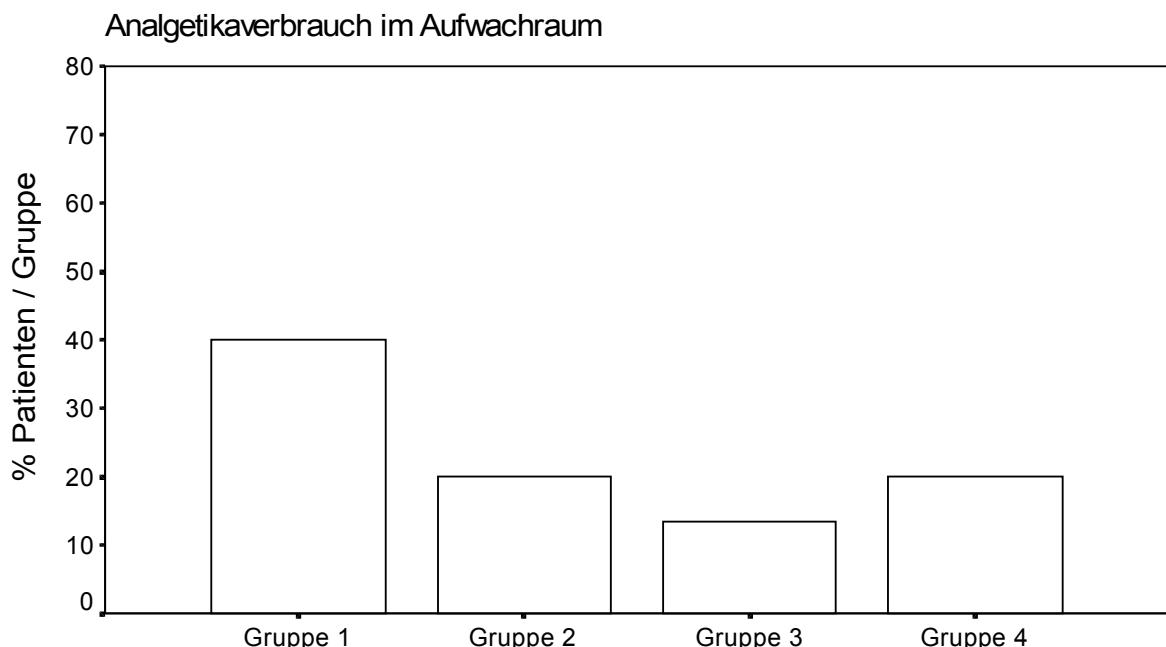


Abbildung 3.2.2.1: Postoperativer Analgetikaverbrauch im Aufwachraum in Prozent der Gruppe; Abszisse siehe Abb. 3.2.1.2.1

### 3.2.2.2 Gesamtverbrauch

26 der 60 Patienten (43%) hatten in den ersten 24 Stunden nach der Operation auf Grund postoperativer Schmerzen Bedarf an Analgetika. Männer (65%) verlangten häufiger nach Analgetika als Frauen (42%). Am häufigsten wurden in Gruppe 4 nach Analgetika verlangt. Der Bedarf an Analgetika war in den Gruppen 2 und 3 niedriger. Der Unterschied zwischen Gruppe 2 und 4 war auffällig. Signifikante Unterschiede zeigten sich nicht.

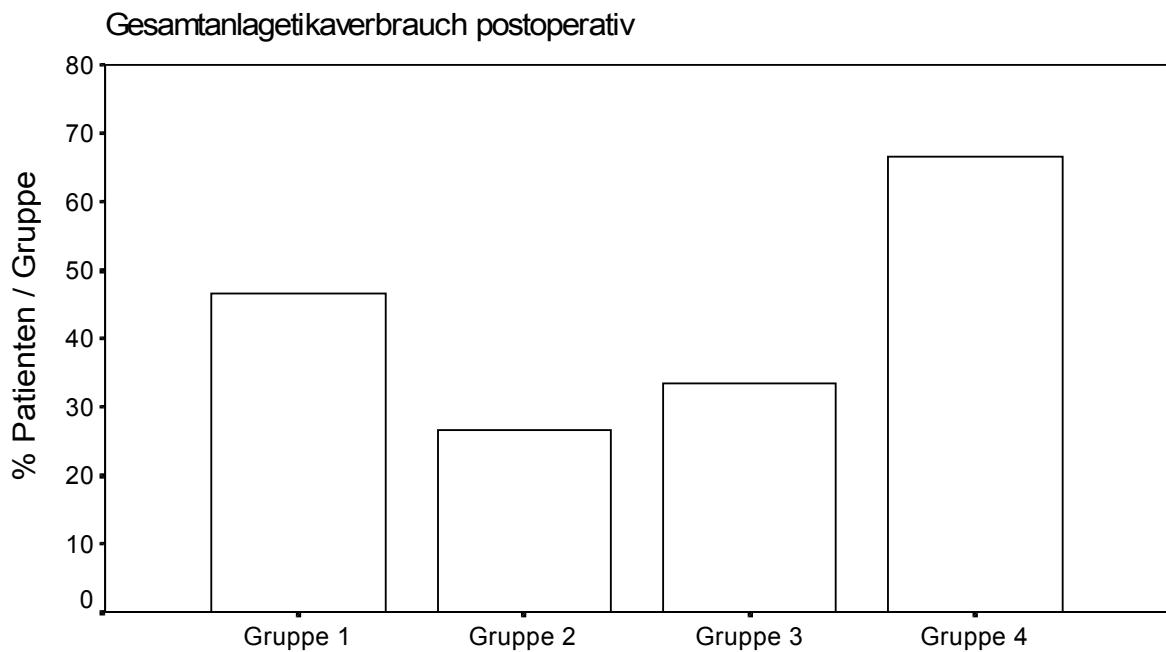


Abbildung 3.2.2.2: Postoperative Analgetika (Gesamtverbrauch) in Prozent der Gruppe; Abszisse siehe Abb. 3.2.1.2.1

Es bestand keine Korrelation zwischen dem postoperativem Analgetikverbrauch und anderen allgemeinen Parametern wie dem Alter der Patienten, dem Geschlecht, der Operationsdauer, der Prämedikation und den intraoperativ verabreichten Opioidanalgetika.

#### 4. Diskussion

Nach einer Allgemeinanästhesie treten postoperativ Schmerzen häufiger und intensiver auf als nach einer Lokalanästhesie (Williams et al. 1995, Kristin et al. 2001, Augustin 2001). Auch nach ophthalmochirurgischen Eingriffen, wie z.B. einer pars plana Vitrektomie, werden von Patienten neben Übelkeit und Erbrechen auch Schmerzen angegeben (Gottfredsdottir et al. 1993, Williams et al. 1995, Fekrat et al. 2001, Subramaniam et al. 2003). Daher hat die additive perioperative Analgesie zur Ausschaltung bzw. Verringerung postoperativer Schmerzen nach einer Allgemeinanästhesie wesentliche Bedeutung. Eine verbreitete Injektionstechnik ist die additive Retrobulbäranästhesie (Chung et al. 1988, Duker et al. 1991, Gottfredsdottir et al. 1993, Williams et al. 1995). Immer häufiger wird statt der Retrobulbäranästhesie die Peribulbäranästhesie angewendet (Maberley et al. 1995, Liedtke et al. 1999, Deb et al. 2001). Dies war auch in der vorliegenden Studie der Fall. Die Peribulbäranästhesie ist komplikationsärmer und schonender als die Retrobulbäranästhesie (Davis and Mandel 1990, Rubin 1995, Augustin 2001). Die Risiken einer Retrobulbäranästhesie wie z.B. Bulbusperforation, retrobulbäre Hämorrhagie oder Optikusatrophie entfallen bei der Peribulbäranästhesie (Benedetti et al. 1994). Meist wird die Injektion kurz vor Operationsende bzw. postoperativ verabreicht und als Lokalanästhetikum Bupivacain verwendet.

Immer mehr Studien beschäftigen sich derzeit speziell mit der Frage der präemptiven Analgesie in der Augenchirurgie durch Lokalinjektionen langwirkender Lokalanästhetika (Ates et al. 1998, Kristin et al. 2001, Mahfouz and Nabawi 2002, Kawohl et al. 2002, Henzler et al. 2002, Subramaniam et al. 2003, Müller et al. 2003, Vogt et al. 2003). In diesen Studien wird auf den Effekt einer präoperativen additiven Injektion im Vergleich zu einer postoperativen oder fehlenden additiven Injektion eingegangen. Für die retro- bzw. peribulbären Injektionen wird Bupivacain oder eine Mischung aus Bupivacain und Lidocain verwendet. In der vorliegenden Studie wird Ropivacain als Lokalanästhetikum eingesetzt, da es gegenüber Bupivacain weniger kardio- und neurotoxisch ist, jedoch auch zu den langwirksamen Lokalanästhetika gehört und vergleichbare anästhetische Eigenschaften hat (Scott et al. 1989, MacClure 1996, Knudsen et al. 1997).

Im folgenden wird der Effekt der präemptiven Analgesie durch Peribulbinjektion von Ropivacain bei ophthalmochirurgischen Operationen diskutiert. Die Wirkung wird mit der des Bupivacain verglichen. In einer vorangegangenen Arbeit wurde bereits der präemptive Effekt von Bupivacain bei ophthalmochirurgischen Eingriffen belegt (Kristin et al. 2001). Dieser

Effekt wird in der vorliegenden Arbeit auch für Ropivacain untersucht. Zusätzlich wird durch unterschiedliche Injektionsdosen die Dosis-Wirkungskurve erstellt. Ziel ist es die Grenzdosis zu finden, die notwendig ist, um einen präemptiven Effekt zu erreichen und damit gleichzeitig die Nebenwirkungen für den Nervus opticus zu minimieren.

## 4.1 Allgemeine Parameter

Allgemeine Parameter der Studie waren das Geschlecht und das Alter der Patienten, die Operationsdauer, die Prämedikation sowie die intraoperativ verabreichten Opioidanalgetika Fentanyl und Remifentanil. Die Protokollierung verabreichter Analgetika war für diese Arbeit besonders wichtig, da die Schmerzempfindung der Patienten ein wesentlicher Parameter der Untersuchung ist. Es wird diskutiert, ob intraoperativ verabreichte Analgetika präemptiv wirken (s.u.). Sie können daher auf die Aussagen, die zur präemptiven Analgesie gemacht werden, entscheidenden Einfluss haben. Die vier Untersuchungsgruppen wurden auf Unterschiede hinsichtlich der oben genannten Parameter untersucht. Für keinen der allgemeinen Parameter zeigen sich Unterschiede zwischen den vier Untersuchungsgruppen. Damit sind alle vier Gruppen hinsichtlich der Schmerzparameter ohne Einschränkung miteinander vergleichbar. Insbesondere die intraoperativ verabreichten Analgetika Fentanyl und Remifentanil beeinflussen die Untersuchungsdaten nicht.

### 4.1.1 Alter und Geschlecht

Aus medizinpsychologischer Sicht wird beschrieben, dass Frauen eine niedrigere Schmerztoleranz haben als Männer (Bullinger 1994). Frauen seien also schmerzempfindlicher als Männer. Bezüglich der postoperativen Schmerzen zeigt sich zwischen Männern und Frauen in dieser Studie kein Unterschied. Auch das Alter der Patienten beeinflusst die subjektive Schmerzempfindung. Jüngere Patienten sind oft schmerzempfindlicher als ältere (Bullinger 1994). Dies wird mit einer Veränderung der Nozizeptorensensibilität erklärt. Weitere Untersuchungen deuten an, dass die höhere Schmerzschwelle im höheren Alter mit

einer verminderten Bereitschaft zusammenhängt, noxische Reize als schmerhaft zu bezeichnen. In unserer Studie unterscheidet sich das Patientenalter in den vier Gruppen nicht. Somit sind die vier Gruppen hinsichtlich des Alters und des Geschlechts vergleichbar.

#### 4.1.2 Intraoperative Opiodgabe

##### 4.1.2.1 Fentanyl

Fentanyl ist lipophil und durchdringt, im Gegensatz zu Morphin, sehr rasch die Blut-Hirn-Schranke, so dass nach 3-5min der maximale Wirkungseintritt erreicht wird. Nach der i.v. Injektion wird Fentanyl sofort in lipophilem Körpergewebe aufgenommen. Die Plasmakonzentration für Fentanyl fällt daher schnell ab. Eine Bolusinjektion von Fentanyl hat eine rasche Verteilungshalbwertszeit von 2-10min. Die Fentanylkonzentration im Gehirn ist 10fach höher als die Plasmakonzentration. Der hohe Konzentrationsgradient begünstigt den Abstrom von Fentanyl aus dem Gehirn und führt zu der kurzen Wirkung der Substanz im Gehirn. Die Elimination von Fentanyl beginnt, wenn die Verteilungsphase nahezu vollständig abgeschlossen ist. Hierbei nehmen die Plasmakonzentrationen langsamer ab. Fentanyl wird zu mehr als 90% in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt. Nach einer Bolusinjektion in niedriger Dosis von 1-3 $\mu$ g/kg wird die Wirkungsdauer von Fentanyl durch die Verteilungshalbwertszeit bestimmt. Daher ist die Substanz kurz wirksam. Fentanyl hat eine minimale Wirkdauer von 20-30min, d.h. die Wirkung von 0,1-0,2mg Fentanyl hält weniger als 1 Stunde an. (Scholz und Steinfath 2001, Janssen-Cilag GmbH 2003).

Erst nach repetitiver Gabe und bei Dauerinfusion wird Fentanyl zu einer langwirksamen Substanz. Die Plasmakonzentrationen fallen während der primären Verteilungsphase nicht in den subtherapeutischen Bereich ab, und die Beendigung der Wirkung hängt vor allem von den langsamen Eliminationsvorgängen in der Leber ab. Es kommt zur Kumulation und verlängerten Wirkdauer von Fentanyl. Diese Effekte werden mit der kontext-sensitiven Halbwertzeit erklärt, die auf der Verteilung und dem Metabolismus eines Pharmakons beruht. Sie gibt die Zeit an, innerhalb deren die Plasmakonzentration der Substanz nach Unterbrechung der kontinuierlichen Infusion um 50% abgefallen ist (Mellinghoff und Nigrovic 2001). Bei Fentanyl nimmt die kontext-sensitive Halbwertzeit mit zunehmender Infusionsdauer deutlich zu, so entsteht z.B. bei 2 Stunden Dauerinfusion schon eine

Halbwertzeit von mehr als 100min (Youngs and Shafer 1994). Da in der vorliegenden Studie keine Infusion mit Fentanyl durchgeführt wurde kann dieser Effekt vernachlässigt werden. Man kann daher davon ausgehen, dass durch die intraoperativ angewendeten Bolusinjektionen postoperativ keine Analgesie erreicht wurde, höchstens noch in der ersten Stunde im Aufwachraum. Das bedeutet, dass die VAS-Bestimmungen, die zum ersten Mal 1 Stunde nach der Operation bestimmt wurden, davon unbeeinflusst blieben.

In diversen augenchirurgischen Studien zur präemptiven Anästhesie konnte gezeigt werden, dass der intraoperative Fentanyl- bzw. Opioidbedarf bei Allgemeinanästhesie in der Gruppe mit präoperativer additiver Lokalanästhesie signifikant niedriger ist als in der Kontrollgruppe (Gottfreisdottir et al. 1993, Kristin et al. 2001, Kawohl et al. 2002, Vogt et al. 2003). Hingegen gibt es zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit additiver postoperativer Injektion in diesen Studien kein Unterschied hinsichtlich des intraoperativen Opioidverbrauch.

Für die Allgemeinanästhesie in Form einer TIVA wurde in der vorliegenden Studie intraoperativ das Opioid Fentanyl als Analgetikum verwendet. Auch wenn sich hinsichtlich der Daten des intraoperativ applizierten Fentanyls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen, so wird in der Gruppe mit präoperativer additiver Injektion von 5ml Ropivacain die niedrigste und in der Gruppe mit postoperativer additiver Injektion von 5 ml Ropivacain die höchste Dosis Fentanyl verabreicht. In der letztgenannten Gruppe geben die Patienten schon 1 Stunde nach der Operation Schmerzen an, obwohl in dieser Gruppe die höchsten Fentanyldosen gegeben wurden. In der Gruppe mit präoperativer additiver Injektion von 5ml Ropivacain liegen die Schmerzangaben am niedrigsten, obwohl hier die niedrigsten Fentanyldosen gegeben wurden. Das beweist, dass Fentanyl postoperative Schmerzen nicht beeinflusst. In der vorliegenden Studie wird also bei präoperativer additiver Injektion intraoperativ weniger Fentanyl benötigt als bei postoperativer additiver Injektion. Das selbe Ergebnis zeigen auch zwei andere Studien (Kristin et al. 2001, Kawohl et al. 2002).

In dieser Untersuchung wurden erstmals drei Dosierungen hinsichtlich der präemptiven analgetischen Potenz getestet. Eine höhere Dosis des vor der Operation applizierten Lokalanästhetikums erforderte intraoperativ weniger Fentanyl. Die Patienten der Gruppen mit hoher intraoperativer Fentanyldosierung sind auch die Patienten, die postoperativ mehr Schmerzen angeben und umgekehrt. So weist die Gruppe mit präoperativer additiver Injektion von 5ml Ropivacain im Median keine Schmerzen auf. In dieser Gruppe werden die niedrigsten Fentanyldosen gegeben. Dagegen zeigt die Gruppe mit postoperativer additiver Injektion von 5 ml Ropivacain die höchste Schmerzangabe und gleichzeitig die höchste

Fentanyl dosierung. Trotz der höheren Fentanyl dosierung mussten postoperativ häufiger Analgetika gegeben werden. Der Effekt der Fentanyl dosierung und der tatsächlich gemessenen postoperativen Schmerzangaben sind also gegenläufig. Dies beweist, dass intraoperativ appliziertes Fentanyl nicht für die präemptive Analgesie verantwortlich ist. Gleichzeitig bedeutet es aber, dass die präemptive Analgesie durch die präoperative additive Injektion des Lokalanästhetikums den intraoperativen Opioidbedarf senkt. Damit lassen sich die Nebenwirkungen durch Opiode vermeiden bzw. reduzieren. Dies ist insofern relevant als Patienten früher aus dem Aufwachraum verlegt werden können und weniger unter Opioid bedingten Komplikationen wie Übelkeit, Sedierung oder Atemdepression leiden (s.o.). Unsere Ergebnisse stehen bezüglich des gesenkten Opioidbedarfs bei präemptiver Analgesie im Einklang mit den Ergebnissen anderer Autoren (Gottfreisdottir et al. 1993, Kristin et al. 2001, Kawohl et al. 2002, Vogt et al. 2003).

#### 4.1.2.2 Remifentanil

Remifentanil verfügt über eine kürzere Anschlagzeit als Fentanyl und erreicht schneller die maximale analgetische Wirkung, nämlich nach 1-2min. Es ist ein reiner  $\mu$ -Opioidrezeptoragonist, der extrem kurz an die Opioidrezeptoren bindet. Die Analgesiedauer nach einer Injektion beträgt nur wenige Minuten. Daher ist zur Durchführung einer Anästhesie die kontinuierliche intravenöse Infusion nötig. Remifentanil besitzt eine spezielle Pharmakokinetik. Wegen der Ester-Struktur wird die Substanz nach i.v. Injektion unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion durch ubiquitäre unspezifische Blut- und Gewebs-Esterasen innerhalb weniger Minuten hydrolytisch gespalten. Daher wird Remifentanil auch als „Esterase-metabolisiertes-Opiod“ (EMO) bezeichnet (Scholz und Steinfath 2001). Keines der derzeit verfügbaren Opiode unterliegt einer derart schnellen Metabolisierung und damit guten Steuerbarkeit. Der Metabolit wird renal eliminiert. Mit 3-4min weist Remifentanil die kürzeste Kontext- sensitive- Halbwertszeit aller Opiode auf (Glass et al. 1993). Auch nach 10-stündiger Infusion bleibt diese bei 3-4min. Die Elimination ist unabhängig von der Infusionsdauer. Selbst nach langer Infusionsdauer sind sämtliche opiat spezifischen Nebenwirkungen ebenso rasch verschwunden wie nach einer kurzzeitigen Infusionsdauer. Dabei ist anzumerken, dass auch die analgetische Wirkung von Remifentanil unmittelbar nach Beendigung der Infusion beendet ist (Kapila et al. 1995).

Remifentanil wird intraoperativ immer häufiger wegen seiner Vorteile zur Analgesie bei der

TIVA eingesetzt. Ein weiterer Vorteil ist die gute Steuerbarkeit und der Wegfall des „Überhangs“ opiatspezifischer Wirkungen wie z.B. der Sedierung oder Atemdepression. Bei 26 Patienten wurde in unserer Studie intraoperativ über einen Perfusor Remifentanil zusätzlich zur Analgesie durch Fentanyl verabreicht (s.4.1.2.1). Die ultrakurze kontextsensitive Halbwertzeit legt die Vermutung nahe, dass Remifentanil keinen Einfluss auf die postoperativen Schmerzangaben hat. In dieser Studie zeigt sich keine Korrelation zwischen der postoperativen Schmerzangabe und der Remifentanil-Gabe. Wegen der speziellen Pharmakokinetik und -dynamik ist es umso wichtiger beim Einsatz von Remifentanil über postoperative Schmerzen frühzeitig nachzudenken und die Entstehung potentieller Schmerzen z.B. durch Injektion eines Lokalanästhetikums zu verhindern (Glass et al. 1993).

#### 4.1.2.3 Intraoperative Opiodgabe und präemptive Analgesie

Einige Autoren zweifeln daran, ob Studien zur präemptiven Analgesie durch additive Lokalanästhesie bei Allgemeinanästhesie neutral bewertet werden können, wenn intraoperativ Opioide verabreicht wurden, da für Opioide selbst ein präemptiver Effekt vermutet wird (Woolf and Chong 1993, Filos and Vagianos 1999). Eine Studie zeigte, dass Opioide einen präemptiven Effekt haben (Kelly et al. 2001). In anderen Studien wird angegeben, dass der Effekt der präemptiven Analgesie durch die Lokalanästhesie verschleiert ist und sich nicht nachweisen lässt (Woolf and Chong 1993, Dahl 1995). Vier weiterer Studien bewiesen, dass die Opioidgabe keinen Einfluss auf die präemptive Analgesie durch additive Lokalanästhesie hat (Dierking et al. 1992, Turner and Chalkiadis 1994, Victory et al. 1995, Likar et al. 1999). Da in der vorliegenden Studie der Effekt der präemptiven Analgesie durch Lokalanästhesie nachgewiesen werden kann (s.u.) und gleichzeitig in den Gruppen mit hoher Fentanylgabe die postoperativen Schmerzangaben höher sind, lässt sich folgern, dass der Effekt der präemptiven Analgesie durch das Lokalanästhetikum erheblich ist. Dagegen hat intraoperatives Opiod vermutlich keine oder nur eine sehr geringe präemptive Wirkung. Die vorliegenden Ergebnisse stehen damit im Einklang mit Ergebnissen anderer Autoren, die ebenfalls trotz intraoperativer Opioidgabe einen präemptiven Effekt durch Lokalanästhesie nachweisen können (Ringrose and Cross 1984, Gottfredsdottir et al. 1993, Pasqualucci et al. 1996, Kristin 2001, Kawohl et al. 2002, Henzler et al. 2002, Subramaniam et al. 2003, Vogt et al. 2003, Müller et al. 2003). Die fehlende präemptive Wirkung intravenös applizierter

Opiode wird damit begründet, dass die niedrige Dosis keinen Effekt auf die zentralen Sensibilisierungsprozesse hat (Filos and Vagianos 1999). Zum anderen wird die begrenzte Dauer der Analgesie durch ein kurzwirksames Opiod für nicht ausreichend gehalten, um einen präemptiven Effekt auszulösen (Kelly et al. 2001). Der Prozess der Sensibilisierung der Schmerzbahnen im Rückenmark wird durch die üblichen Dosierungen von Opioiden während einer Allgemeinanästhesie nicht beeinflusst und führt so postoperativ zu Schmerzen (Katz 2001). Somit wird hier unter klinischen Bedingungen, trotz dem notwendigem Einsatz von Opioden für die Allgemeinanästhesie, der präemptive Effekt des Lokalanästhetikum Ropivacain gezeigt.

## 4.2 Spezielle Parameter

### 4.2.1 Postoperative Schmerzen

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der postoperativen Schmerzen so zeigt sich, dass in den 4 Untersuchungsgruppen die Schmerzangaben über 24 Stunden in unterschiedlichem Maße abnehmen. Schmerhaft ist die postoperative Phase dann, wenn die additive Injektion erst nach der Operation erfolgt oder eine zu kleine Dosis Ropivacain präoperativ gegeben wird. In den Gruppen mit postoperativen Schmerzen können signifikante Schmerzabnahmen demonstriert werden. Die Schmerzen fallen hier erst über die Zeit auf ein niedrigeres Niveau ab. In der Gruppe mit der postoperativen Injektion von 5 ml Ropivacain treten die stärksten Schmerzen auf. Es wird während der ersten 24 Stunden keine Schmerzfreiheit erreicht. Die Gruppe mit präoperativ 5 ml injiziertem Ropivacain dagegen zeigt zu allen drei Bestimmungszeitpunkten ein sehr niedriges Schmerzniveau.

Der Vergleich der postoperativen Schmerzangaben aller Untersuchungsgruppen mit der Kontrollgruppe ohne additive Injektion (Kristin et al. 2001) ergibt unterschiedliche Schmerzniveaus in Abhängigkeit von der Dosierung und dem Zeitpunkt der additiven Peribulbäranästhesie. 3 Stunden und auch 24 Stunden nach der Operation zeigen sich in der Gruppe mit der postoperativen Injektion und in der Kontrollgruppe signifikant mehr Schmerzen als in der Gruppe mit der präoperativen Injektion von 5 ml Ropivacain. Somit geben die Patienten, die in Allgemeinanästhesie ohne Peribulbäranästhesie operiert wurden und die Patienten, die erst postoperativ eine Peribulbärinjektion von 5 ml Ropivacain

erhielten, die höchsten Schmerzwerte auf der VAS an. Diese Patienten sind zu keinem Zeitpunkt bis zu 24 Stunden nach der Operation schmerzfrei. Im Gegensatz dazu ist dies mit einer Peribulbärinjektion, die präoperativ verabreicht wird, der Fall. Je höher die Dosierung des Ropivacain dabei ist, desto weniger Schmerzen geben die Patienten bereits 1 Stunde nach der Operation an. Alle Patienten mit einer präoperativen additiven Lokalanästhesie waren im Median nach 24 Stunden schmerzfrei. Patienten mit einer präoperativen additiven Peribulbärinjektion von 5ml Ropivacain sind im Median zu jedem Bestimmungszeitpunkt schmerzfrei.

#### 4.2.2 Präemptive Analgesie

Es wird berichtet, dass Patienten nach einem ophthalmochirurgischen Eingriff unter Allgemeinanästhesie postoperativ mehr Schmerzen haben als nach einer Lokalanästhesie (Williams et al. 1995, Henzler et al. 1998, Kristin et al. 2001, Augustin 2001). Tierexperimentelle Studien zeigten, dass die Infiltration eines Lokalanästhetikums vor dem chirurgischen Trauma durch Unterbrechung der afferenten Impulse die Sensibilisierung des zentralen Nervensystems verhindert (Woolf and Chong 1993). Es stellt sich die Frage, ob die postoperativen Schmerzen nach einer Allgemeinanästhesie mit additiver Lokalanästhesie vergleichbar niedrig sind wie nach einer alleinigen Lokalanästhesie. Es zeigte sich in einer vorangegangenen Studie, dass die postoperativen Schmerzangaben nach einer additiven präoperativen Injektion von 5 ml Bupivacain 0,5% denen nach einer alleinigen Retrobulbäranaesthesia mit 5 ml Bupivacain 0,5% gleichen. Nach einer additiven postoperativen Injektion hingegen sind die Schmerzangaben ebenso stark wie ohne Injektion (Kristin et al. 2001). In der nun vorgelegten Studie zeigt sich das selbe Ergebnis mit dem Lokalanästhetikum Ropivacain (0,75%). Nach 5 ml Ropivacain 0,75%, präoperativ additiv injiziert, unterscheiden sich die Schmerzen nach der Operation nicht von denen der Patienten mit alleiniger Retrobulbäranaesthesia aus der Vorgängerstudie.

Nach einer präoperativen Peribulbäranaesthesia zusätzlich zur Allgemeinanästhesie sind die Schmerzangaben der Patienten in dieser Studie niedriger als bei den Patienten, die keine additive Lokalanästhesie erhielten. Auch dieses Ergebnis gleicht denen anderer Untersuchungen, in denen Patienten in Allgemeinanästhesie operiert wurden. Es finden sich darin signifikante Unterschiede für die VAS-Werte bzw. für die NAS-Werte (Numerische

Analog Skala), zwischen der Kontrollgruppe ohne additive Lokalanästhesie und der Gruppe mit präoperativer additiver Lokalanästhesie (Gottfredsdottir et al. 1993, Deb et al. 2001, Kristin et al. 2001, Kawohl et al. 2002, Henzler et al. 2002, Subramaniam et al. 2003, Müller et al. 2003, Vogt et al. 2003). In einer anderen Studie kann der Effekt der präemptiven Analgesie mittels VAS-Werte nicht gezeigt werden (Ates et al. 1998). In dieser Arbeit wurden präoperativ nur 2ml Bupivacain retrobulbär injiziert. Diese Dosis ist entsprechend unserem Ergebnis (s.u.) zu niedrig. Bei Williams et al. wurden keine VAS-Werte bestimmt. Aber die Protokollierung des postoperativen Analgetikaverbrauchs zeigt, dass in der Gruppe mit präoperativer additiver Lokalanästhesie signifikant weniger Analgetika benötigt werden als in der Kontrollgruppe (Williams et al. 1995). Bei Mahfouz and Nabawi wurde ab einem VAS-Wert von größer 5 Einheiten postoperativ ein Analgetikum verabreicht. Die VAS-Werte wurden nicht ausgewertet. Aber auch in dieser Studie hat die Kontrollgruppe einen signifikant höheren postoperativen Analgetikaverbrauch als die Gruppe mit präoperativer additiver Lokalanästhesie (Mahfouz and Nabawi 2002).

Die hier vorliegende Untersuchung zeigt, dass die additive postoperative Injektion eines Lokalanästhetikums postoperativ auftretende Schmerzen nicht verhindern kann. Zwei andere Studien zeigten das selbe Ergebnis (Maberley et al. 1995, Kristin et al. 2001). Auch dort bewirkt eine präoperative Injektion niedrigere Schmerzangaben als ein postoperative.

Der Effekt der präemptiven Analgesie wird in der vorliegenden Studie dadurch belegt, dass zwei Untersuchungsgruppen dieselbe Dosis Ropivacain zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhielten. Die These zur präemptiven Analgesie besagt, dass die ausgewählte Maßnahme, z.B. die additive Lokalanästhesie, vor der Operation getroffen werden muss, um die postoperativen Schmerzen zu lindern (Kassin 2000, Katz 2001, Kassin 2002). Von den 14 recherchierten Studien zur additiven Lokalanästhesie bei Allgemeinanästhesie in der Augenchirurgie geben bis auf 1 Studie (Chung et al. 1988) alle eindeutig den Injektionszeitpunkt an (Duker et al. 1991, Gottfredsdottir et al. 1993, Williams et al. 1995, Maberley et al. 1995, Ates et al. 1998, Deb et al. 2001, Kristin et al. 2001, Mahfouz and Nabawi 2002, Kawohl et al. 2002, Henzler et al. 2002, Subramaniam et al. 2003, Müller et al. 2003, Vogt et al. 2003). Von diesen 13 Studien geben 11 Studien nach einer präoperativen Injektion und 1 Studie nach einer postoperativen Injektion (Duker et al. 1991) eine Reduktion postoperativer Schmerzen bzw. einen verringerten Analgetikabedarf als in der Kontrollgruppe an. Eine Studie vergleicht die postoperative Injektion mit einer Kontrollgruppe und kann keinen Unterschied hinsichtlich der Schmerzangaben finden (Maberley et al. 1995). In zwei Studien sind die Schmerzangaben in der Gruppe mit postoperativer Injektion signifikant höher als in der Gruppe mit

präoperativer Injektion (Ates et al. 1998, Kristin et al. 2001), in einer dritten bleibt ein Unterschied aus (Kawohl et al. 2002). Der Analgetikabedarf ist jedoch in dieser Studie für die Gruppe mit präoperativer Injektion signifikant niedriger. Die vorliegende Studie sowie zwei weitere Studien zeigen beides: weniger Schmerzen und einen niedrigeren Analgetikabedarf in der Gruppe mit präoperativer additiver Injektion (Ates et al. 1998, Kristin et al. 2001). Der Zeitpunkt der Injektion ist daher für die präemptive Analgesie entscheidend.

#### 4.2.3 Dosierung des Lokalanästhetikums

Eine lokale Nebenwirkung der Lokalanästhetika ist die direkte Neurotoxizität. Eine allgemein akzeptierte Erklärung für den Schädigungsmechanismus steht noch aus (Dullenkopf und Borgeat 2003). Ein Erklärungsansatz ist das konzentrationsabhängige Entstehen eines Nervenödems durch die erhöhte Permeabilität für osmotisch aktive Makrometabolite (Kalichman et al. 1989). Ziel ist es daher, die niedrigste Dosierung eines Lokalanästhetikums zu finden, die noch präemptiv wirksam ist.

Je höher die Dosierung des Ropivacain bei präoperativer Injektion war, desto weniger geben die Patienten postoperativ Schmerzen an. Die Dosierungen in vergleichbaren Studien unterscheiden sich zur vorgelegten Studie. Neu ist in dieser vorliegenden Untersuchung die Verwendung unterschiedlicher Dosierungen des Lokalanästhetikums. Eine der obengenannten Studien findet keinen Effekt der präemptiven Analgesie. Hier wurden lediglich 2ml Bupivacain 0,5% verwendet (Ates et al. 1998). In den meisten Untersuchungen, die eine postoperative Schmerzreduktion durch eine prä- oder auch postoperative additive Lokalanästhesie zur Allgemeinanästhesie beschreiben, wurde eine Dosis von mindestens 4ml eines Lokalanästhetikum verwendet. Kawohl et al. gibt an, in der operativen Praxis die Beobachtung gemacht zu haben, dass die Stressantwort durch die Injektion von 4ml Bupivacain 0,5% reduziert wird, nicht aber durch 2ml, wobei diese Angaben nicht näher belegt werden (Kawohl et al. 2002). Lediglich eine Studie kann auch mit nur 3ml Bupivacain 0,5 %, präoperativ und retrobulbär injiziert, signifikant weniger postoperative Schmerzen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Injektion nachweisen (Gottfredsdottir et al. 1993). In der vorliegenden Studie findet sich der Effekt der präemptiven Analgesie, wenn mindestens 5ml Ropivacain injiziert werden. Dies steht im Widerspruch zu Gottfredsdottir et al.. Allerdings ist es möglich, dass trotz der besseren Eigenschaften des Ropivacain (weniger

Neurotoxizität und weniger Kardiotoxizität) die analgetischen Effekte denen des Bupivacain unterlegen sind.

In der vorliegenden Studie wird in allen Gruppen Ropivacain in der Konzentration 0,75% eingesetzt, allerdings in unterschiedlichen Dosierungen (1ml, 3ml und 5ml). Es zeigt sich, dass ein großes Volumen wirkungsvoller ist. Das wirft die Frage auf, ob der Vorteil durch die Dosis oder durch das größere Volumen zu erklären ist. Ein großes Injektionsvolumen kann für die bessere Verteilung des Lokalanästhetikums verantwortlich sein. Man muss davon ausgehen, dass die höhere Dosis des Ropivacain die präemptive Analgesie bewirkt. Eine Erniedrigung der Konzentration des Lokalanästhetikums verringert dessen Toxizität. Dies muss ganz allgemein das Ziel einer Lokalanästhesie sein. Die Wirkung hinsichtlich der perioperativen Analgesie und auch der präemptiven Analgesie soll maximal sein bei minimaler Schädigung des Gewebes. Da bekannt ist, dass die Toxizität mit der Konzentration des Lokalanästhetikums ansteigt (Dullenkopf und Borgeat 2003, Gioia et al. 2004), könnte man in weiteren Untersuchungen das Volumen des Lokalanästhetikums konstant halten und die Konzentration des Ropivacain variieren.

#### 4.2.4 Ropivacain im Vergleich zu Bupivacain

Die vorliegende Studie untersucht erstmals die präemptive Analgesie bei Augenoperationen mit 0,75% Ropivacain. Es wird verglichen, ob Ropivacain dabei Effekte wie Bupivacain hat. Ropivacain wurde als erstes Aminoamidlokalananästhetikum als reine S(-)-Form eingeführt. Es zeigte sich, dass dieses Enantiomer die pharmakokinetischen Eigenschaften wie Bupivacain besitzt mit gleichzeitig geringerer Toxizität. Die Toxizität von Bupivacain ist als relativ hoch einzuschätzen. Ropivacain ist weniger neuro- und kardiotoxisch als Bupivacain. Letzteres ist im Falle einer versehentlichen intravasalen Injektion von entscheidender Bedeutung ist. Durch Ropivacain induzierte Symptome erweisen sich im Tierversuch weniger therapierefraktär als durch Bupivacain induzierte. Bupivacain verursacht auf Grund seiner langsamen Dissoziation von den Natriumkanälen Herzrhythmusstörungen durch Blockierung des Reizleitungssystems. Ropivacain dissoziiert hingegen schneller von den Natriumkanälen und ist daher weniger kardiotoxisch. Ropivacain ist auf dem Wege, Bupivacain und andere Lokalanästhetika in vielen Bereichen der Regionalanästhesie als Standardlokalananästhetikum zu verdrängen (Dullenkopf und Borgeat 2003). Für die Anwendung am Auge ist Ropivacain geeignet. Die

Wirksamkeit und Sicherheit sind gut untersucht (Uy et al. 2002). Diverse Studien vergleichen bei verschiedenen Augenoperationen in Lokalanästhesie Ropivacain mit Bupivacain oder Bupivacain-Mischungen. Sie zeigen eine äquivalente Anästhesie durch Ropivacain und belegen sogar gewisse Vorteile in Bezug auf z.B. den intraoperativen Augeninnendruck und die Akinesie (Nociti et al. 1999, Nicholson et al. 1999, Gioia et al. 1999, Corke et al. 1999, Huha et al. 1999, McLure et al. 1999, Uy et al. 2002, Woodward et al. 2000, Perello et al. 2000, Nicholson et al. 2000, Nociti et al. 2000, Luchetti et al. 2000). Der Vergleich mit der Vorläuferstudie von Kristin et al., in der unter denselben methodischen Bedingungen gearbeitet wurde, zeigte, dass Ropivacain 0,75% denselben präemptiven Effekt erzielt wie Bupivacain 0,5% (Kristin et al. 2001). Somit stellt Ropivacain mit der geringereren Toxizität eine sehr gute Alternative zu Bupivacain dar.

#### 4.2.5 Vorteile der Peribulbäranästhesie

Die Technik der Lokalanästhesie kann für die präemptive Analgesie entscheidend sein. Zur Untersuchung der präemptiven Analgesie am Auge wurde bisher in den meisten Arbeiten eine Retrobulbäranästhesie durchgeführt (Chung et al. 1988, Duker et al. 1991, Gottfredsdottir et al. 1993, Kawohl et al. 2002, Müller et al. 2003, Vogt et al. 2003). In einer Studie wird über eine subkonjunktivale Infiltrationsanästhesie (Ates et al. 1998), in zwei anderen über eine subtenonale Injektion berichtet (Maberley et al. 1995, Mahfouz and Nabawi 2002). Nur selten wurde, wie in der vorliegenden Studie, die Peribulbäranästhesie angewendet (Williams et al. 1995, Deb et al. 2001, Kristin et al. 2001, Subramaniam et al. 2003). Lediglich eine Studie vergleicht die Peribulbäranästhesie mit der Retrobulbäranästhesie bei Augenoperationen unter Allgemeinanästhesie. Der Vergleich von additiver präoperativer Peri- und Retrobulbäranästhesie mit einer Mischung aus 2ml Bupivacain 0,5% und 2ml Mepivacain 3% zeigte, dass nur die Retrobulbäranästhesie die postoperativen Schmerzen senken kann (Henzler et al. 2002). Die vorliegende Studie demonstriert im Gegensatz zu der vorgenannten Untersuchung, dass auch eine peribulbäre Injektion präemptiv wirkt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Vorläuferstudie, in der mit 5ml Bupivacain 0,5% präoperativ und peribulbär injiziert die niedrigsten postoperativen Schmerzen erreicht werden (Kristin et al. 2001). Zwei andere Studien zeigen ebenfalls den Effekt der präemptiven Analgesie bei peribulbärer Injektionstechnik (Deb et al. 2001, Williams et al. 1995).

Die Peribulbäranästhesie hat im Vergleich zur Retrobulbäranästhesie Vorteile hinsichtlich möglicher Komplikationen. Bei der Retrobulbäranästhesie können neben der Stimulation des okulokardialen Reflexbogens weitere zum Teil sehr ernste Komplikationen auftreten, die Blindheit oder zentrale Störungen zur Folge haben können (Rubin 1995). Eine irreversible Schädigung des Nervus opticus und der Zentralarterie ist durch ein direktes Trauma wie auch indirekt durch Kompression möglich. Die häufigste Komplikation ist die retrobulbäre Blutung, die zu einem Anstieg des retrobulbären, intraorbitalen Druckes und dadurch zu einer Kompression des Nervus opticus und der Arteria centralis retinae führt. Erfolgt die Injektion versehentlich in die Opticus-Scheide, breitet sich das Lokalanästhetikum im Subarachnoidalraum aus und führt zu einer Hirnstammanästhesie mit Vigilanzstörung, Erbrechen, Zittern, Blindheit, Krampfanfällen, Tetraplegie bis hin zu Atem- und Herzstillstand (Rex 2001, Schönfeld und Brinkschmidt 2000). Bei einer versehentlichen Perforation des Bulbus kann es zu Glaskörperblutungen und einer Netzhautablösung kommen. Die Peribulbäranästhesie vermeidet viele dieser Komplikationen und ist dadurch risikoärmer (Murdoch 1990, Weiss and Deichmann 1989, Davis and Mandel 1990). Die Verletzungsgefahr des Nervus opticus ist mit dieser Technik geringer (Nicholson et al. 1999). Die Peribulbäranästhesie ist daher wegen ihrer geringeren Rate an Komplikationen bei der präemptiven Analgesie der Retrobulbäranästhesie vorzuziehen, insbesondere, da sie sich in der vorliegenden Studie als ebenso präemptiv wirksam erweist.

#### 4.2.6 VAS-24-Wert

Zur besseren Einschätzung der postoperativen Schmerzsituation wird hier die Bewertung des Summen-Schmerzwertes über 24 Stunden vorgeschlagen. Der VAS-24 gibt die Schmerzen der Patienten während der ersten 24 Stunden nach der Operation an. Es werden die mit der VAS ermittelten Schmerzangaben 1 Stunde, 3 Stunden und 24 Stunden nach der Operation addiert und als gemittelter Summenwert pro Gruppe angegeben. Der VAS-24 gibt so einen Überblick über die Ergebnisse der Schmerzuntersuchung.

Der VAS-24 der Kontrollgruppe zeigt, dass Operationen in Allgemeinanästhesie ohne Lokalanästhesie postoperativ Schmerzen hervorrufen können. Die weiteren VAS-24-Werte ergeben, dass die postoperative Injektion Schmerzen nach der Operation nicht verhindern kann. Die präoperative Injektion wirkt hingegen präemptiv analgetisch. Dieser Effekt ist von

der applizierten Dosis des Lokalanästhetikums abhängig. Bemerkenswert ist der VAS-24-Wert nach additiver präoperativer Injektion von 5ml Ropivacain mit einem Median von „0“ Einheiten. Hier hatten 8 Patienten, also 53 % dieser Gruppe, im Mittel innerhalb von 24 Stunden nach der Operation keine Schmerzen. Dieser neu eingeführte Wert stellt als Summenangabe den Effekt der präemptiven Analgesie deutlicher dar als die Schmerzangaben der Einzelzeitpunkte.

Eine standardisierte Angabe der Schmerzen über den postoperativen Zeitraum von 24 Stunden gibt es bisher nicht. Lediglich drei Studien verwenden einen gemittelten Schmerzwert für die Angabe postoperativer Schmerzen (Maberley et al. 1995, Müller et al. 2003, Vogt et al. 2003). Bei Maberley et al. wird jedoch nicht erklärt wie sich dieser Wert zusammensetzt. Auch werden keine Standardabweichungen angegeben. Bei Müller et al. wird der geometrische Mittelwert der Schmerzen über 24 Stunden mit dem Konfidenzintervall angegeben. Die Einzelbestimmungen mit der NRS (Numerische Analog Skala) werden in einer Tabelle aufgeführt. Bei Vogt et al. wird der kumulative Schmerzwert für 24 Stunden (pain cum 1,6,24 = cumulative score for pain 1,6,24 hours) in einer Tabelle angegeben. Die Berechnung wird in den Methoden als Summe der Einzelbestimmungen nach 1, 6 und 24 Stunden angegeben. Die Autoren bemerken, dass die Werte für die Bestimmung nach 24 Stunden nicht vollständig gewesen seien und daher nur Werte nach 1 und nach 6 Stunden zur Berechnung des Mittelwertes verwendet wurden. Die Studien zeigen wie uneinheitlich die Bestimmung postoperativer Schmerzen gehandhabt werden. Arithmetische Mittelwerte sind sicher wegen der fehlenden Normalverteilung nicht geeignet (Meyer 1990, Manta et al., Huskisson 1982).

Als Zusammenfassung der Ergebnisse bei der Erhebung postoperativer Schmerzen und zur Verdeutlichung des Erfolges bzw. Misserfolges einer medikamentösen Intervention zur Verringerung postoperativer Schmerzen ist ein „mittlerer Schmerzwert“, zu empfehlen. Dieser sollte jedoch klar definiert sein. Es muss ersichtlich sein aus wie viel Bestimmungszeitpunkten er sich zusammensetzt und über welchen Zeitraum er Auskunft gibt. Für wissenschaftliche Untersuchungen muss der Median herangezogen werden, da die Werte nach unseren Untersuchungen nicht normal verteilt sind. Es wird nach den vorliegenden Ergebnissen die Einführung des VAS-24-Wert für weitere Studien zur präemptiven Analgesie vorgeschlagen, da sich damit der postoperative Zeitraum seitens der Schmerzen besser erfassen lässt.

#### 4.2.7 Postoperativer Analgetikaverbrauch

Ein Aspekt der präemptiven Analgesie ist es den postoperativen Analgetikaverbrauch zu senken, indem man die Entstehung postoperativer Schmerzen schon vor der Operation, also dem Entstehen der Schmerzen, verhindert. Durch eine effektive präemptive Analgesie durch Lokalanästhesie können die Patienten auf systemisch wirkende Analgetika nach der Operation eher verzichten und werden nicht durch deren Nebenwirkungen belastet. Zu den bekannten Nebenwirkungen häufig eingesetzter Analgetika zählen z.B. Ulcera und gastro-intestinale Blutungen durch Acetylsalicylsäure, Leberschäden durch Paracetamol und Obstipation durch Opiode. In der vorgelegten Studie wurde protokolliert, ob der Patient auf Grund postoperativer Schmerzen ein Analgetikum benötigte. In der Gruppe mit postoperativer Injektion von 5ml Ropivacain und in der Gruppe ohne additive Lokalanästhesie werden deutlich mehr Analgetika nach der Operation eingesetzt als in der Gruppe mit präoperativer Injektion von 5ml Ropivacain. Schon im Aufwachraum zeigt sich für die Gruppe mit 5ml präoperativ injiziertem Ropivacain der niedrigste postoperative Analgetikaverbrauch gegenüber allen anderen Gruppen. Es kann also durch eine präoperative Peribulbärinjektion von 5ml Ropivacain der Zeitraum bis zur ersten Analgetikaeinahme nach der Operation verlängert und der Gesamtverbrauch reduziert werden. Es gibt zahlreiche Studien aus dem Gebiet der Augenchirurgie, die den postoperativen Analgetikaverbrauch nach additiver Lokalanästhesie bei bestehender Allgemeinanästhesie untersuchten (Gottfredsdottir et al. 1993, Williams et al. 1995, Kristin et al. 2001, Deb et al. 2001, Mahfouz and Nabawi 2002, Kawohl et al. 2002, Henzler et al. 2002, Subramaniam et al. 2003, Vogt et al. 2003 ). In diesen Studien ist durch präemptive Analgesie in Form einer präoperativen additiven Lokalanästhesie bei Augenoperationen in Allgemeinanästhesie die Reduktion des postoperativen Analgetikaverbrauchs nachweisbar. Nur in einer Studie kann dieser Effekt nicht gezeigt werden (Ates et al. 1998). Auch in der vorliegenden Studie zeigt sich, dass durch präemptive Analgesie der postoperative Analgetikaverbrauch gesenkt wird. So können systemische Analgetika mit ihren Nebenwirkungen vermieden werden.

## 5. Zusammenfassung

Die präemptive Analgesie ist eine antinozizeptive Behandlungsmethode, die das Entstehen zentraler Sensibilisierungsprozesse verhindert. Solche Prozesse werden durch schmerzhafte Stimuli bei Operationsbeginn initiiert und während der Operation und bis zum Ende der Wundheilung fortgesetzt. Der einzige Weg, die zentrale Sensibilisierung zu vermeiden, ist die Blockade nozizeptiver Reize bereits vor der chirurgischen Inzision.

Da viele Studien trotz adäquatem Design unbefriedigende Antworten liefern, bleibt die Kritik nicht aus, dass die präemptive Analgesie klinisch nicht relevant bzw. nachweisbar sei. Es wird angezweifelt, ob die Ergebnisse experimenteller Versuche klinisch übertragbar sind.

Ziel der vorliegenden Studie war es mit einer möglichst risikoarmen Anästhesiemethode und einem nebenwirkungsarmem Anästhetikum einen klinisch nachweisbaren präemptiven Effekt zu zeigen. Es sollte die niedrigst präemptiv wirksame Dosierung zum richtigen Zeitpunkt ermittelt werden. Zudem wurde untersucht, ob sich dadurch der postoperative Analgetikaverbrauch reduzieren lässt.

In der vorliegenden Studie wurde die präemptive Analgesie mittels additiver Peribulbäranaesthesia bei 60 pars plana Vitrektomien in Allgemeinanästhesie untersucht. Als Lokalanästhetikum wurde Ropivacain 0,75% in drei verschiedenen Dosierungen verwendet. Die Injektion wurde entweder prä- oder postoperativ verabreicht. Die Studie war prospektiv, randomisiert und doppelblind angelegt. Die Patienten wurden in vier Gruppen zu je 15 Patienten aufgeteilt: Ropivacain 1ml präoperativ, Ropivacain 3ml präoperativ, Ropivacain 5ml präoperativ und Ropivacain 5ml postoperativ. Als Vergleichsgruppe stand die Gruppe aus der mit den gleichen Methoden durchgeführten Vorläuferstudie zur Verfügung, deren 30 Patienten keine additive Peribulbäranaesthesia erhalten hatten. Allgemeine Parameter waren das Geschlecht und Alter der Patienten, die Operationsdauer, die Prämedikation sowie die intraoperativ verabreichten Opioidanalgetika. Spezielle Parameter der Untersuchung waren die postoperativen Schmerzen und der postoperative Analgetikaverbrauch. Postoperative Schmerzen wurden mit der visuellen Analogskala (VAS) nach 1, 3 und 24 Stunden postoperativ bestimmt. Zusätzlich wurde das mittlere Schmerzempfinden der Patienten für einen definierten Zeitraum, die ersten 24 Stunden nach der Operation, als sogenannter „VAS-24-Wert“ ermittelt und der postoperative Analgetikaverbrauch erfasst.

Für keinen der allgemeinen Parameter zeigten sich Unterschiede zwischen den vier Untersuchungsgruppen. Damit waren alle Gruppen hinsichtlich der Schmerzparameter miteinander vergleichbar. Es fanden sich keine Korrelationen zu den Schmerzangaben.

In der Gruppe mit einer präoperativen Injektion von 1ml und 3ml Ropivacain hatten die Patienten 1 Stunde und 3 Stunden nach der Operation Schmerzen. In der Gruppe mit einer präoperativen Injektion von 5ml Ropivacain hatten die Patienten keine Schmerzen (Median = 0). In der Gruppe mit einer postoperativen Injektion von 5ml Ropivacain lagen die Schmerzangaben (Median) zu allen Bestimmungszeitpunkten am höchsten. Auch 24 Stunden nach der Operation gaben die Patienten dieser Gruppe noch Schmerzen an.

Der neue VAS-24-Wert zeigte für die Vergleichsgruppe (Allgemeinanästhesie ohne additive Injektion) signifikant höhere Schmerzangaben als die Gruppen mit präoperativer Injektion von 3ml bzw. 5ml Ropivacain. Die Gruppe mit einer postoperativen Injektion von 5ml Ropivacain wies einen der Vergleichsgruppe vergleichbaren VAS-24-Wert auf.

Die Patienten der Gruppe mit einer präoperativen Injektion von 5ml Ropivacain hatten den geringsten Analgetikaverbrauch. Am höchsten war der Analgetikaverbrauch in der Gruppe mit der postoperativen Injektion von 5 ml Ropivacain.

Die vorliegende Studie zeigt, dass nach einer präoperativen additiven Peribulbäranästhesie zur Allgemeinanästhesie die Schmerzangaben der Patienten niedriger sind als bei Patienten ohne additive Lokalanästhesie. Der Vergleich zwischen Allgemeinanästhesie mit postoperativer Injektion bzw. alleiniger Allgemeinanästhesie ergibt hinsichtlich postoperativer Schmerzen keinen Unterschied. Der Zeitpunkt der wirksamen Injektion, also präoperativ, beweist die Theorie der präemptiven Analgesie. Die Unterschiede fanden sich sowohl zu den Einzelzeitpunkten der Schmerzbestimmungen als auch durch die Schmerzbestimmung über die ersten 24 Stunden (VAS-24). Es zeigt sich zusätzlich, dass durch präemptive Analgesie der postoperative Analgetikaverbrauch gesenkt wird.

In dieser Studie wurden zum ersten Mal unterschiedliche Dosen eines Lokalanästhetikums verwendet. Je höher die Dosierung des Ropivacain bei präoperativer Injektion war, desto weniger Schmerzen gaben die Patienten postoperativ an. Ein signifikant niedrigeres Schmerzniveau zeigt sich allerdings erst nach Injektion von mindestens 5ml Ropivacain präoperativ. Der Vergleich mit der Vorläuferstudie ergibt, dass Ropivacain 0,75% denselben präemptiven Effekt erzielt wie Bupivacain 0,5%. Ropivacain stellt wegen seiner geringerer Neurotoxizität eine Alternative zu Bupivacain dar.

Aus dieser Studie lässt sich der Schluss ziehen, dass die präoperative Injektion von mindestens 5ml Ropivacain 0,75% in Form einer Peribulbäranästhesie additiv zu einer Allgemeinanästhesie präemptiv wirkt. Das bedeutet, dass postoperativ nach einer pars-plana Vitrektomie weniger Schmerzen auftreten und daher auch weniger Analgetika verbraucht werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1) Akhtar T.M., McMurray P., Kerr W.J., Kenny G.N. A comparison of laryngeal mask airway with tracheal tube for intra-ocular ophthalmic surgery. *Anaesthesia*, 1992; 47: 668-671
- 2) AstraZeneca GmbH. Gebrauchsinformation Naropin 0,75%, 05/2000
- 3) Ates Y., Ünal N., Cuhruk H., Erkan N. Postoperative analgesia in children using preemptive retrobulbar block and local anesthetic infiltration in strabismus surgery. *Reg Anesth Pain Med*, 1998; 23: 569-574
- 4) Augustin A.J. Netzhaut- und Glaskörperchirurgie. In: Augustin A.J.(Hrsg.) *Augenheilkunde*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 2001: 741-776
- 5) Benedetti S., Agostini A. Peribulbar anesthesia in vitreoretinal surgery. *Retina*, 1994; 14: 277-280
- 6) Biscoping J. Klinische Pharmakologie von Ropivacain. In: Aken H. (Hrsg.) *Ein neues Lokalanästhetikum-Naropin®. Regionalanästhesiologische Aspekte*; Band 10. Arcis Verlag, München, 1997: 9-20
- 7) Büch H.P. und Rummel W. Lokalanästhetika. In: Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K.(Hrsg.) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg-Berlin-Oxford, 1996: 227-233
- 8) Bullinger M. Schmerz. In: Pöppel E., Bullinger M., Härtel U. (Hrsg.) *Medizinische Psychologie und Soziologie*. Chapman and Hall GmbH, London-Glasgow-Weinheim, 1994: 405-415
- 9) Chung F., Westerling D., Chisholm L.D., Squires G.W. Postoperative recovery after general anaesthesia with and without retrobulbar block in retinal detachment surgery. *Anaesthesia*, 1988; 43: 943-946
- 10) Corke P.J., Baker J., Cammack R. Comparison of 1% ropivacaine and a mixture of 2% lignocaine and 0.5% bupivacaine for peribulbar anaesthesia in cataract surgery. *Anaesth Intensive Care*, 1999; 27: 249-52.
- 11) Crile G.W. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). *Lancet*, 1913; 185: 7-16
- 12) Dahl B.J. The status of pre-emptive analgesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 1995; 8: 323-303
- 13) Davis D.B. and Mandel M.R. Peribulbar anesthesia. A review of technique and complications. *Ophtalmol Clin North Am*, 1990; 3: 101-110
- 14) Davis D.B. and Mandel M.R. Posterior peribulbar anesthesia: An alternative to retrobulbar anesthesia. *J Cataract Refract Surg*, 1986; 12: 182-184
- 15) Deb K., Subramaniam R., Dehran M., Tandon R., Shende D. Safety and efficacy of peribulbar block as adjunct to general anaesthesia for pediatric ophthalmic surgery. *Paediatr Anaesth*, 2001; 11: 161-167
- 16) Denny N.M. and Gadelrab R. Complications following general anaesthesia for cataract surgery: a comparison of the laryngeal mask airway with the tracheal intubation. *J R Soc Med*, 1993; 86: 521-522

- 17) Dierking G.W., Dahl J.B., Kanstrup J., Kehlet H. Effect of pre- vs postoperative inguinal field block on postoperative pain after herniraphy. *Br J Anaesth*, 1992; 68: 344-348
- 18) Duker J.S., Nielsen J., Vander J.F., Rosenstein R.B., Benson W.E. Retrobulbar bupivacaine irrigation for postoperative pain after scleral buckling surgery. A prospective study. *Ophthalmology*, 1991; 98: 514-518
- 19) Dullenkopf A. und Borgeat A. Lokalanästhetika - Unterschiede und Gemeinsamkeiten der „-caine“. *Anaesthesist*, 2003; 52: 329-340
- 20) Dutton J.J., Hasan S.A., Edelhauser H.F., Kim T. Springs C.L., Broocker G. Anesthesia for intraocular surgery. *Surv Ophthalmol*, 2001; 46: 172-184
- 21) Fechner J., Schwiden H., Schüttler J. Intravenöse Anästhesiologie. In: Kochs E., Krier C., Bruzello W., Adams H.A.(Hrsg.) *Anästhesie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2001: 619-632
- 22) Fekrat S., Elsing S.H., Raja S.C., Campochiaro P.A., de Juan E.Jr., Haller J.A. Eye pain after vitreoretinal surgery: a prospective study of 185 patients. *Retina*, 2001; 21: 627-632
- 23) Filos K.S. and Vagianos C.E. Pre-emptive analgesia: how important is it in clinical reality? *Eur Surg Res*, 1999; 31: 122-132
- 24) Foley K.M. Pain assessment and pain syndroms. *Oxford textbook of palliative medicine*, 1994: 148-151
- 25) Fosnocht D.E., Dahle J.M., Swanson E.R. Measuring pain intensitiy in the emergency department: correlation of a numeric rating scale with a visual analog scale. *Acad Emerg Med*, 2003; 10: 484
- 26) Freeman H. and MacKenzie. Chirurgie von Netzhaut und Glaskörper. In: Jaffe N.S.(Hrsg.) *Atlas der ophthalmologischen Operationen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1995: 177-218
- 27) Fulton B. and Sorkin E.M. Propofol. An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs*, 1995; 50: 636-657
- 28) Goia L., Prandi E., Codenotti M., Casati A., Fanelli G., Torri T.M., Azzollini C., Torri G. Peribulbar anesthesia with either 0.75% ropivacaine or 2% lidocaine and 0.5% bupivacaine mixture for vitreoretinal surgery: a double-blinded study. *Anesth Analg*, 1999; 89: 739-742
- 29) Gioia L., Fanelli G., Casati A., Nuti U., Mennella R., Scarioni M., Cerchierini E., Sciascia A., Garassino A., Torri G., Fasce F., Bolognesi G. A prospective, randomized, double-blinded comparison of ropivacaine 0.5%, 0.75%, and 1% ropivacaine for peribulbar block. *J Clin Anesth*, 2004; 16: 184-188
- 30) Glass P.S., Hardman D., Kamiyama Y., Quill T.J., Marton G., Donn K.H., Grosse C.M., Hermann D. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg*, 1993; 77: 1031-1040
- 31) Graf B.M. Stereoisomere - Fortschritt in der Lokalanästhesie? In: Aken H. van (Hrsg.) *Ein neues Lokalanästhetikum - Naropin®*. *Regionalanästhesiologische Aspekte*; Band 10. Arcis Verlag München, 1997: 21-38

- 32) Gottfredsdottir M.S., Gislason I., Stefansson E., Sigurjonsdottir S., Nielsen N.C. Effects of retrobulbar bupivacaine on post-operative pain and nausea in retinal detachment surgery. *Acta Ophthalmol*, 1993; 71: 544-547
- 33) Henzler D., Kramer R., Brörmann H., Steinhorts U., Piepenbrock S., Die Schmerzhaftigkeit ophthalmochirurgischer Eingriffe: Ein verkanntes Problem? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 1998; 33: 279
- 34) Henzler D., Müller-Kaulen B., Steinhorst U.H., Broermann H., Piepenbrock S. Die Kombination von retrobulbärer Leitungsanästhesie und Allgemeinanästhesie führt zu preemptiver Analgesie bei Pars-plana- Vitrectomie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2002; 37: 267-272
- 35) Hessemer V. Peribulbäranästhesie versus Retrobulbäranästhesie mit Fazialisblock. *Klin Monatsbl Augenheilk*, 1994; 204: 75-89
- 36) Huha T., Ala-Kokko T.I., Salomaki T., Alahuhta S. Clinical efficacy and pharmacokinetics of 1% ropivacaine and 0.75% bupivacaine in peribulbar anaesthesia for cataract surgery. *Anaesthesia*, 1999; 54: 137-141
- 37) Huskisson E.C. Measurment of pain. *Lancet*, 1974; 2: 1127-1131
- 38) Huskisson E.C. Measurement of pain. *J Rheumatol*, 1982; 9: 768-769
- 39) Janssen-Cilag GmbH. Gebrauchsinformation und Fachinformation Fentanyl 0,1mg, 09/2003
- 40) Kallio H., Paloheimo M., Maunuksela E.L. Hyaluronidase as an adjuvant in bupivacaine-lidocaine mixture for retrobulbar/peribulbar block. *Anesth Analg*, 2000; 91: 934-937
- 41) Kalichman M.W., Powell H.C., Meyers R.R. Quantitative histologic analysis of local anesthetic-induced injury to rat sciatic nerve. *J Pharmacol Exp Ther*, 1989; 250: 406-413
- 42) Kanski J.J. Netzhautablösung (Amotio/Ablatio retinae). In: Kanski J.J.(Hrsg.) *Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1996: 300-326
- 43) Kapila A., Glass P.S.A., Jacobs J.R., Muir K.T., Hermann D.J., Shiraishi M., Howell S., Smith R.L. Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology*, 1995; 83: 968-975
- 44) Katz J. Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Can J Anaesth*, 2001; 48: 105-114
- 45) Kawohl C., Heiligenhaus A., Heiden M., Strunk W., Losche C.C. Additive Retrobulbäranästhesie bei Operationen von Netzhautablösungen in Allgemeinanästhesie. *Ophthalmologe*, 2002; 99: 538-544
- 46) Kelly D.J., Ahmad M., Brull S.J. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Can J Anesth*, 2001; 48: 1091-1101
- 47) Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology*, 2000; 93: 1138-1143
- 48) Kissin I. Study design to demonstrate clinical value of preemptive analgesia: is the commonly used approached valid? *Reg Anesth Pain Med*, 2002; 27: 242-244
- 49) Klotz U. Clinical pharmacology of midazolam. *Anaestesiol Reanim*, 1998; 14: 347-354

- 50) Knudsen K., Beckman M., Blomberg S., Sjövall J., Edvardson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusion of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth*, 1997; 78: 507-514
- 51) Kristin N, Schönfeld C.L., Bechmann M., Bengisu M., Ludwig K., Scheider A., Kampik A. Vitreoretinal surgery: pre-emptive analgesia. *Br J Ophthalmol*, 2001; 85: 1328-1331
- 52) Larsen R. Augenheilkunde. In: Larsen R.(Hrsg.) Anästhesie. Urban und Fischer Verlag, München-Jena, 2002: 1147-1153
- 53) Larsen R. Totale intravenöse Anästhesie (TIVA). In: Larsen R.(Hrsg.) Anästhesie. Urban und Fischer Verlag, München-Jena, 2002a: 111-118
- 54) Lehmann K.A. Schmerzmessung und – dokumentation. In: Lehmann K.A. (Hrsg.) Der postoperative Schmerz. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1990: 32-54
- 55) Lewis-Smith P.A. Adjunctive use of Hyaluronidase in local anaesthesia. *Br J Plast Surg*, 1986; 39: 554-558
- 56) Liedtke H., Radke J., Wilhelm F. Anästhesie in der Augenheilkunde. In: Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung (Hrsg.) Refresher Course. Aktuelles Wissen für Anästhesisten 25. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1999: 175-188
- 57) Likar R., Morianz U., Wieser S., Schabus H., Spacek A., Koppert W., Sittl R. Präemptive Analgesie mit Ropivacain bei Tonsillektomien im Erwachsenenalter. *Anaesthetist*, 1999; 48: 373-378
- 58) Lint M. van. Paralysie palpebrale temporaire provoquée dans l'opération de la cataracte. *Ann Ocul*, 1914; 15: 420-424
- 59) Luchetti M., Magni G., Marrano G., A prospective randomized double-blinded study of ropivacaine 0.75% versus bupivacaine 0.5%-mepivacaine 2% for peribulbar anesthesia. *Reg Anesth Pain med*, 2000; 25: 195-200
- 60) Lock B.G., Carrier E.R., Greenwald P.W. The minimum acceptable reduction in pain on a visual analog scale. *Acad Emerg Med*, 2003; 10: 482
- 61) Machemer R. and Laqua H. A logical approach to the treatment of massive periretinal proliferation. *Ophthalmology*, 1978; 85: 584-593
- 62) Mahfouz A. K. and Nabawi K.S. Preemptive analgesia in rhegmatogenous retinal detachment surgery: is it effective? *Retina*, 2002; 22: 602-606
- 63) Manta S., Thisted R., Foss J., Ellis J.E., Roizen M.F. A proposal to use confidence intervals for Visual Analog Scale data for pain measurement to determine clinical significance. *Anesthesia and Analgesia*, 1993; 77: 1041-1047
- 64) Mantovani C., Bryant A.E., Nicholson G. Efficacy of varying concentrations of hyaluronidase in peribulbar anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2001; 86: 876-878
- 65) Maberley D.A.L., Kozy D.W., Maberley A.L., Shea M., Giavedoni L., Paolini L., Wong D. Peribulbar injection of bupivacaine for the control of pain and nausea in vitreoretinal surgery. *Can J Ophthalmol*, 1995; 30: 317-319
- 66) McClure J.H. Ropivacaine. *Br J Anaesth*, 1996; 76: 300-307
- 67) McCormack H.M., Horne D.J.L., Sheather S. Clinical applications of visual analog scale: A critical review. *Psychological Medicine*, 1988; 18: 1007-1019

- 68) McLure H.A., Rubin A.P., Westscott M., Henderson H. A comparison of 1% of ropivacaine with the mixture of 0.75% bupivacaine and 2% lignocaine for peribulbar anaesthesia. *Anaesthesia*, 1999; 54: 1178-1182
- 69) Mellinghoff H. und Nigrovic V. Klinisch-pharmakologische Grundlagen der Anästhesiologie. In: Kochs E., Krier C., Bruzello W., Adams H.A.(Hrsg.) *Anästhesiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2001: 163-175
- 70) Meyer R.M. Ordinal data are not interval data. *Anesthesia and Analgesia*, 1990; 70: 569-570
- 71) Mitchell R.W.D. and Smith G. The control of acute postoperative pain. *Br J Anesthesia*, 1989; 63: 147-158
- 72) Müller D., Armbruster W., Unkel W., Apfel C., Bornfeld N., Peters J. Blockade nozizeptiver oculärer Afferenzen durch Retrobulbäranästhesie vermindert nicht Übelkeit und Erbrechen nach Propofol-Remifentanil-Anästhesie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2003; 38: 689-694
- 73) Murdoch I.E. Peribulbar versus retrobulbar anaesthesia. *Eye*, 1990; 4: 445-449
- 74) Nociti J.R., Serzedo P.S., Zuccolotto E.B., Cagnolati C.A., Nunes A.M. Ropivacaine in peribulbar block: a comparative study with bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999; 43: 799-802
- 75) Nociti J.R., Serzedo P.S., Zuccolotto E.B., Nunes A.M., Ferreria S.B. Intraocular pressure and ropivacaine in peribulbar block: a comparative study with bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000; 45: 600-602
- 76) Nicholson G., Sutton B., Hall G.M. Ropivacaine for peribulbar anaesthesia. *Reg Anesth Pain Med*, 1999; 24: 337-340
- 77) Nicholson G., Sutton B., Hall G.M. Comparison of 1% ropivacaine with 0.75% Bupivacaine and 2% lidocaine for peribulbar anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2000; 84: 89-91
- 78) Pasqualucci A., de Angelis V., Contardo R., Coln F., Terrosu G., Donini A., Pasetto A., Bresaola F. Preemptive analgesia: intraperitoneal local anesthetic in laparoscopic cholecystectomy. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology*, 1996; 85: 11-20
- 79) Perello A., George J., Skelton V., Pateman J. A double-blind randomised comparison of ropivacaine 0.5%, bupivacaine 0.375% - lidocaine 1% and ropivacaine 0.5%-lidocaine 1% mixtures for cataract surgery. *Anaesthesia*, 2000; 55: 1003-1024
- 80) Pharma Dessau GmbH. Gebrauchsinformation Hyalase® „Dessau“ 150 I.E., 01/2001
- 81) Piepenbrock S. und Zuzan O. Spezielle Anästhesie: Augenheilkunde. In: Kochs E., Krier C., Bruzello W., Adams H.A.(Hrsg.) *Anästhesie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2000: 1220-1231
- 82) Rex S. Anästhesie in der Augenheilkunde. *Anaesthetist*, 2001; 50: 789-815
- 83) Ringrose N.H. and Cross M.J. Femoral nerve block in knee joint surgery. *Am J Sports Med*, 1984; 12: 398-402
- 84) Rosow C. Remifentanil: A unique opioid analgesic. *Anesthesiology*, 1993; 79: 875-876

- 85) Rubin A.P. Complications of local anaesthesia for ophthalmic surgery. *Br J Anaesth*, 1995; 75: 93-96
- 86) Schmitt T. und Madler C. Prämedikation. In: Kochs E., Krier C., Bruzello W., Adams H.A.(Hrsg.) *Anästhesie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2001: 576-585
- 87) Schneider M., Faulborn J., von Hochstetter A.H.C. Posterior peribulbar anaesthesia for eye surgery. *Eur J Anaesth*, 1989; 6: 425-430
- 88) Scholz J. und Steinfath M. Analgetika. In: Kochs E., Krier C., Bruzello W., Adams H.A.(Hrsg.) *Anästhesiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2001: 228-242
- 89) Schönfeld C.-L. und Brinkschmidt T. Hirnstammanästhesie mit Atemstillstand nach Retrobulbäranästhesie - Kasuistik mit Literaturüberblick. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 2000; 217: 130-132
- 90) Scott B., Lee A., Fagan D., Bowler G., Bloomfield P., Lundh R. Acute toxicitiy of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg*, 1989; 69: 563-569
- 91) Scott J. and Huskisson E.C. Graphic representation of pain. *Pain*, 1976; 2: 175-184
- 92) Skues M.A. and Prys-Roberts C. The pharmacology of propofol. *J Clin Anaest*, 1989; 1: 387-400
- 93) Spraul Ch.W. und Lang G.K. Glaskörper (Corpus Vitreum). In: Lang G.K. (Hrsg.) *Augenheilkunde*. Thieme Verlag, 2000: 283-303
- 94) Subramaniam R., Subbarayudu S., Rewari V., Singh R. P., Madan R. Usefulness of pre-emptive peribulbar block in pediatric vitreoretinal surgery: a prospective study. *Reg Anaesth Pain Med*, 2003; 28: 43-47
- 95) Tenner A. Peribulbäre Anästhesie. Weg zu einer neuen Technik. *Ophtalmo Chir*, 1990; 2: 36-40
- 96) Turner G.A. and Chalkiadis G. Comparison of preoperative with postoperative lignocaine infiltration on postoperative analgesic requirements. *Br J Anaesth*, 1994; 72: 541-543
- 97) Uy H.S., de Jesus A.A., Paray A.A., Flores J.D., Felizar L.B. Ropivacaine-lidocaine versus bupivacaine-lidocaine for retrobulbar anesthesia in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2002; 28: 1023-1026
- 98) Victory R.A., Gajraj N.W., Van Elstaete A., Pace N.A., Johnson E.R., White P.F. Effect of preincision infiltration with bupivacaine on postoperative pain. *J Clin Anesth*, 1995; 7: 192-196
- 99) Vogt G., Heiden M., Losche C.C., Lipfert P. A preoperative retrobulbar block in patients undergoing scleral buckling reduces pain, endogenous stress response, and improves vigilance. *Reg Anesth Pain Med*, 2003; 28: 521-527
- 100) Watts M.T. and Pearce J.L. Day-case cataract surgery. *Br Ophtalmol*, 1988; 72: 897-899
- 101) Weiss J.L. and Deichmann C.B. A comparison of retrobulbar and peribulbar anaesthesia for cataract surgery. *Archives of Ophthalmology*, 1989; 3: 101-110
- 102) Whitford A.M., Hone S.W., O'Hare B., Magner J., Eustace P. Intraocular pressure changes following laryngeal mask airway insertion: a comparative study. *Anaesthesia*, 1997; 52: 794-796

- 103) Whitsett J.C., Bayleat H.D., Mc Clure B. Comparison of one-injection site peribulbar anesthesia and retrobulbar anesthesia. *J Cataract Refract Surg*, 1990; 16: 243-245
- 104) Wilder-Smith O.H., Ravussun P.A., Decosterd L.A., Desplan P.A., Bissonnette B. Midazolam premedication reduces propofol dose requirements for multiple anesthetic endpoints. *Can J Anaesth*, 2001; 48: 439-445
- 105) Wildsmith J.A.W., Brown D.T., Johnson S. Structure-activity relationship in differential nerve block at high and low frequency stimulation. *Br J Anaesth*, 1989; 63: 444-452
- 106) Williams N., Strunin A., Heriot W. Pain and vomiting after vitreoretinal surgery: a potential role for local anaesthesia. *Anaesth Intens Care*, 1995; 23: 444-448
- 107) Woodward D.K., Leung A.T., Tse M.W., Law R.W., Lam D.S., Kee W.D. Peribulbar anaesthesia with 1% ropivacaine and hyaluronidase 300 IU/ml: comparison with 0.5% bupivacaine / 2% lidocaine and hyaluronidase 50 IU/ml. *Br J Anaesth*, 2000; 84: 618-620
- 108) Woolf C.J. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, 1983; 308: 686-688
- 109) Woolf C.J. und Chong M.-S. Preemptive analgesia – treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*, 1993, 77: 362-379
- 110) World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J*, 1964; 5402: 177
- 111) Youngs E.J. and Shafer S.L. Pharmakokinetische parameters relevant to recovery from opioids. *Anesthesiology*, 1994; 81: 833-842
- 112) Zimmermann M. Physiologische Grundlagen des Schmerzes und der Schmerztherapie. In: Niesel H.C. (Hrsg.) *Regionalanästhesie, Lokalanästhesie, Regionale Schmerztherapie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1994: 7-3

## 7. Publikation

- Präsentation der Studiendaten auf den folgenden Tagungen:
  - 1) Update ophthalmology 2003, 30.11. - 3.12.2003, Kiew; Vortrag: Local anesthesia for pars plana vitrectomy (Schoenfeld C.L., Kristin N., Hierneis S.)
  - 2) 102. Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 2004 "Evidenzbasierte Ophthalmologie - Anspruch und Wirklichkeit", 23.09 – 26.09.2004, Berlin; Poster: Ropivacain: präemptive Analgesie bei pars-plana-Vitrektomie; Kristin N., Hierneis S., Schönfeld C.-L., Kampik A.; Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München
- Geplante Drucklegung im British Journal of Ophtahlmology voraussichtlich 2007; vorläufiger Titel: Preemptive analgesia with ropivacaine in vitrectomy/ dose efficacy for preemptive analgesia; C.-L. Schönfeld et al.

## **8. Danksagung**

An erste Stelle möchte ich Herrn PD Dr. med. C.L. Schönenfeld für das freundliche Überlassen des Themas der vorliegenden Arbeit danken. Die lebendige Einführung in das Thema hat mein Interesse schnell geweckt. Er hat es verstanden einen immer wieder zu ermutigen. Seine unermüdlichen Anregungen und Korrekturen haben mich all die Zeit des Schreibens wohlwollend begleitet.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. N. Kristin, der wissenschaftlichen Betreuerin meiner Arbeit. Sie überließ mir viele hilfreiche Unterlagen und Veröffentlichungen zu vorliegendem Thema und hatte die in der vorliegenden Arbeit zitierte Vorläuferstudie durchgeführt.

Mein Dank gilt auch den Herren Prof. Dr. med. A. Kampik, Prof. Dr. med. A. Mueller und Prof. Dr. med. K. Ludwig, die als Operateure bereit waren, die doppelblind zugeteilten Injektionen zu verabreichen.

Großer Dank sei auch dem OP-Team an der Augenklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München ausgesprochen, besonders der OP-Schwester Birgit, die sich um die Zuteilung der Dosierungen und das Vorbereiten der Injektionen zuverlässig gekümmert hat.

Große Unterstützung habe ich auch durch die Stationsschwestern und – pfleger erhalten, die mich immer sehr gut über die Patienten und die verabreichten Analgetika sowie die geplanten Operationen informiert haben.

## 9. Lebenslauf

<b>Name</b>	Sonya Hierneis
<b>Geburtstag und -ort</b>	19.01.1975 in Madrid (Spanien)
<b>Staatsangehörigkeit</b>	deutsch
<b>Familienstand</b>	ledig
<b>Eltern</b>	Dr. Otto M. Hierneis, Rechtsanwalt Ursula Hierneis, geb. Meyer, Dipl.Bibliothekarin

### Schulische Ausbildung

1981 -1982	Haimhauser Grundschule, München
1982	Deut. Humboldt-Schule, Santiago de Chile
1983 - 1985	Haimhauser Grundschule, München
1985 - 1991	Oskar-von-Miller- Gymnasium, München
1991 - 1994	Theresien-Gymnasium, München
07/1994	Allgemeine Hochschulreife

### Berufsausbildung

09/1994 - 07/1997	Ausbildung zur Augenoptikergesellin bei Krass-Optik, München
07/1997	Gesellenprüfung an der Berufsschule für Augenoptik, München

### Berufserfahrung

10/1997 - 04/1998	Augenoptikergesellin bei Krass-Optik, München
1998 - 2004	Studentische Aushilfskraft bei Krass-Optik, München

### Universitäre Ausbildung

05/1998 – 10/2004	Studium der Humanmedizin an der LMU München
04/2000	Physikum / Ärztliche Vorprüfung
03/2001	1. Staatsexamen / Erster Teil der ärztl. Prüfung
2001	Beginn der Promotionsarbeit an der Augenklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität, München
03/2003	2. Staatsexamen / Zweiter Teil der ärztl. Prüfung
2003 - 2004	Praktisches Jahr
10/2004	3. Staatsexamen / Dritter Teil der ärztl. Prüfung
11/2004	Approbation

### Facharztausbildung

Seit 05/2005	Assistenzärztin in Weiterbildung im Augenzentrum Recklinghausen, Drs. Scharioth, Baatz, de Ortueta, Dohrmann & Pause
--------------	--