

**Aus der Universitätsklinik für Anaesthesiologie und
Transfusionsmedizin
Abteilung für Anaesthesiologie und Intensivmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Unertl**

**Der Effekt von Remifentanyl im Vergleich zu Fentanyl
auf postoperatives Erbrechen und Schmerzen nach
Strabismusoperationen bei Kindern
(eine doppelblinde randomisierte Studie)**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Bernd Jürgen EISSLER
aus Tübingen**

2005

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Guggenberger

2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Heuser

INHALTVERZEICHNIS

EINLEITUNG	5
1.1 Postoperative Übelkeit und Erbrechen	5
1.1.1 Ätiologie der postoperativen Übelkeit und des Erbrechens (PONV)	6
1.2 Stellung des Remifentanil	7
1.3 Zielsetzung der Arbeit	8
2 STUDIENAUFBAU UND METHODEN	9
2.1 Die Patienten	9
2.1.1 Einschlusskriterien	9
2.1.2 Ausschlusskriterien	9
2.2 Studienaufbau	10
2.2.1 Studiendesign	10
2.2.2 Aufklärung und Einwilligung	10
2.2.3 Studienablauf	10
2.3 Anästhesie	13
2.4 Schmerzbeurteilung	15
2.5 Statistische Auswertung	17
3 ERGEBNISSE	19
3.1 Gruppencharakteristika	19
3.1.1 Remifentanilgruppe	19
3.1.2 Fentanylgruppe	19
3.2 Komplikationen	20
3.3 Postoperatives Erbrechen (POV)	21
3.4 Postoperative Schmerzen	23
4 DISKUSSION	25
4.1 Erbrechen	25
4.1.1 POV bei Kindern	25

4.1.2	Remifentanil und Erbrechen	26
4.1.3	Zirkadianer Verlauf des Erbrechens	29
4.1.4	Dimenhydrinat – eine sinnvolle Prophylaxe?	30
4.1.5	Zusammenfassung	30
4.2	Analgesie	31
5	ZUSAMMENFASSUNG	36
6	LITERATURVERZEICHNIS	37
7	ANHANG	48
7.1	Die Medikamente	48
7.1.1	Fentanyl	48
7.1.2	Remifentanil	50
7.1.3	Sevofluran	52
8	DANKSAGUNG	59
9	LEBENS LAUF	60

Einleitung

1.1 Postoperative Übelkeit und Erbrechen

Im Laufe der letzten Jahre ist die Anästhesie durch Verwendung neuer Medikamente, neuer Narkoseverfahren und die Optimierung des intraoperativen Monitoring immer sicherer geworden. So ist die der Anästhesie zu zuordnende Mortalität in der Zeit von 1944 bis 2002 etwa von 1:1000 auf 1:100000 zurückgegangen (Gillespie 1944, Kawashima et al. 2002). Dadurch geraten zunehmend Komplikationen in den Vordergrund, die durch den Anästhesisten zwar für den Patienten als unangenehm jedoch nicht als lebensbedrohend betrachtet werden. „The big little problem“ der Anästhesie, die postoperative Übelkeit und das Erbrechen ist weiter ins Blickfeld gerückt.

Besonders in einer Zeit, in der zunehmend Operationen ambulant durchgeführt werden, muss verstärkt Aufmerksamkeit auf jene Faktoren gerichtet werden, die mit einer Morbidität nach einer Narkose - wie zum Beispiel postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) - verbunden sind. PONV bleibt eine Hauptursache für ungeplante stationäre Aufnahmen nach ambulanten Operationen. Immerhin war in einer Studie von Hedayati et Fear (1999) protrahiertes Erbrechen die häufigste Ursache (61 %) für eine außerplanmäßige stationäre Aufnahme bei ambulant durchgeführten Eingriffen.

Ganz abgesehen davon kann Erbrechen – wenn auch im Allgemeinen harmlos – auch gravierende Folgen haben. So kann sie beispielsweise Ursache für Aspiration von Mageninhalt in die Lunge sein, eine potentiell tödliche Aspirationspneumonie wäre die Folge. Protrahiertes Erbrechen kann zu Elektrolytentgleisungen führen, in der Ophtalmochirurgie wird von Irisprolapsen (Van den Berg et al. 1987) oder in der Abdominalchirurgie von Wunddehiszenzen und sogar von Ösophagusrupturen berichtet (Bellville 1961).

Und nicht zuletzt bewerten Patienten das Auftreten von PONV als sehr negativ und wären bereit erhebliche finanzielle Mittel für ein sicher wirksames Antiemetikum zu investieren (Gan et al. 2001).

1.1.1 Ätiologie der postoperativen Übelkeit und des Erbrechens (PONV)

Viele verschiedene Faktoren werden für PONV verantwortlich gemacht, allerdings werden zahlreiche dieser Faktoren in der Literatur kontrovers diskutiert.

Einige dieser Einflüsse sind patientenbedingt (z.B. Alter, Geschlecht, Nicht-raucherstatus, positive PONV - Anamnesen) oder bedingt durch die durchgeführte Operation (z.B. Art der Operation, Operationsdauer). Besonders Kinder, die sich einer Strabismusoperation unterziehen müssen, scheinen häufig an postoperativem Erbrechen zu leiden. Die Zahlen dafür schwanken, unter anderem in Abhängigkeit von der angewandten Anästhesieform, Operationsdauer, Antiemetikagabe etc. zwischen 15% und 76% (Schlager et al. 2000, Rowley et Brown 1982). Eine genauere Betrachtung und Verbesserung der Verträglichkeit der Narkose bei Schieloperationen scheint also angebracht.

Während eben genannte Einflüsse als narkoseunabhängig und gegeben betrachtet werden müssen liegen andere Faktoren hingegen (z.B. Verwendung von volatilen Anästhetika, Gabe von Opioiden) in der Hand des Anästhesisten. Es ist allgemein anerkannt (Forth et al. 1996), Thompson et al. 1992), dass Opiode dosisabhängig durch Reizung der Chemorezeptoren-Triggerzone insbesondere über Dopaminrezeptoren Übelkeit und Erbrechen auslösen können (Abb. 1).

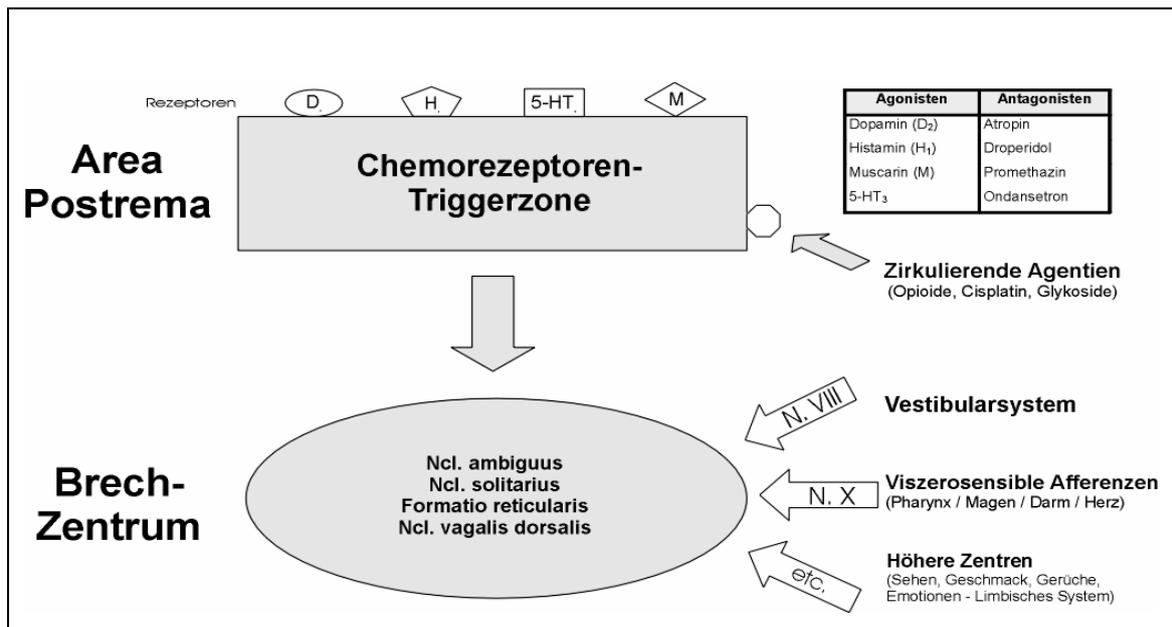


Abb. 1: Zentrale Mechanismen von Übelkeit und Erbrechen (mod. nach Watcha et White 1992)

Hier scheint das seit 1996 zugelassene neue Opiat Remifentanyl Dank bestimmter Eigenschaften eine Verminderung der postoperativen Übelkeit zu versprechen.

1.2 Stellung des Remifentanyl

Eine Besondere Stellung unter den Opiaten nimmt das Remifentanyl ein. Im Bezug auf die Pharmakokinetik zeigt Remifentanyl im Vergleich zu den traditionellen Opiaten einige interessante Besonderheiten auf. Bedingt durch seine Esterstruktur kann es durch ubiquitär vorkommende unspezifische Esterasen schnell enzymatisch hydrolysiert werden (Egan et al. 1993). Es weist folglich eine im Vergleich zu herkömmlichen Opioiden (z.B. Fentanyl) sehr kurze Wirkzeit auf (Kapila et al. 1995).

Betrachtet man die Opiode als mitursächlich für postoperative Übelkeit und Erbrechen, so liegt der Schluss nahe, dass bei einem Opiat mit sehr kurzer Wirkzeit die Häufigkeit von PONV gegenüber den Opiaten mit langer Wirkzeit verringert sein müsste. Dies ist die erste Fragestellung der in dieser Studie nachgegangen werden soll.

Die Ophtalmochirurgie stellt besondere Forderungen an die Anästhesie: Zum einen muss eine sehr tiefe Narkose durchgeführt werden um eine sichere Akinesie und Analgesie zu gewährleisten. So wurde in einer Untersuchung von Gild et al. (1992) in 30% der untersuchten Fälle, in denen ein Anästhesist wegen einer intraoperativen Augenverletzung verklagt wurde, eine plötzliche Bewegung oder Husten als Ursache für diese Verletzung angesehen. Die Erfüllung der Anforderungen kann durch hoch dosierte Gabe von Opiaten, Muskelrelaxantien und volatilen Anästhetika erreicht werden. Die Gabe großer Mengen an Opiaten birgt aber die Gefahr eines postoperativen Opiatüberhangs, der zu verlängerten Aufwachzeiten führt und eine längere intensive Überwachung im Aufwachraum nötig macht. Dabei wäre eben diese Überwachung von Seiten des Eingriffes im Allgemeinen nicht erforderlich.

Einen Ausweg aus dieser Zwickmühle bietet das Opiat Remifentanil. Es bietet einerseits die Möglichkeit z.B. im Rahmen einer opiatbetonten balancierten Anästhesie hoch dosiert für eine tiefe Narkose zu sorgen. Andererseits kann der Patient wegen der für Opiate besonderen Pharmakodynamik von Remifentanil rasch extubiert werden (Glass 1992) und bedarf keiner längeren Überwachung. Ein möglicher Nachteil des schnellen Wirkungsverlustes liegt im Auftreten von postoperativen Schmerzen. Müssen hier Opiate zur Schmerzbehandlung eingesetzt werden, so wäre ein möglicher Vorteil durch die sehr kurze Wirkzeit von Remifentanil bezüglich des postoperativen Erbrechens hinfällig.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Anlass und Zweck der Studie :

Bei Strabismusoperationen liegt die Inzidenz postoperativen Erbrechens sehr hoch. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 15 % und 95 %. Der Einsatz von Opiaten zur Narkose führt zu einer Erhöhung der Rate von postoperativem Erbrechen. Da das 1996 eingeführte Opiat Remifenanil eine deutlich kürzere Halbwertszeit besitzt als die bisher verwendeten Opiate, soll untersucht werden, ob dies zu einer Senkung der Häufigkeit von postoperativem Erbrechen bei Schieloperationen führt.

Ein Problem, das mit der kurzen Halbwertszeit von Remifentanil verbunden ist, ist das postoperative Schmerzmanagement. In dieser Studie soll nun untersucht werden, ob sich nach einem Narkoseregime mit Remifentanil unter Anwendung von Paracetamol und topisch verabreichtem Bupivacain eine vergleichbar suffiziente postoperative Analgesie wie nach einem Narkoseregime mit Fentanyl erreichen lässt.

Als Vergleichsmedikation wird das langbewährte Standardmedikament Fentanyl eingesetzt.

2 Studienaufbau und Methoden

2.1 Die Patienten

Bei den Probanden aus der Augenklinik Tübingen handelte es sich um 42 weibliche und 47 männliche Patienten im Alter zwischen 2 und 12 Jahren, die sich einer Strabismusoperation unter Vollnarkose unterziehen mussten. Um an der Studie teilnehmen zu können mussten sie folgende Kriterien erfüllen:

2.1.1 Einschlusskriterien

- Einwilligung der Eltern in die Teilnahme an der Untersuchung
- ASA I oder II
- Alter zwischen 2 und 12 Jahren
- Vollnarkose im Rahmen einer Strabismusoperation erforderlich

2.1.2 Ausschlusskriterien

Absolute Ausschlusskriterien waren folgende Krankheiten oder Umstände:

- Narkose in den letzten 14 Tagen
- schwere geistige Behinderung oder psychiatrische Erkrankung
- Neigung zur malignen Hyperthermie beim Patienten oder dessen Familie
- Erhöhter intrakranieller Druck (ICP)
- Missbildungen im kardiopulmonalen System
- Medikation mit leber- oder nierenschädigender Wirkung bzw. Enzyminduktion
- bekannte Unverträglichkeit von halogenierten Inhalationsanästhetika oder bekannte Allergie auf die verwendeten Anästhetika, Analgetika und Antiemetika
- Verdacht auf Leber- oder Nierenschädigung
- postoperatives Erbrechen bei früheren Narkosen bekannt
- Magenerkrankungen

2.2 Studienaufbau

2.2.1 Studiendesign

Der prospektiven Studie lag eine doppelblinde, randomisierte Konzeption zugrunde. Die Probanden wurden vor Beginn der Einleitung zwei hinsichtlich des intraoperativen Analgesieverfahrens differierenden Gruppen (Remifentanilgruppe / Fentanylgruppe) mittels einer Lostrommel zugelost um den Einfluss des jeweiligen Opiats auf die postoperative Analgesie und Erbrechenhäufigkeit zu untersuchen. Die Studie wurde unter Zustimmung der Ethikkommission der Universität Tübingen durchgeführt.

2.2.2 Aufklärung und Einwilligung

Die Erziehungsberechtigten der jungen Patienten wurden von einem Anästhesisten im Rahmen der Prämedikation mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt. Bei Teilnahmebereitschaft gaben die Erziehungsberechtigten schriftlich eine Einverständniserklärung ab. Diese konnte jederzeit widerrufen werden und die Patienten ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden.

2.2.3 Studienablauf

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Universität Tübingen und nach einer schriftlichen Einverständniserklärung eines Erziehungsberechtigten wurden alle Patienten, die sich im Rahmen einer Strabismusoperation einer Vollnarkose unterziehen mussten und die den Aufnahmekriterien entsprachen, einer von zwei Gruppen zugelost.

Diese zwei Gruppen unterschieden sich lediglich in den bei der Anästhesie verwendeten Opiaten: Remifentanil oder Fentanyl. In beiden Gruppen wurden die Operationen überwiegend von zwei erfahrenen Operateuren durchgeführt, so dass ein Einfluss des Operateurs auf postoperatives Erbrechen und postoperative Schmerzen weitgehend ausgeschlossen werden kann. Für alle Patienten galt eine Flüssigkeits- und Nahrungskarenz ab 24 Uhr am Vorabend

der Operation. Ungefähr eine Stunde vor Operationsbeginn wurde auf den Handrücken der Kinder eine Creme, die ein Lokalanästhetikum enthält, aufgetragen (EMLA®). Darüber hinaus wurde präoperativ als Referenzwert für den Schmerzscore nach Hannallah (OPS) (Hannallah et al. 1987) eine unblutige Blutdruckmessung durchgeführt.

Während der Operation wurden die Zeitpunkte von Narkoseeinleitung, Operationsende und Extubation festgehalten. Die Narkosedauer wurde von Einleitung bis zur Extubation berechnet, die Zeitspanne von Operationsende (i.e. auch Ende der Opiat- und Sevofluranzufuhr) wurde in beiden Gruppen ebenfalls aufgezeichnet.

Die Kinder wurden im Anschluss an die Extubation für mindestens 60 Minuten im Aufwachraum überwacht bevor eine Verlegung auf Station erfolgte. Dabei bestand das Monitoring aus nichtinvasiver Blutdruckmessung alle 15 Minuten, EKG, Überwachung der Atemfrequenz und Pulsoximetrie. Die Vitalparameter der Patienten wurden 60 Minuten mit Hilfe eines MARS (Multifunctional Anaesthesia Recording System) Monitors von HP aufgezeichnet.

Bei Ankunft im Aufwachraum so wie nach 15, 30, 45 und 60 Minuten wurde anhand einer Schmerzskala für Kinder (Objective Pain Scale (OPS) nach Hannallah) eine Schmerzbeurteilung durchgeführt. Das damit beauftragte Personal war zuvor in die Anwendung der OPS eingewiesen worden und hatte keine Informationen über das intraoperativ angewandte Opiat. Bei einer Schmerzscore über 3 wurde eine zweite Gabe Paracetamol in einer Dosis von 10 mg/kgKG als Suppositorium verabreicht (Abb. 19, siehe Anhang). Lag der Schmerzscore über 5 so wurde zusätzlich Oxybuprocain 0,4% in das operierte Auge getropft.

Des Weiteren wurde durch das Pflegepersonal unter Mithilfe der Eltern innerhalb von 25 Stunden nach Extubation jedes Auftreten von postoperativem Erbrechen mit Angabe des Zeitpunktes festgehalten. Als Erbrechen wurde dabei als das aktive Ausstoßen auch kleinster Mengen an Mageninhalt gewertet. Ein erneutes Erbrechensereignis wurde festgehalten, wenn der Patient über einen Zeitraum von mindestens 10 Minuten nicht erbrochen hatte.

Kam es zum Erbrechen, so wurde in Abhängigkeit vom Körpergewicht 40 – 70 mg Dimenhydrinat (VomexA[®]) rektal gegeben. Nach zwei Stunden wurde, falls das Erbrechen noch anhielt, dieselbe Dosis an Dimenhydrinat erneut gegeben. Die erste orale Flüssigkeitsaufnahme war frühestens nach 2 Stunden erlaubt, jedoch ab diesem Zeitpunkt für die Dauer von 4 Stunden nur auf ausdrückliches Verlangen des Kindes. Wurde die Flüssigkeit vertragen, so wurde die Kost weiter aufgebaut.

2.3 Anästhesie

Beide Gruppen:

Zur Prämedikation erhielten die Kinder etwa eine halbe Stunde vor der Einleitung 0,4 mg/kgKG Midazolam bis zu einer Höchstmenge von 10 mg per os. Anschließend erfolgte die Anlage eines peripheren Venenverweilkatheters.

Das Flüssigkeitsdefizit wurde ebenso wie der intraoperative Basisbedarf mit 5%iger Glucoselösung und 100 mmol NaCl/l substituiert. Der Bedarf wurde bei Kindern zwischen dem 2.-5. Lebensjahr mit 6-8 ml/kgKG/h, zwischen dem 6.-10. Lebensjahr mit 4-6 ml/kgKG/h und bei Kindern darüber mit 2-4 ml/kgKG/h berechnet.

(Abb. 14, siehe Anhang)

Fentanyl Gruppe:

Der Gabe von 0,01 mg Atropin pro kgKG folgte ein Fentanylbolus von 1 µg/kgKG, der bei Operationsbeginn wiederholt wurde.

Nach 45 Minuten wurde ein weiterer Bolus mit 1 µg/kgKG verabreicht. (Abb. 15, siehe Anhang)

Remifentanil Gruppe:

Der Gabe von 0,01 mg Atropin pro kgKG folgte mit dem Ziel stabiler hämodynamischer Verhältnisse während der Intubation ein Remifentanilbolus von 1 µg/kgKG, der über einen Zeitraum von 2 Minuten appliziert wurde um eine Skelettmuskelrigidität zu vermeiden. Danach folgte über einen Perfusor eine kontinuierliche Infusion von 12 µg/kgKG pro Stunde.

(Abb. 16, siehe Anhang)

Nach Operationsbeginn wurde die Infusionsrate auf 6 µg/kgKG pro Stunde verringert und bei Bindehautnaht beendet.

(Abb. 16, siehe Anhang)

Beide Gruppen:

Nach dreiminütiger Präoxigenierung mit reinem Sauerstoff wurde mit der Sevofluran Maskeneinleitung begonnen. Dabei wurde der Beatmungsdruck auf 14 mmHg begrenzt um den Verschlussdruck des Ösophagus nicht zu überschreiten und so ein Aufblasen des Magens zu vermeiden. Im Anschluss an eine Gabe von 0,6 mg/kgKG Rocuronium wurde die endotracheale Intubation durchgeführt. (Abb. 17, siehe Anhang)

Die künstliche Beatmung erfolgte volumenkontrolliert bei Normoventilation unter ständiger Kontrolle des endexpiratorischen CO₂. Darüber hinaus bestand das perioperative Monitoring aus nichtinvasiver Blutdruckmessung im Abstand von 2 Minuten, Pulsoximetrie, EKG sowie rektaler Temperaturmessung. Nach der Intubation wurde den Kindern gewichtsabhängig Paracetamol (10 mg/kgKG) rektal verabreicht. Die Erhaltung der Narkose wurde durch 1 MAK Sevofluran (bis 3 Jahre: 2,8 Vol.-%, 3-12 Jahre: 2,5 Vol.-% endexpiratorisch) in 30 % Sauerstoff - Luft - Gemisch gewährleistet. Das präoperative Flüssigkeitsdefizit wurde berechnet und ersetzt. Nach Naht der Bindehaut bekamen die Kinder 3 Tropfen Bupivacain 0,5% auf die Konjunktiva des operierten Auges geträufelt. Gleichzeitig wurde die Gabe von Sevofluran beendet und die Beatmung mit reinem Sauerstoff fortgesetzt. Vor der Extubation wurde der Magen über eine Magensonde abgesaugt und die Magensonde anschließend wieder entfernt. Die Extubation erfolgte erst, wenn außer der suffizienten Spontanatmung deutliche Abwehrbewegungen wie Schlucken oder gezieltes Führen der Hand zum Tubus zu beobachten waren.

2.4 Schmerzbeurteilung

Die Schmerzbeurteilung wurde bei allen Probanden durch eine hinsichtlich des verwendeten Opiats blinde Pflegekraft nach vorheriger Einweisung anhand der „Objective Pain Scale“ nach Hannallah (Broadman et al. (1988), Hannallah et al. 1987), die sich schon in zahlreichen vorangegangenen Studien etabliert hat, durchgeführt (Purday et al. 1996; Shende et al. 1999).

Dieses Instrument soll die Schmerzbeurteilung bei kleinen Kindern ohne deren direkte Mitarbeit ermöglichen. Für 5 definierte physiologische Parameter oder Verhaltensweisen werden 0 - 2 Punkte vergeben. Dabei werden Blutdruck, Weinen, Bewegung, Agitation und verbale Äußerung oder Körpersprache berücksichtigt. Die Punktwerte werden anschließend aufaddiert. Somit kann sich eine Score zwischen 0 und 10 ergeben wobei 0 für Schmerzfreiheit und 10 für maximale Schmerzintensität steht (Abb. 2).

Observation	Criteria	Points
Blood Pressure	+/- 10% Pre-OP	0
	10 to 20% Pre-OP	1
	20 to 30% Pre-OP	2
Crying	Not crying	0
	Crying but responds to tender loving care (TLC)	1
	Crying and does not respond to TLC	2
Moving	None	0
	Restless	1
	Trashing	2
Agitation	Patient asleep or calm	0
	Mild	1
	Hysterical	2
Verbal Evaluation or Body Language	Patient asleep or states no pain	0
	Mild pain (cannot localize)	1
	Moderate pain (can localize) verbally or by pointing	2

Abb. 2: Objective Pain-discomfort-Scale (OPS) nach Hannallah

2.5 Statistische Auswertung

81 ASA 1 und 2 Patienten wurden in die prospektiv, randomisierte, doppelblinde Studie eingeschlossen.

Die primäre Outcome Variable war das Auftreten von postoperativem Erbrechen (POV). Zur Bestimmung der notwendigen Patientenzahl zur Demonstration eines signifikanten Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurde eine Power-Analyse durchgeführt. Basis der Analyse war eine Studie bei Kindern mit Strabismusoperation, bei der die intraoperative Gabe von Fentanyl (1 µg/kg) zu einer um ca. 50 % häufigeren POV Inzidenz gegenüber der Placebo Gruppe geführt hatte (Referenz, Mendel et al. 1995). Die Power Analyse wurde unter der Annahme einer mit der Placebo Gruppe vergleichbaren POV Inzidenz (20 %) der Remifentanil Gruppe berechnet. Es wurde gezeigt, dass 37 Patienten pro Behandlungsgruppe benötigt wurden, um eine Signifikanz von 5 % und eine Power von 80 % zu erreichen.

Bei allen Patienten wurde Alter (Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), Gewicht (Kilogramm), Anzahl der operierten Muskeln, Dauer des chirurgischen Eingriffs (Minuten) und Dauer der Anästhesie (Minuten) dokumentiert. Die Behandlungsgruppen wurden durch Berechnung der Häufigkeiten und Mittelwerte verglichen (deskriptive Statistik). Die Behandlungsgruppen wurden durch eine univariate Analyse verglichen (t-Test, χ^2).

Die Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Anzahl der operierten Muskeln, Dauer des chirurgischen Eingriffs und der Anästhesie sowie der Interaktion zwischen Alter und Geschlecht auf das Auftreten von POV wurde mittels logistischer Regressionsanalyse analysiert.

Der Mittelwert der Anzahl von POV Episoden wurde durch die „maximal likelihood“ Methode geschätzt. Die Schätzung erfolgte unter der Annahme, dass die Anzahl der Episoden der Poisson - Verteilung folgt.

Ein logistisches Regressionsmodell wurde dem Auftreten von Erbrechen in der jeweiligen Gruppe und dem Logarithmus der Zeit (Stunden) nach Operationssende angepasst. In diesem Modell wurde das verringerte Auftreten von POV

während der Nachtstunden berücksichtigt. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von POV wurde durch eine logistische Regression erklärt und beinhaltete mehrere Faktoren: Ein exponentieller Rückgang der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von POV über die Zeit wurde angenommen. Dies wurde durch das Einbeziehen des Logarithmus der Zeit berücksichtigt, durch Annahme einer Hill-Funktion. Weiter wurden die zeitlichen Wendepunkte für die verringerte POV Wahrscheinlichkeit geschätzt. Die beiden Patientengruppen konnten sich in der initialen POV Häufigkeit sowie dem Rückgang der POV Rate unterscheiden.

Da die Verteilung der Schmerzscores positiv verschoben (nicht normale Verteilung) war, wurden sie logarithmisiert und die geometrischen Mittel untersucht. Es wurde ein exponentieller Verlauf der Score Werte mit einem asymptotischen Verlauf gegen 0 über die Zeit angenommen. Sowohl Abschnitt, als auch Steigung der beiden Kurven konnte sich für die Behandlungsgruppen unterscheiden.

Die statistische Auswertung erfolgte mit freundlicher Unterstützung des Instituts für medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

3 Ergebnisse

3.1 Gruppencharakteristika

Die beiden Studiengruppen waren bei den demographischen Patientendaten, der Anzahl der korrigierten Augenmuskeln, der Narkosedauer als auch bei der Operationsdauer vergleichbar (Abb. 3).

3.1.1 Remifentanilgruppe

Insgesamt 46 Kinder wurden in die Remifentanilgruppe gelöst, davon 22 Jungen und 24 Mädchen. Das Durchschnittsalter lag dabei bei 6,3 Jahren (Abb. 3 / Abb. 4) und die Patienten wurden im Schnitt an 2,6 Augenmuskeln operiert. Die durchschnittliche Narkosedauer betrug 86 Minuten.

3.1.2 Fentanylgruppe

In der Fentanylgruppe wurden 43 Probanden untersucht, die Geschlechterverteilung lag bei 25 Jungen und 18 Mädchen. Das Patientenalter lag im Schnitt bei 6,8 Jahren (Abb. 3 / Abb. 5) und die Kinder wurden durchschnittlich an 2,8 Augenmuskeln operiert. Die mittlere Narkosedauer betrug 94 Minuten.

Mittelwerte und Standardabweichung	Remifentanil (n = 46)	Fentanyl (n = 43)
Alter (Jahre)	6,3 ± 2,4	6,8 ± 2,4
Geschlecht (m : w)	22 : 24	25 : 18
operierte Muskeln	2,6 ± 1,4	2,8 ± 1,4
Anästhesiedauer (min)	86,1 ± 26,2	93,9 ± 32,7

Abb. 3: Mittelwerte und Standardabweichung

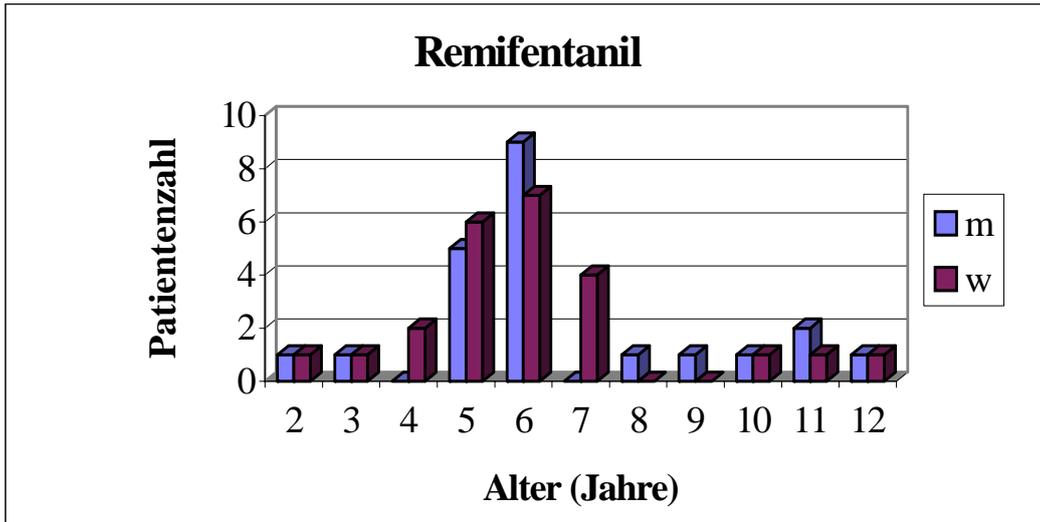


Abb. 4: Alters- und Geschlechterverteilung Remifentanylgruppe

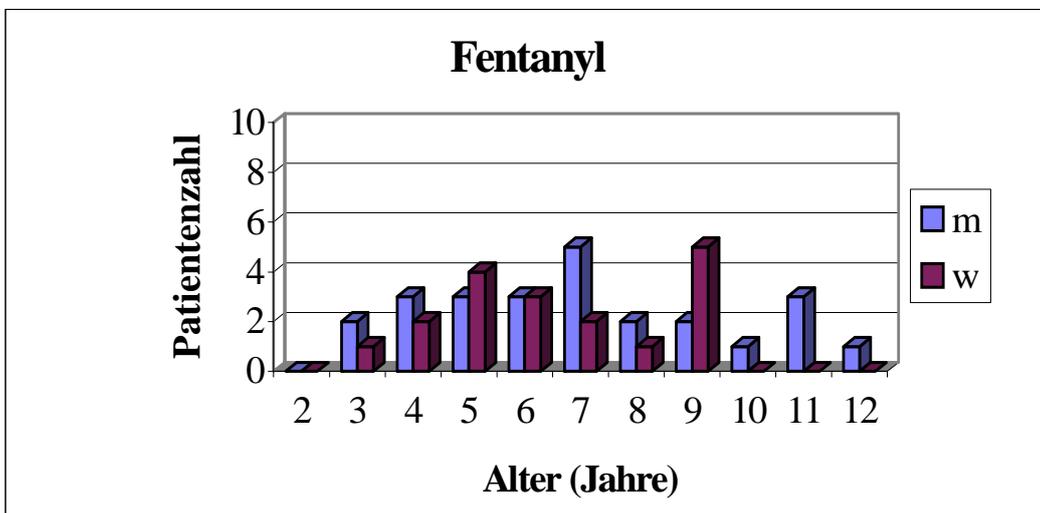


Abb. 5: Alters- und Geschlechterverteilung Fentanylgruppe

3.2 Komplikationen

Bei allen Patienten war nach Operationsende ein suffizienter Muskeltonus vorhanden, so dass die Muskelrelaxation bei keinem Fall antagonisiert werden musste. Alle Patienten verließen nach 60 Minuten den Aufwachraum ohne dass es innerhalb dieses Zeitraumes zu Komplikationen gekommen wäre.

3.3 Postoperatives Erbrechen (POV)

Das Auftreten von postoperativem Erbrechen an sich, ohne die Häufigkeit der Erbrechensepisoden zu betrachten, war ebenso wie die Gabe von Antiemetika in beiden Studiengruppen vergleichbar. In der Remifentanilgruppe kam es bei 49% aller Patienten zu mindestens einer Erbrechensepisode, in der Fentanylgruppe bei 48% (Abb. 6).

Die logistische Regressionsanalyse der Erbrechenshäufigkeit in Zusammenhang mit bekannten Einflussfaktoren auf POV (Alter, Geschlecht, Operations-/Narkosedauer, Anzahl der operierten Augenmuskeln), mit dem angewandten Opiat und mit der Wechselwirkung zwischen Alter und Geschlecht zeigte keine signifikanten Effekte (kleinstes $p=0,45$ für das Geschlecht).

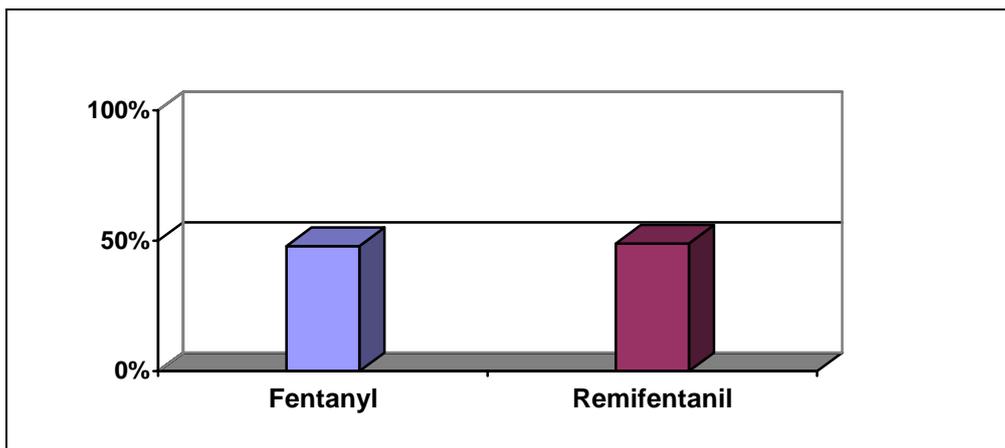


Abb. 6: Auftreten von PONV

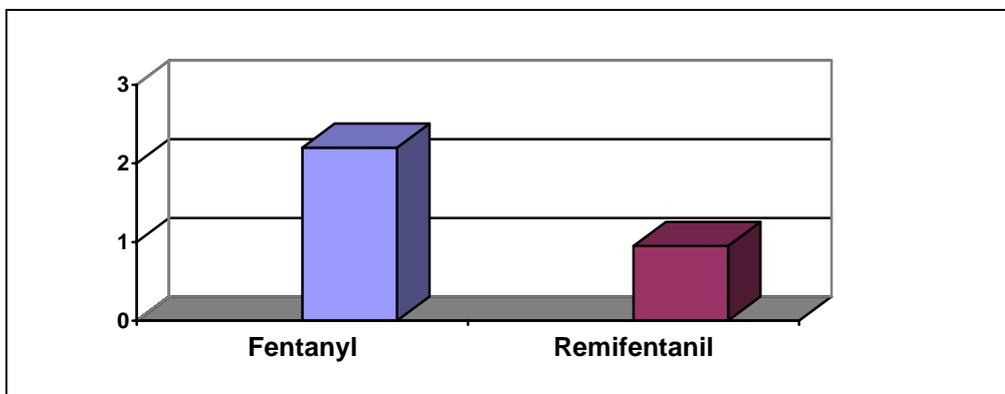


Abb. 7: Durchschnittliche Zahl der Erbrechensepisoden je Patient

Allerdings kam es in der gesamten Fentanylgruppe zu durchschnittlich 2,25 Erbrechenepisoden je Patient, in der Remifentanylgruppe zu 0,95 Erbrechenepisoden pro Patient. Somit war die Wahrscheinlichkeit eine Erbrechenepisode zu erleiden in der Fentanylgruppe 2,3-mal höher (95% - Konfidenzintervall, Grenzwerte 1,6 und 3,5 als in der Remifentanylgruppe (2,25 gegenüber 0.95 Ereignissen, Abb. 7).

In den 25 Stunden nach der Operation sank die relative Erbrechenshäufigkeit in beiden Gruppen über die Zeit ($p = 0,002$) und war bei Nacht verringert mit Wendepunkten um 21:10 und 7:35 Uhr. Zunächst war das Auftreten von Erbrechen in der Fentanylgruppe signifikant höher ($p = 0,004$), aber die Verringerung bei Nacht und der Abfall über die Zeit unterschieden sich bei beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,8$ beziehungsweise $p = 0,09$) (Abb. 8).

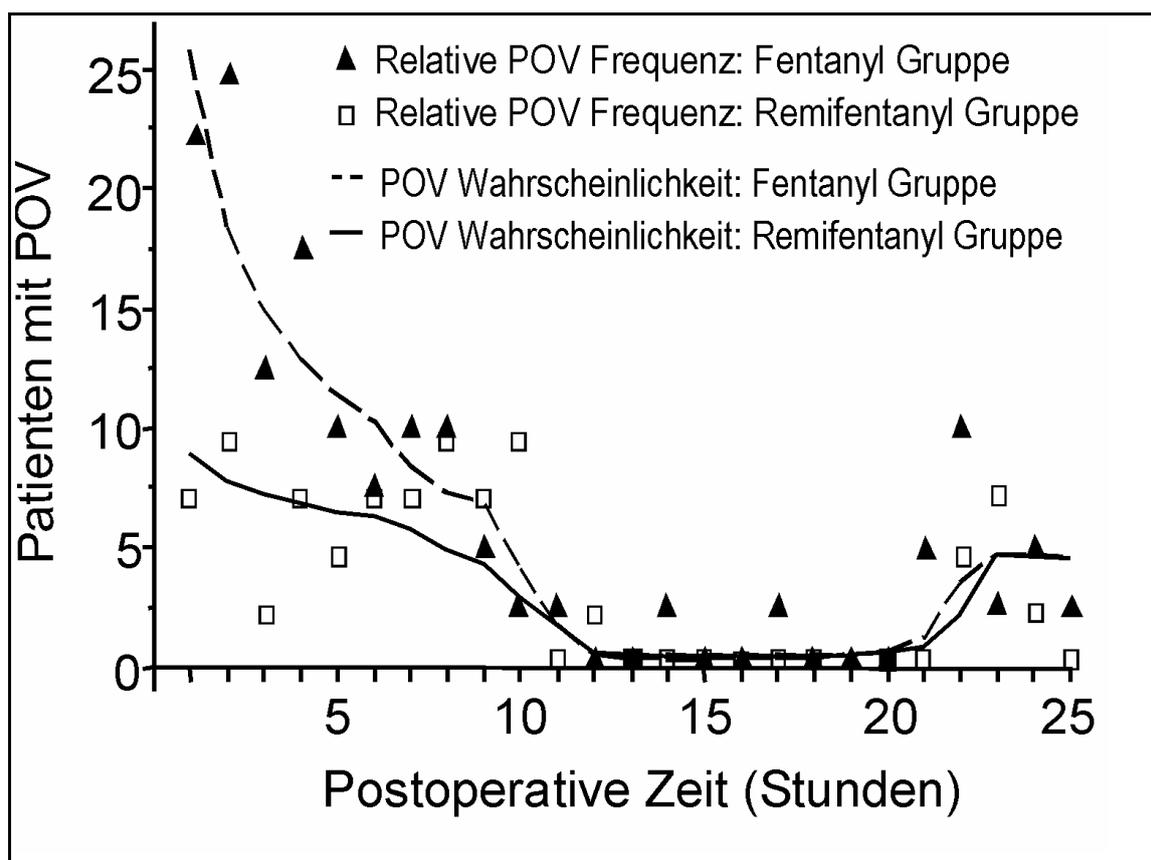


Abb. 8: POV Wahrscheinlichkeit 25 Stunden postoperativ

3.4 Postoperative Schmerzen

Bezüglich des durchschnittliche Schmerzscore und der Geschwindigkeit des Rückgangs unterschieden sich beide Gruppen signifikant ($p < 0,0001$ für intercept und $p = 0,0002$ für die Geschwindigkeit).

Patienten der Remifentanilgruppe hatten zu Beginn höhere Schmerzscore (4,7 gegenüber 2,0 in der Fentanylgruppe, Abb. 9) und es fand sich ein steilerer Abfall der Schmerzscore über die Zeit (2,6 gegenüber 1,9 bei 15 min in der Fentanylgruppe).

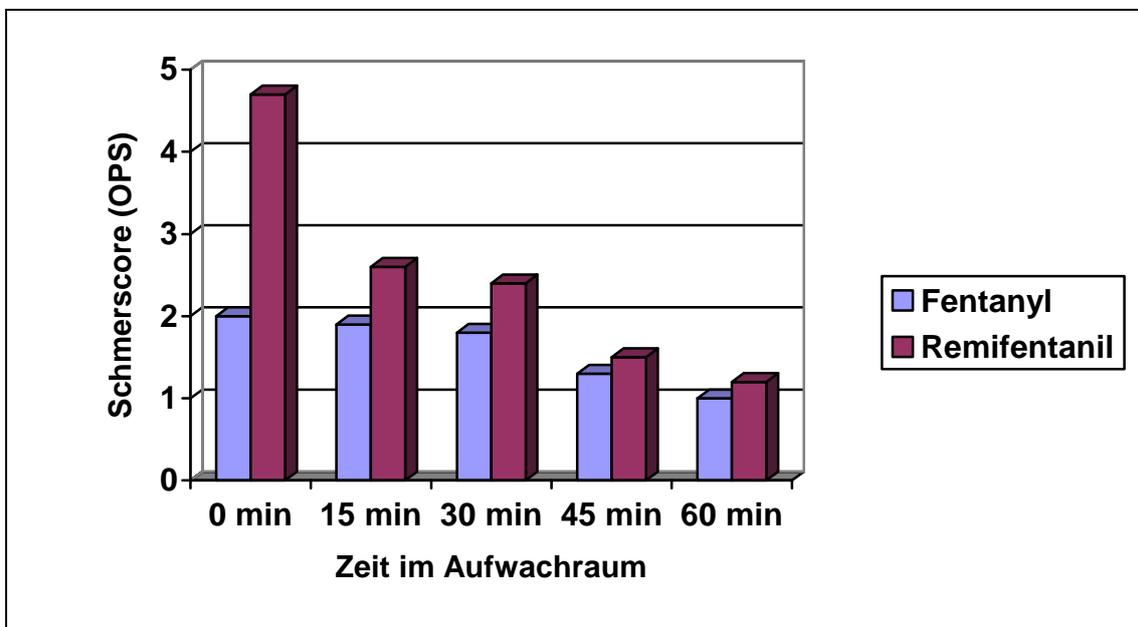


Abb. 9: Postoperative Schmerzscore im Aufwachraum

Die vom ANCOVA Modell (Abb. 10) vorhergesagten Konfidenzintervalle für den geometrischen Mittelwert der Schmerzscores überschneiden sich bei 0 Minuten und 15 Minuten nicht. Zusammengefasst bestehen diese Unterschiede nur für in etwa 15 Minuten bis 30 Minuten.

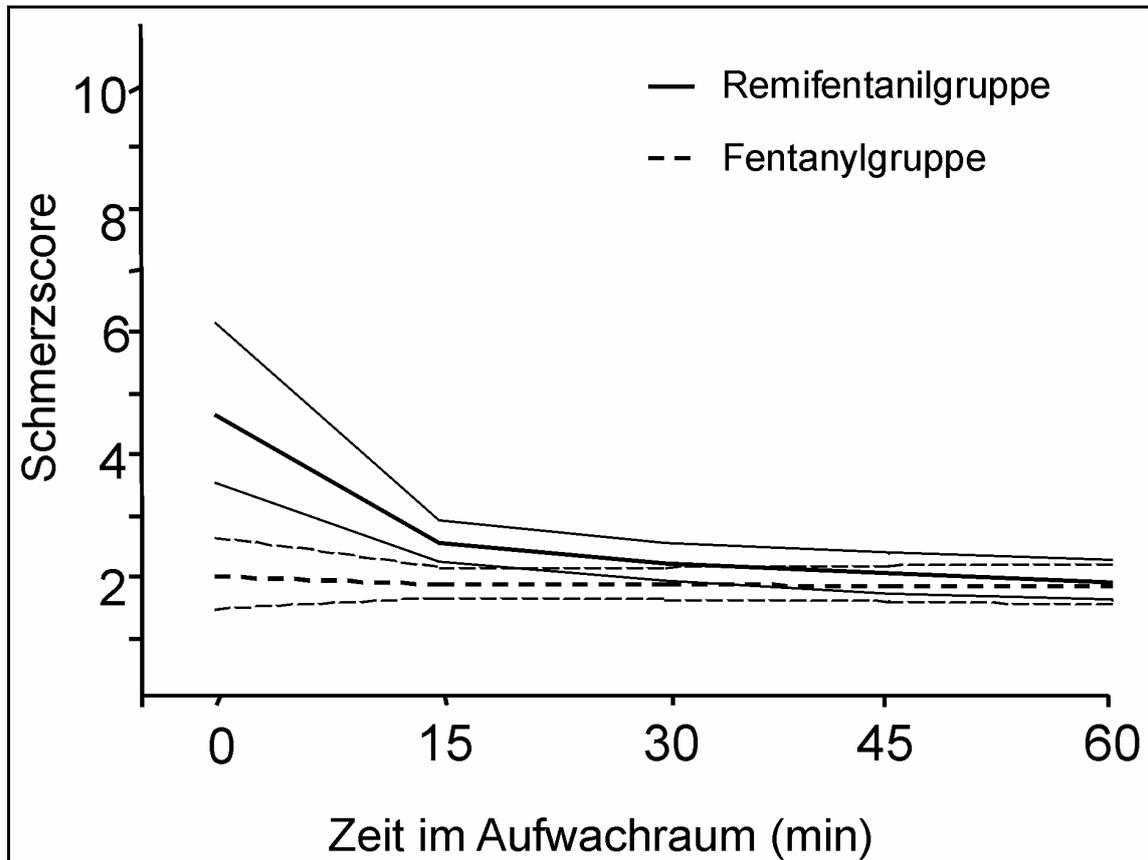


Abb. 10: Patienten der Remifentanylgruppe hatten anfangs signifikant höhere Schmerzscore (durchgehende dicke Linie) im Vergleich zu Patienten der Fentanylgruppe (gestrichelte dicke Linie). Die dünnen Linien markieren die 95 % Konfidenzintervallgrenzen.

4 Diskussion

4.1 Erbrechen

Die vorliegende Studie untersuchte die Auswirkung von Remifentanyl im Vergleich zu Fentanyl auf postoperatives Erbrechen nach einer Vollnarkose bei Kindern, die sich einer Strabismusoperation unterzogen. Die hohe Inzidenz von PONV bei Kindern nach einer Strabismusoperation stellt, wie oben dargelegt, bis zum heutigen Tag ein für den Patienten belastendes und zentrales Problem dar. Die Erbrechensrate variiert dabei von 15% bis 95%, je nach Narkosetechnik (Gurkan et al. 1999), antiemetischer Medikation (Schlager et al. 2000), Klockgether-Radke et al. 1997), Dauer der Narkose, und patientenspezifischer Risikofaktoren (Apfel et al. 1999). Auch in unserer Studie kam es bei 48% bzw. 49% der Patienten zu mindestens einer Erbrechensepisode. Während Übelkeit ein subjektives Übel ist und bleibt, das vom Patienten nur beschrieben werden kann, ist das Erbrechen eine objektiv fassbare Größe und kann in allen Patientengruppen quantifiziert werden. Daher beschränkten wir uns in dieser Studie auf das Auftreten von Erbrechen. Eine Ausweitung auf die Erfassung von postoperativer Übelkeit hätte die Präsenz der Problematik sicher noch weiter verdeutlicht.

4.1.1 POV bei Kindern

Einige Autoren führen das vermehrte Auftreten von POV bei Strabismusoperationen auf die Tatsache zurück, dass besonders Kinder sich dieser Operation unterziehen. Diese haben im Vergleich zu Erwachsenen primär schon ein erhöhtes Risiko postoperatives Erbrechen zu erleiden (Apfel et Roewer 2000). Tatsächlich fanden Cohen et al. (1990) in einer großen retrospektiven Studie bei 29220 Kindern im Alter von 1 Monat bis 16 Jahren ein hohes Auftreten von POV. So erbrachen etwa ein Drittel aller Patienten in der Altersgruppe von 6 bis 10 Jahren. Leider wurden weder Strabismusoperationen getrennt von anderen Operationen noch verschiedene Narkoseformen oder postoperatives Schmerzmanagement gesondert aufgeführt. Der Überlegung,

dass hohe POV-Raten lediglich auf eine bestimmte Altersverteilung bei Strabismusoperationen zurückzuführen sei, steht eine Studie von Davis et al. (2000) entgegen. Bei 208 Kindern im Alter von 2 – 12 Jahren, die sich eine Tonsillektomie unterzogen, fanden sie eine Erbrechensrate von lediglich 12%, und dies obwohl zur Behandlung postoperativer Schmerzen Morphin eingesetzt worden war. Drei Jahre zuvor fand sich ebenfalls in einer Studie von Davis et al. (1997) bei 129 Kindern derselben Altersgruppe, die zur Strabismusoperation anstanden, eine Erbrechensrate von 30%. Dabei sind beide Studien bezüglich demographischen Daten und der Narkosedauer ohne Unterschied. Dies legt den Schluss nahe, dass Strabismusoperationen im Vergleich zu anderen Operationen doch mit einer erhöhten Erbrechensrate einhergehen könnten.

Auch Rowley et Brown (1982) untersuchten 1183 Kinder zwischen 0 und 14 Jahren bezüglich des Auftretens von POV. Dabei kam es ohne Selektion nach verschiedenen Operationen bei 42% aller Patienten zu mindestens einer POV Episode, bei Patienten mit Strabismusoperationen innerhalb dieser Gruppe lag die Rate bei 76%. Es muss allerdings gesagt werden, dass keinerlei Aufschlüsselung nach Narkosedauer oder der verwendeten Narkosetechnik gemacht wurde, so dass auch hier mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Erbrechensraten liegen könnten.

4.1.2 Remifentanil und Erbrechen

Mehrere Studien befassten sich mit der Auswirkung von Remifentanil auf das postoperative Erbrechen bei Kindern. Pinsker et al. (1999) untersuchten das Vorkommen von postoperativem Erbrechen nach Zahnsanierungen in Vollnarkose mit Desfluran bei Kindern. Dabei wurde Remifentanil in einer Dosierung von 0,2 µg/kg/min mit einer opiatfreien Kontrollgruppe verglichen. Die Erbrechenshäufigkeit in der Remifentanilgruppe war dabei nicht erhöht. Die Autoren sahen die Ursache für die geringe Erbrechenshäufigkeit der Remifentanilgruppe in der kurzen Halbwertszeit des Medikaments begründet auch wenn in dieser Studie kein Vergleich mit einem länger wirksamen Opiat durchgeführt worden war.

Rüsch et al. (1999) verglichen in einer prospektiven, randomisierten und untersucherblinden Studie ein total intravenöses Anästhesieregime unter Ver-

wendung von Remifentanil und Propofol mit einem rein volatilen Anästhesieregime im Rahmen von Strabismusoperationen bei 105 Kindern im Alter zwischen 3 - 8 Jahren. Den Patienten der Remifentanilgruppe wurde initial bis zum Bindehautschnitt Remifentanil in einer Dosierung von 0,5 µg/kg/min in Kombination mit Propofol verabreicht. Anschließend wurde die Erhaltungsdosis auf 0,25 µg/kg/min reduziert. In der volatilen Gruppe wurde eine Narkose mit Sevofluran und Lachgas durchgeführt. Die Autoren fanden ein signifikant geringeres Auftreten von postoperativem Erbrechen in der Remifentanilgruppe (40% versus 62%). Auch wenn die Ergebnisse durch die lange umstrittene proemetische Wirkung von Lachgas (Korttila et al. 1987, Hovorka et al. 1989, Muir et al. 1987, Hartung 1996) sowie die vielfach postulierte antiemetische Wirkung von Propofol (Gan et al. 1997, Borgeat et al. 1992) beeinflusst sein könnte, so scheint doch Remifentanil immerhin nicht in größerem Ausmaß das Auftreten von postoperativen Erbrechen zu vermehren. Hinsichtlich des Schweregrades des Erbrechens ergaben sich zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede: mehrmaliges Erbrechen in der TIVA-Gruppe 43% versus 44% in der volatilen Gruppe.

Das Auftreten von POV bei 40% der Patienten in der Remifentanilgruppe deckt sich recht gut mit dem Ergebnis von 48% der vorliegenden Studie, vor allem wenn man die in unserer Studie größere Anzahl der im Durchschnitt operierten Augenmuskeln ($2,6 \pm 1,4$ versus $1,9 \pm 0,6$) und die davon abhängige längere Anästhesiedauer (86 ± 26 Minuten versus 55 ± 14 Minuten) betrachtet. Sowohl Koivuranta et al. (1997) als auch Rauch et al. (1999) identifizierten die Dauer der Narkose als eine wichtige Einflussgröße für das Auftreten von POV.

Davis et al. (1997) verglichen in einer Multicenter Studie bei Strabismusoperationen von 129 Kindern Kinder zwischen 2 - 12 Jahren Remifentanil (Bolus mit 1 µg/kg gefolgt von einer Erhaltungsdosis mit 1 µg/kg/min) mit Propofol, Alfentanil, und Isofluran. Dabei konnten sie zwischen den vier verschiedenen Medikamentengruppen bezüglich des postoperativen Erbrechens keine signifikanten Unterschiede feststellen, die Erbrechensrate lag um 31%. Ihre Ergebnisse erwecken den Eindruck, dass es zwischen opiatbasierten Anästhesieregimen, die kurzwirksame Opiode (Remifentanil oder

Alfentanil) verwenden, und opiatfreien Anästhesieregimen (Isofluran oder Propofol) im Hinblick auf POV keine Differenzen gibt.

Die im Vergleich zu Studie von Davis et al. (1997) erhöhte Erbrechensquote unserer Studie (48% versus 31%) lässt sich durch mehrere Faktoren erklären. So ist die durchschnittliche Narkosedauer (42 Minuten) wiederum deutlich kürzer als in der vorliegenden Studie (86 Minuten). Bedeutender ist die Tatsache dass in der Studie von Davis et al. allen Patienten prophylaktisch Ondansetron (100 µg/kg) appliziert wurde während wir Dimenhydrinat lediglich als „Rescue-Medikament“ beim Auftreten von POV verabreichten.

Entgegen den oben genannten Studien mit Remifentanil war die intravenöse Gabe von Fentanyl bei Kindern mit Strabismusoperationen mit einer Vervielfachung der Erbrechensepisoden gegenüber der Gabe von Ketorolac oder einem Placebo verbunden (Mendel et al. 1995).

Alle diese Studien legen nahe, dass Remifentanil eine im Vergleich zum langwirksamen Fentanyl geringer ausgeprägte proemetische Wirkung haben könnte. Nichtsdestoweniger zeigte sich in unserer Studie keine Verminderung der Erbrechensrate, sowohl in der Remifentanilgruppe als auch in Fentanylgruppe erbrachen 49% beziehungsweise 48% der Patienten. Die Hoffnungen die wir beim Entwurf dieser Studie in die Verwendung eines kurzwirksamen Opiates gesetzt hatten erfüllten sich in dieser Hinsicht nicht.

Jedoch war in der vorliegenden Studie die Anwendung von Remifentanil mit einem signifikanten Rückgang der Anzahl der Erbrechensereignisse verbunden. Obwohl die Anzahl der Kinder, bei denen es zum Erbrechen kam, in beiden Gruppen vergleichbar war, erbrachen Patienten der Remifentanilgruppe durchschnittlich 0,95 mal innerhalb der untersuchten 25 Stunden Periode wohingegen sich Patienten der Fentanylgruppe im Durchschnitt 2,2 mal übergaben. Alle Patienten wurden wenigstens über einen Zeitraum von 24 Stunden nach Verlegung aus dem Aufwachraum stationär behandelt. Daher konnten die Auswirkungen dieser Entdeckung auf Parameter wie die Zeit bis zur Entlassung oder Anzahl der unvorhergesehenen Wiedereinweisungen ins Krankenhaus, die bei ambulanten Operationen relevant wären, nicht zugeordnet werden.

Um den zeitlichen Verlauf des Erbrechens zu untersuchen wurde ein logistisches Regressionsmodell angewandt. Die Wahrscheinlichkeit eine Erbrechensepisode zu erleiden war anfänglich in der Fentanylgruppe höher. Die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einem Erbrechensereignis kam nahm in beiden Gruppen im Verlauf der Zeit ab (Abb. 8).

Eine Beziehung zwischen dem zeitlichen POV Verlauf und der kurzen Halbwertszeit des Remifentanil konnte anhand der Daten der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden.

4.1.3 Zirkadianer Verlauf des Erbrechens

Interessanterweise deckte das Modell bei beiden Gruppen einen zirkadianen Verlauf mit einem nahezu vollständigen Sistieren des Erbrechens während der Nachtstunden auf (Abb. 8). Unserem Wissen nach sind zurzeit keine Studien verfügbar, die sich mit dem Erbrechensverlauf bei Kindern während der Ruhezeit bei Nacht beschäftigen. Gewisse proemetische oder mutmaßlich proemetische Faktoren wie beispielsweise die Stimulation des Vestibularsystems durch Bewegungsreize (Palazzo et Strunin 1984, Muir et al. 1987, Kamath et al. 1990), Schmerzen (Andersen et Krogh 1976) oder Nahrungsaufnahme (Martin et al. 1990), fehlen während des Schlafes und könnten so das fehlende Erbrechen zu Nachtzeit erklären. Auch das Verstellen der optischen Achsen, das POV nach Strabismusoperationen beeinflussen könnte (Lerman 1992) ist durch das Schließen der Augen während des Schlafes eliminiert. Allerdings muss dieser Faktor zumindest in dieser Studie in Frage gestellt werden, da alle Kinder über mindestens 24 Stunden nach dem Eingriff mit einer Augenklappe versehen waren, so dass das Umstellen der optischen Achse ohne Folgen geblieben sein müsste. Im Hinblick auf diesen Faktor wäre es interessant, ob es nach Abnahme des Augenverbandes erneut zum Erbrechen gekommen war.

4.1.4 Dimenhydrinat – eine sinnvolle Prophylaxe?

In Anbetracht der Tatsache, dass es bei 48% der Patienten zu POV Episoden auftreten stellt sich die Frage ob es nicht angebracht wäre Dimenhydrinat prophylaktisch zu verabreichen. So resultierte die i.v. Gabe von 0,5 mg/kg Dimenhydrinat in einer Reduktion des postoperativen Erbrechens von 65% auf 30% (Vener et al. 1996).

Auch die rektale Applikation mit einer an diese Applikationsform angepasste Dosis von 2 – 3 mg/kg Dimenhydrinat 30 Minuten vor der Narkoseeinleitung führte nach einer Studie von Welters et al. (2000) zu einer Reduktion von POV nach Strabismusoperationen von 60% auf 31%. Dieser Effekt war besonders im Zeitraum 3 – 12 Stunden nach der Extubation ausgeprägt. Allerdings ging dies im Gegensatz zur Studie von Vener et al. wegen der sedativen Wirkung von Dimenhydrinat auch mit einer signifikanten Verlängerung des Aufenthaltes im Aufwachraum einher.

4.1.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die Daten der vorliegenden Studie, dass die Anzahl der postoperativen Erbrechensereignisse nach Strabismusoperationen bei Kindern kleiner ist nach der intravenösen Gabe von Remifentanyl als nach der Anwendung von Fentanyl. Eine Beziehung zwischen dem zeitlichen Verlauf des postoperativen Erbrechens und der kurzen Halbwertszeit von Remifentanyl konnte nicht demonstriert werden. Abschließend impliziert die niedrige Erbrechenshäufigkeit zur Nachtzeit das Vorhandensein eines antiemetischen Effektes des Schlafes gegenüber dem Wachzustand bei Patienten in der postoperativen Phase.

4.2 Analgesie

Die kurze Halbwertszeit von Remifentanyl hat zur Folge, dass unmittelbar nach Narkoseende praktisch keine analgetische Wirkung des Opiats mehr vorhanden ist. Dies konnten wir auch in unserer Studie durch eine signifikant höhere Schmerzscore in der Remifentanylgruppe gegenüber der Fentanylgruppe (4,7 versus 2,0) innerhalb der ersten 30 Minuten nach Narkoseende nachweisen.

Es ist daher nötig mit anderen Medikamenten für eine gute postoperative Analgesie zu sorgen. Da Opiate angesichts des Studienthemas nicht in Frage kamen haben wir uns für das in der Kinderheilkunde weit verbreitete Paracetamol entschieden. Um postoperative Schmerzen möglichst gering zu halten kombinierten wir die rektale Paracetamolapplikation mit der topischen Gabe von 0,5 % Bupivacain. Die topische Verwendung von Lokalanästhetika in der Ophthalmochirurgie wurde von Noyes bereits im Jahre 1884 beschrieben und fand in den folgenden 35 Jahren regelmäßigen Gebrauch. Diese Form der Anästhesie wurde nach der Entwicklung der Retrobulbäranästhesie oder zuverlässigen Allgemeinanästhesie immer mehr verlassen und fand seine Anwendung vor allem bei der Entfernung von Fremdkörpern oder bei der Augendruckmessung. Nichtsdestoweniger findet sie auch in jüngeren Tagen noch erfolgreiche Verwendung. So wurde in einer Studie von Diamond (1989) bei 22 erwachsenen Patienten nur unter topische Gabe von 4% Kokainhydrochlorid Strabismusoperationen durchgeführt. Lediglich ein Patient war mit der Wahl der Anästhesie unzufrieden. Auch wenn die rein topische Analgesie nur bei ausgewählten Patienten genutzt werden kann und sich bei Kinder von selbst verbietet zeigt sie jedoch das analgetische Potential, das sie in sich birgt. So geht die topische Anwendung von Lokalanästhetika mit einer Verringerung des intraoperativen (Lytle et Thomas 1992) und postoperativen (Watson 1991, Heinze et al. 1995) Analgetikumbedarfs einher und lässt in Kombination mit Paracetamol auf eine gute Analgesie schließen.

Nach Behandlung der Patienten mit 0,4% Oxybuprocain Augentropfen und Paracetamolsuppositorien in Abhängigkeit der jeweiligen Schmerzscore konnten nach 30 Minuten keine Unterschiede zu Fentanylgruppe gefunden

werden. Somit scheint das angewandte Analgesieschema bei der Beherrschung postoperativer Schmerzen nach Strabismusoperationen effizient zu sein.

Dennoch waren wie oben erwähnt in der Remifentanilgruppe die Schmerzscores innerhalb der ersten 30 Minuten nach Narkoseende signifikant höher als in der Fentanylgruppe. Wie lässt sich diese Tatsache trotz der zum Teil wiederholten rektalen Gabe von Paracetamol und topischen Gabe von Bupivacain erklären?

Der Mittelwert der Narkosedauer betrug 86 Minuten, die erste rektale Paracetamolgabe fand unmittelbar nach Intubation statt, also betrug die Resorptionszeit bis ersten Bestimmung des Schmerzscores nur in etwa 90 Minuten. Nach einer Studie von Montgomery et al. (1995) und Anderson et al. (1995) ist der Peak der Paracetamolplasmakonzentration nach rektaler Gabe ungefähr nach 120 beziehungsweise 137 Minuten erreicht, also in etwa zu jenem Zeitpunkt, an dem sich der Schmerzscore der Remifentanilgruppe dem der Fentanylgruppe angeglichen hat. Es ist also zu überlegen, ob in dem Zeitraum mit den höheren Schmerzscores in der Remifentanilgruppe die analgetische Wirkung des Remifentanils nicht mehr und die des Paracetamols noch nicht ausreichend vorhanden ist. Vorausgesetzt diese Überlegung wäre korrekt hätte eine 30 oder 45 Minuten frühere Gabe von Paracetamol die unterschiedlichen Schmerzscores möglicherweise nivelliert.

Es ist denkbar, dass die differierenden Schmerzscores der beiden Opiatgruppen ihren Ursprung auch in der Höhe der Paracetamoldosierung haben. Die nötige Plasmakonzentration von Paracetamol zur Erzielung einer guten analgetischen Wirkung ist nicht genau definiert. Von uns wurde eine Dosierung von 10 mg/kg KG Paracetamol, wie sie im Beipackzettel und in Standardwerken der Kinderheilkunde (Kurz et Roos 1996) für die rektale Anwendung empfohlen werden, verwendet. Allerdings weisen Studien darauf hin, dass wegen der stark variierenden Resorptionsrate von rektal appliziertem Paracetamol eine höhere Dosierung notwendig sei. So dosierte Anderson et al. (1995) viermal höher als in unserer Studie. Montgomery et al. (1995) wies bei 45 mg Paracetamol pro kg

Körpergewicht bei rektaler Verabreichung einen äquivalent hohen Plasmaspiegel wie nach oraler Gabe von 15 mg/kg KG nach. Daher ist es gut möglich, dass die erreichte Plasmakonzentration für eine suffiziente analgetische Therapie durch Paracetamol allein nicht ausreichend ist. Ob eine höhere Dosierung auch mit einem früheren Erreichen eines wirksamen Paracetamolplasmaspiegels einherginge ist unklar.

In der Fentanylgruppe kommt eine unvollständige Paracetamolwirkung nicht so zum Tragen, da durch die Pharmakokinetik des potenten Opiats Fentanyl auch ohne eine volle Paracetamolwirkung eine gute Analgesie gewährleistet ist. Unabhängig davon kann eine weitere rektale Paracetamolgabe nach 30 Minuten außer einem psychischen Effekt praktisch keine analgetische Wirkung entfalten.

Nichtsdestoweniger war auch durch das von uns angewandte Therapieregime eine effiziente Analgesie möglich, die allerdings direkt nach Narkoseende zum Beispiel durch eine vorgezogene Paracetamolapplikation eventuell in höherer Dosierung weiter verbessert werden könnte.

Ein Problem, das sich bei der Beurteilung postoperativer oder auch sonstiger Schmerzen ergibt besteht darin, dass Schmerzen nicht direkt messbar sind. Um Schmerzen dennoch bewerten zu können wurden Meßsysteme entwickelt, die es ermöglichen sollen, Schmerzen zu quantifizieren und einer Beurteilung zugänglich zu machen. Dabei gibt es grundsätzlich zwei verschiedenen Meßsystemtypen: Solche, die auf einer aktiven Mitarbeit des Patienten basieren, und solche, die durch Beobachtung durch einen Dritten und durch Erfassung bestimmter Parameter eine Einschätzung des Schmerzausmaßes zulassen.

In der vorliegenden Studie waren Kinder zwischen 2 und 12 Jahren eingeschlossen, als Folge der durchgeführten Operation hatten die Kinder mindestens auf einer, zum Teil auf beiden Seiten eine Augenklappe und waren häufig nicht bereit, die Augen zu öffnen. Deshalb und auf Grund der altersentsprechenden Compliance und Verständnisses waren in unsere Studie Methoden zur Schmerzbewertung, die auf aktiver Mitarbeit oder visueller Wahrnehmung beruhen, wie beispielsweise visuelle Analogskalen (VAS) in

verschiedenen Ausführungen (Maunuksela et al. 1987) (Abb. 11) nicht zu verwenden.

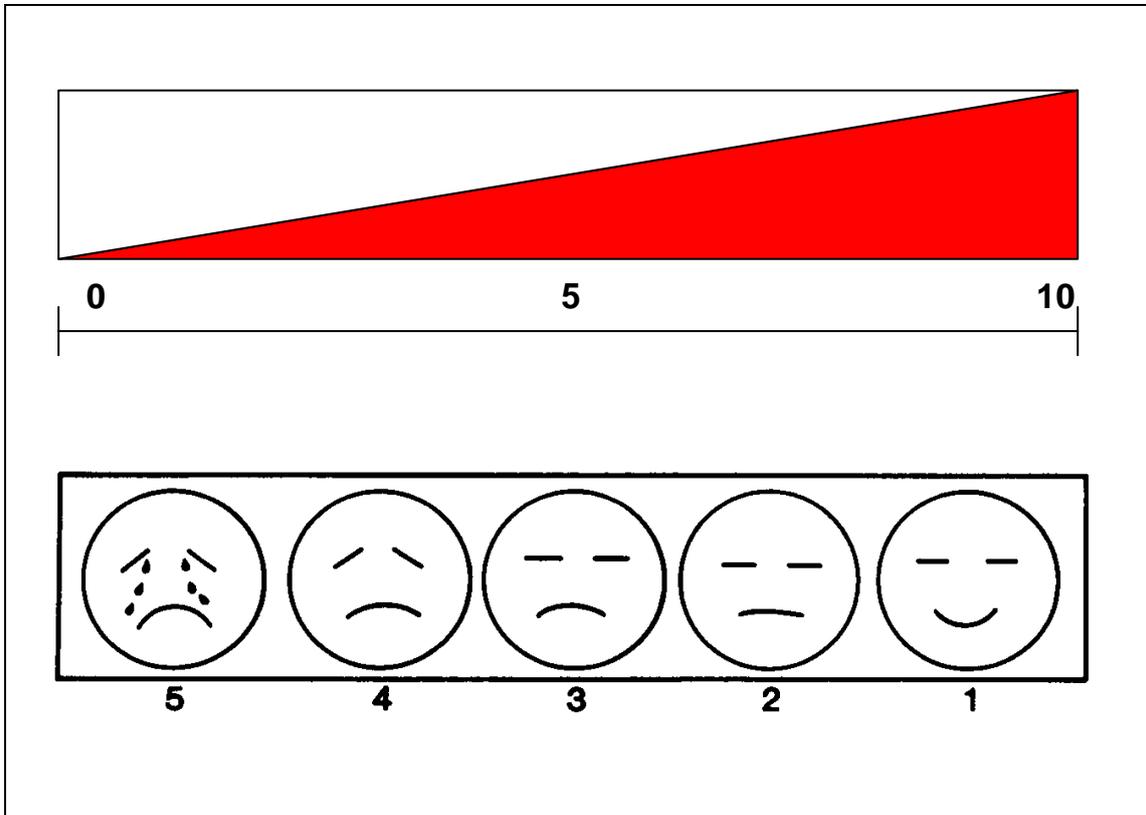


Abb. 11: Beispiele visueller Analogskalen (VAS) zur Schmerzerfassung.

Daher haben wir auf eine Schmerzbeurteilung durch Dritte zurückgegriffen. Bei jeder Fremdbeurteilung von Schmerzen stellt sich die Frage, ob mit der angewandten Methode auch beurteilt wird was zu beurteilen beabsichtigt ist (Validität) und ob diese Ergebnisse durch unterschiedliche Untersucher zu reproduzieren sind (Reliabilität). Wir bedienen uns der „Objective Pain Scale“ (OPS) nach Hannallah (Broadman, Rice, Hannallah 1988), die oben genannten Anforderungen gerecht zu werden scheint (Norden et al. (1991). Sie wurde bereits in zahlreichen Studien verwendet (Wolf et al. 1988, Purday et al. 1996, Davis et al. 1997, Shende et Das 1999).

Der OPS Score bildet aus verschiedenen Parametern wie beispielsweise Bewegung, Blutdruck oder Agitation einen Score, der das Ausmaß der

Schmerzen beschreiben soll. Es wird beschrieben, dass ein jähes Erwachen aus einer Narkose mit Desorientierung und vermehrter Agitation einhergeht (Welborn et al. 1996). Daher könnte man den oben genannten Referenzen zum Trotz die Frage stellen, ob die höheren Scores in der Remifentanilgruppe nicht durch ein im Vergleich zur Fentanylgruppe abrupteres Ende der Sedierung am Narkoseende zustande kamen und nicht durch mehr Schmerzen.

Bis eine objektive Schmerzmessung zur Verfügung steht lässt sich ungeachtet allen Reliabilitäts- und Validitätprüfungen diese Unsicherheit letztlich nicht ausschließen.

5 Zusammenfassung

Postoperatives Erbrechen nach Strabismusoperationen bei Kindern führt häufig zu verlängerten Krankenhausaufenthalten. Es ist bekannt, dass Opiate die Häufigkeit von PONV erhöhen. Das Opiat Remifentanil hat eine kontext-sensitive Halbwertszeit von 3 bis 4 Minuten. In wie weit diese kurze Halbwertszeit PONV bei oben genannten Patienten beeinflusst ist bislang unbekannt. Daher führten wir bei 89 Kindern im Alter zwischen 2 und 12 Jahren mit ASA Status I oder II, die sich im Rahmen einer Strabismusoperation einer Vollnarkose unterziehen mussten, eine prospektive Doppelblindstudie durch. Dabei wurden die Patienten entweder einer Remifentanilgruppe oder einer Fentanylgruppe zugelost. In der Remifentanilgruppe erhielten die Patienten einen Bolus $1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, gefolgt von einer Dauerinfusion von $0,1\text{-}0,2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. In der Fentanylgruppe wurde ein Bolus von $2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ gefolgt von einem zweiten Bolus mit $1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ alle 45 Minuten appliziert. Über einen Zeitraum von 25 Stunden wurden alle Erbrechensereignisse dokumentiert. Unter Verwendung der „Objective Pain Scale“ (OPS) nach Hannallah wurde im Aufwachraum über einen Zeitraum von 60 Minuten in viertelstündlichem Abstand eine Schmerzscore ermittelt.

Die Anzahl der Patienten, bei denen es zu postoperativem Erbrechen kam, differierten bei den zwei Gruppen nicht signifikant (48% vs. 49%). Die Häufigkeit der Erbrechensereignisse war jedoch in der Remifentanilgruppe signifikant geringer (0,95 vs. 2,2 Ereignisse). Dafür war die Anwendung von Fentanyl während der ersten 30 Minuten im Aufwachraum mit einer niedrigeren Schmerzscore einhergehend.

Zusammengefasst fanden sich bei Kindern, die im Rahmen einer Strabismusoperation eine balancierte Narkose mit Remifentanil erhielten, eine im Vergleich zu einer Narkose mit Fentanyl geringere Häufigkeit an Erbrechensepisoden. Jedoch zeigte Fentanyl hinsichtlich der Analgesie in der frühen postoperativen Phase Vorteile.

6 Literaturverzeichnis

Adams, A.P., Pybus, D.A. (1978)

Delayed respiratory depression after use of Fentanyl during anesthesia.

Br. J. Anesth. 1978; 52:278-279

Andersen, R., Krogh, K. (1976)

Pain as a major cause of postoperative nausea.

Can J Anesth 23: 366 – 369

Anderson, B.J., Woolard, G.A., Holford, N.H.G. (1995)

Pharmacokinetics of rectal paracetamol after major surgery in children.

Paediatric Anaesthesia 5: 237-242

Apfel, C.C., Laara, E., Koivuranta, M., Greim, C.A., Roewer, N. (1999)

A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers.

Anesthesiology 1999 Sep;91(3):693-700

Apfel, C.C., Roewer, N. (2000)

Einflussfaktoren von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen – Fiktionen und Fakten

Anaesthesist 2000 49: 629-642

Bellville, J.W. (1961)

Postanesthetic nausea and vomiting

Anesthesiologie; 22: 773-780

Broadman, L.M., Rice, L.J., Hannallah, R.S. (1988)

Testing the validity of an objective pain scale for infants and children

Anesthesiology 69, A770

- Cohen, M.M., Cameron, C.B., Duncan, P.G. (1990)
Pediatric Anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period
Anesthesia and Analgesia 70: 160-167
- Davis, P.J., Finkel, J.C., Orr, R.J., Fazi, L., Mulroy, J.J., Woelfel, S.K.,
Hannallah, R.S., Lynn, A.M., Kurth, C.D., Moro, M., Henson, L.G.,
Goodman, D.K., Decker, M.D. (2000)
A randomized, double-Blinded Study of Remifentanil Versus Fentanyl for
Tonsillectomy and Adenoidectomy Surgery in Pediatric Ambulatory
Surgical Patients.
Anesthesia and Analgesia 200; 90: 863 - 871
- Davis, P.J., Lerman, J., Suresh, S., McGowan, F.X., Coté, C.J., Landsman,
I.Henson,L.G. (1997)
A randomized multicenter study of remifentanil compared with alfentanil,
isoflurane, or propofol in anesthetized pediatric patients undergoing
elective strabismus surgery
Anesthesia and Analgesia 84: 982-989
- Diamond, G.R., (1989)
Topical Anesthesia for Strabismus Surgery.
Journal of Pediatric Ophtalmology & Strabismus, Vol. 26, Nr. 2
- Doi., M., Ikeda, K. (1993)
Airway irritation produced by volatile anesthetics during brief inhalation:
comparison of halothan, enflurane, isoflurane and sevoflurane.
Canadian Journal of Anaesthesia 40: 122 - 126
- Egan T.D., Lemmens H.J.M., Fiset P., Hermann D.J., Muir K.T., Stanski D.R.,
Shafer S.L. (1993)
The pharmacodynamics of the new short-acting opioid remifentanil in
healthy adult male volunteers.
Anesthesiology 79, 881-892

- Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Starke, (1996)
Pharmakologie und Toxikologie
Spektrum Verlag, 6. Auflage, S.205ff
- Funk, W., Moldaschl, J., Fushita, Y., Taeger, K., Hobbhahn, J. (1996)
Anästhesiequalität und Serum-Fluoridspiegel unter Sevofluran oder
Halothan bei inhalativ eingeleiteten Narkosen im Kindesalter.
Anaesthesist 45: 22 - 30
- Gan, T. J., Glass, P.S., Howell, S.T., Canada, A.T., Grant, A.P., Ginsberg, B.
(1997)
Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50%
reduction in postoperative nausea.
Anesthesiology 87: 779 – 784
- Gan, T. Sloan, F., Dear, G.D. (2001)
How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and
vomiting?
Anesthesia and Analgesia 92: 393-400
- Gild, W.M., Posner, K.L., Caplan, R.A., Cheney, F.W. (1992)
Eye injuries associated with anesthesia
Anesthesiology 76:204-208
- Gillespie, D.M. (1944)
Death during anaesthesia.
British Journal of Anaesthesia 19.
- Glass, P.S.A., (1992)
Pharmacodynamic comparison of GI87084B, a novel ultra short-acting
opioid, and alfentanil.
Anesthesia and Analgesia 74: S113

- Goto, T., Saito, H., Nakata, Y., Uezono, S., Ichinose, F., Morita, S. (1997)
 Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia.
 Br J Anaesth 79(5): 595 - 9
- Gurkan Y, Kilickan L, Toker K (1999)
 Propofol-nitrous oxide versus sevoflurane-nitrous oxide for strabismus surgery in children.
 Paediatr Anaesth 9(6):495-9.
- Hannallah, R.S., Broadman, L.M., Belman, A.B., Abramowitz M.D., Epstein, B.S. (1987)
 Comparison of caudal and ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks for control of post-orchiopexy pain in paediatric ambulatory surgery
 Anesthesiology 66: 832 - 834
- Hartung, J. (1996)
 Twenty-four of twenty-seven studies show a greater incidence of emesis associated with nitrous oxide than with alternative anesthetics
 Anesthesia and Analgesia 83: 114 - 116
- Heinze, J., Ziese, P., Ioannakis, K. (1995)
 Strabismuschirurgie bei Kindern
 Anaesthesist 44: 312-318
- Hobbhahn, J., Hansen, E., Conzen, P., Peter, K., (1991)
 Der Einfluss von Inhalationsanästhetika auf die Leber.
 Anaesth Intenmsivmed 32: 215 - 220
- Hoke, F., Muir, K.T., Davies, R.L., Walker, S., Davis, I.M., Griffin, R.H., (1995)
 Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GI87084 (remifentanyl) in subjects with hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function.
 Internal Study Report UCP/95/010, USA-211

- Hedayati, B., Fear, S. (1999)
Hospital admission after day-case gynaecological laparoscopy.
Br. Journal of Anaesthesia 83: 776-779
- Hoke J.F., Muir K.T., Glass P.S.A., Shlugman D., Rosow C.E., Dershwitz M.,
Michalowski P. (1995)
Pharmacokinetics of remifentanil and its metabolite (GR90291) in
subjects with renal disease.
Clinical Pharmacology and Therapeutics 57: 148
- Hovorka, J., Korttila, K., Erkola, O. (1989)
Nitrous oxide does not increase nausea and vomiting following
gynaecological laparoscopy
Canadian Journal of Anaesthesia 36: 145-148 Nausea7 /25
- Hughes, M.A., Glass, P.S.A., Jacobs, J.R. (1992)
Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models
for intravenous anesthetic drugs.
Anesthesiology 1992; 76: 334 - 341
- Kamath, B., Curran, J., Hawkey, C., Beattie, A., Gorbitt, N., Guiblin, H.,
Kong, A. (1990)
Anesthesia, movement and emesis.
Br J Anesth 64: 728 – 730
- Kapila, A., Glass, P.S.A., Jacobs, J.R., Muir, K.T., Hermann, D.J., Shiraishi,
M., Howell, S., Smith, R.L. (1995)
Anesthesiology 83: 968 - 975
- Kawashima, Y., Seo, N., Morita, K., Iwao, Y., Irita, K., Tsuzaki, K., Tanaka, Y.,
Shiraishi, Y., Nakao, Y., Tosaki, Y., Goto, Y., Kobayashi, T., Dohi, S.,
Obara, H. (2002)
Annual study of anesthesia-related mortality and morbidity in the year
2000 in Japan: the outlines--report of Japanese Society of
Anesthesiologists Committee on Operating Room Safety
Masui 2002 Sep;51(9):1032-47

- Kharasch, E.D., Karol, M.D., Lanni, C. Sawchuk, R. (1995)
 Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics.
 Anesthesiology 82: 1369 - 1378
- Klockgether-Radke A, Neumann S, Neumann P, Braun U, Muhlendyck H. (1997)
 Ondansetron, droperidol and their combination for the prevention of post-operative vomiting in children.
 Eur J Anaesthesiol. 1997 Jul;14(4): 362 - 7
- Koivuranta, M., Läärä, E., Snåre, L., Alahuhta, S. (1997)
 A survey of postoperative nausea and vomiting
 Anaesthesia 52: 443 - 449
- Korttila, K., Hovorka J., Erkola O., (1987)
 Nitrous oxide does not increase the incidence of nausea and vomiting after isoflurane anesthesia.
 Anesthesia and Analgesia; 66: 761-765
- Kurz, R., Roos, R. (1996)
 Pädiatrie
 Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York
- Lehmann, K.A., Weski, C., Hunger, L., Heinrich, C., Daub, D. (1982)
 Biotransformation von Fentanyl: Akute Arzneimittelinteraktionen – Untersuchungen bei Ratte und Mensch.
 Anaesthesist 31: 221 - 227
- Lemmens, H.J.M. (1995)
 Pharmacokinetic-Pharmakodynamic Relationships for Opioids in Balanced Anaesthesia
 Clin. Pharmacokinet. 29 (4): 231 - 242

- Lerman, J., Sikich, N., Kleinman, S., Yentis, S. (1994)
The pharmacology of sevofluran in infants and children.
Anesthesiology 80: 814 - 824
- Lerman, J. (1992)
Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting.
British Journal of Anaesthesia 69 Suppl. 1, 24S - 32S
- Lytle, J., Thomas, N.F., (1992)
Haemodynamic stability during general anaesthesia for intra-ocular surgery: the effect of topical Oxybuprocain.
Anaesthesia 47: 616 – 617
- Martin, T., Whitney, L., Seidel-Friedmann, J., Nicolson, S., Schreiner, M. (1990)
Drinking before discharging children from day surgery: Is it necessary? (abstract)
Anesthesiology 73 (suppl): A1122
- Maunuksele, E.L., Olkkola, K.T., Korpela, R. (1987)
Measurement of pain in children with self-reporting and behavioural assessment.
Clinical Pharmacological Therapy 42: 137-141
- Mendel, H.G., Guarnieri, K.M., Sundt, L.M., Torjman, M.C. (1995)
The effects of ketorolac and fentanyl on postoperative vomiting and analgesic requirements in children undergoing strabismus surgery.
Anesth Analg 80:1129-1133
- Montgomery, C.J., McCormack, J.P., Reichert, C.C., Marsland, C.P. (1995)
Plasma concentrations after high-dose (45mg/kg) rectal acetaminophen in children.
Canadian Journal of Anaesthesia 42: 982 - 986

Muir, J.J., Warner, M.A., Offord, K.P., Buck, C.F., Harper, J.V., Kunkel, S.E.
(1987)

Role of nitrous oxide and other factors in postoperative nausea and vomiting: a randomized and blinded prospective study

Anesthesiology 66: 513 - 518

Navapurkar, V.U., Archer, S., Frazer, N.M., Gupta, S.K., Muir, K.T., Park, G.R.
(1995)

Pharmacokinetics of remifentanil during hepatic transplantation.

Anesthesiology 83: A382

Norden, J., Hannallah, R., Getson, P. et al. (1991)

Reliability of an objective pain scale in children

Anesthesia and Analgesia 72: S199

Noyes, H.D. (1884)

The Ophthalmological Congress in Heidelberg

Medical Records (NY) 26: 417

Palazzo, M.G.A., Strunin, L. (1984)

Anaesthesia and emesis. I: etiology

Can-Anaesth-Soc-J 31(2), 178 - 187

Palazzo M.G.A., Strunin, L. (1984)

Anaesthesia and emesis II: prevention and management

Can Anaesth Soc Journal 31: 407 - 415

Pinsker, M.C., Carroll, N.V. (1999)

Quality of emerge from anesthesia and incidence of vomiting with remifentanil in a pediatric population.

Anesthesia and Analgesia 89: 71 - 74

- Purday, J.P., Reichert, C.C. Merrick, P.M. (1996)
Comparative effects of three doses of intra-venous ketorolac and morphine on emesis and analgesia for restorative dental surgery in children.
Canadian Journal of Anaesthesia 43: 221 - 226
- Rauch, S., Apfel, C.C., Schäfers, B., Sefrin, P., Roewer, N. (1999)
The interaction of smoking and the duration of anesthesia on postoperative vomiting
Anesthesia and Analgesia 88: S25
- Rowley, M.P., Brown, T.C.K. (1982)
Postoperative vomiting in children
Anaesth.-Intens.-Care 10, 309 - 313
- Rüsch, D., Happe, W., Wulf, H. (1999)
Postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen nach Strabismuschirurgie bei Kindern
Anaesthesist 48: 80 - 88
- Schuster S.V., Bilotta J.M., Lutz M.W., James M.K., (1991)
Analgesic activity of the ultrashort acting opioid GI87084B
FASEB J 5: A 860.
- Schlager A, Mitterschiffthaler G, Puhlinger F. (2000)
Rectally administered dimenhydrinate reduces postoperative vomiting in children after strabismus surgery.
Br J Anaesth 2000 Mar;84 (3): 405 - 406
- Shende, D., Das, K. (1999)
Comparative effects of intravenous ketorolac and pethidine on perioperative analgesia and postoperative nausea and vomiting (PONV) for paediatric strabismus surgery
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 43: 265 - 269

- Shlugman, D., Dufore, S., Dershwitz, M., Michalowski, P., Hoke, J., Muir, K.T.,
Rosow, C., Glass, S.A. (1994)
Respiratory effects of remifentanil in subjects with severe renal
impairment compared to matched controls.
Anesthesiology 81: A1417
- Stiller, R.L., Davis, P.J., McGowan Jr., F.X., Scierka, A., Gupta, S., Muir, K.
(1995)
In vitro metabolism of remifentanil: the effects of pseudocholinesterase
deficiency
Anesthesiology 83: A381
- Strum, D.P., Eger, E.I. (1987)
Partitions coefficients for sevoflurane in human blood, saline and olive oil.
Anesthesia and Analgesia 66: 654 - 656
- Thompson, J.P., Rowbotham, D.J., (1996)
Remifentanil - an opioid for the 21st century.
British Journal of Anaesthesia volume 76, No.3
- Thomson, P.I., Bingham, S., Andrews, P.L.R., Patel, N., Joel, S.P., Slevin, M.L.,
(1992)
Morphine-6-glucuronide: A metabolite of morphine with greater emetic
potency than morphine in the ferret.
British Journal of Pharmacology 106: 3 - 8
- Van den Berg, A.A., Lambourne, A., Yazji, N.S., Laghari, N.A. (1987)
Vomiting after ophthalmic surgery
Anaesthesia 42, 270 - 276
- Vener, D.F., Carr, A.S., Sikich, N., et al. (1996)
Dimenhydrinate decreases vomiting after strabismus surgery in children.
Anesth Analg 1996; 82: 728 – 732

- Watcha, M.F., White, P.F. (1992)
Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment and prevention.
Anesthesiology 77(1), 162-184
- Watson, D.M., (1991)
Topical amethocaine in strabismus surgery.
Anaesthesia 46: 368 – 370
- Welborn, L.G., Hannallah, R.S., Norden, J.M., Ruttimann, U.E., Callan, C.M., (1996)
Comparison of emergence and recovery characteristics of sevoflurane, desflurane, and halothane in pediatric ambulatory patients.
Anesth Analg 83(5): 917 – 20
- Welters, I., Menges, T., Gräf, M., Beikirch, C., Menzebach, A., Hempelmann, G. (2000)
Reduction of postoperative nausea and vomiting by Dimenhydrinate suppositories after strabismus surgery in children
Anaesthesia and Analgesia 90: 311 - 314
- Westmoreland, C.L., Hoke, J.F., Sebel, P.S., Hug, C.C., Muir, K.T. (1993)
Pharmacokinetics of Remifentanil (GI87084B) and Its Major Metabolite (GI90291) in Patients Undergoing Elective Inpatient Surgery.
Anesthesiology 79: 893 – 903
- Wolf, A.R., Valley, R.D., Fear, D.W. et al. (1988)
Bupivacaine for caudal analgesia in infants and children: the optimal effective concentration
Anesthesiology 69: 102 - 106

7 Anhang

7.1 Die Medikamente

7.1.1 Fentanyl

Fentanyl ist ein Opiatanalgetikum aus der Stoffklasse der 4-Anilinopiperidine und wurde als erstes synthetisches Opioid dieser Gruppe bereits im Jahre 1959 entwickelt und wird seit den siebziger Jahren in der Anästhesie angewandt. Es besitzt eine große Affinität zu den μ -Rezeptoren und ist dort ein reiner Agonist. Über die μ -Rezeptoren werden neben der Analgesie auch die opiattypischen Nebenwirkungen wie Atemdepression, Bradykardie und Euphorie vermittelt. Sein therapeutischer Index (Ratio LD_{50} / ED_{50}) ist 28-mal höher als der von Morphin und bildet damit eine Grundlage für eine sichere Anwendung in der Anästhesie. Nach einer Studie von Schuster et al. (1991) liegt die ED_{50} bei 4,1 nmol/kg und ist somit vergleichbar mit der von Remifentanyl.

Die Halbwertszeit bis zur Herstellung eines Gleichgewichts zwischen der Medikamenten Wirkung und der arteriellen Medikamentenkonzentration („equilibration halftime $T_{1/2ke0}$) ist bei Fentanyl mit 6,6 Minuten im Vergleich zu Remifentanyl mit 1,3 Minuten länger (Lemmens 1995) und erklärt somit die längere Anschlagzeit von 4 – 5 Minuten. Die Plasmaproteinbindung beträgt 84%.

Im Tierexperiment wurde die Leber als der wichtigste Abbauort identifiziert (Lehmann et al. 1982). Dabei erfolgt die Metabolisierung vornehmlich durch oxidative Desalkylierung zu Phenylelessigsäure.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 219 Minuten. Wegen seiner ausgeprägten Lipidlöslichkeit akkumuliert Fentanyl vor allem bei Gabe über einen längeren Zeitraum hinweg im Fettgewebe. Dies hat zur Folge, dass die kontext-sensitive Halbwertszeit (i.e. die Zeit, die notwendig ist, um nach Beendigung einer kontinuierlichen Infusion oder Bolusapplikation einen 50%igen Abfall der

Substanzkonzentration zu erreichen) mit zunehmender Applikationsdauer um das Vielfache zunimmt (Hughes et al. 1992, Egan et al. 1993, Abb. 12)

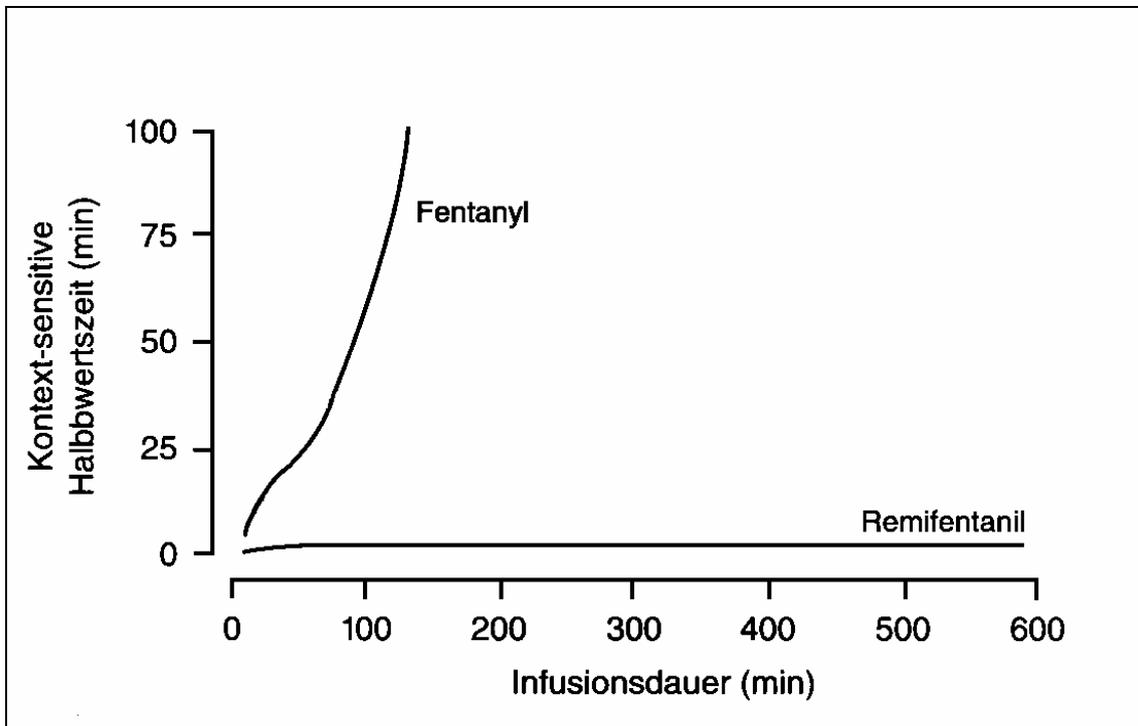


Abb. 12: Kontext-sensitive Halbwertszeit (mod. nach Egan et al. 1993)

Die Rückverteilung aus dem Fettgewebe wird für das Auftreten ausgeprägter Atemdepression einige Stunden nachdem sich Patienten scheinbar von der Narkose erholt hatten verantwortlich gemacht (Adams et al. 1978). Diese Pharmakokinetik führt dazu, dass Fentanyl noch längere Zeit nach der Applikation im Körper seine Wirkung aber auch Nebenwirkung entfalten kann.

7.1.2 Remifentanil

Das kurzwirksame Opioid Remifentanil erhielt seine Zulassung 1996. Es ist wie auch Fentanyl in die Gruppe der 4-Anilinopiperidine einzuordnen und wirkt subtypspezifisch am μ - Opioidrezeptor. Die Potenz von Remifentanil ist mit der von Fentanyl vergleichbar (Schuster et al. 1991).

Bei der Untersuchung pharmakokinetischer Charakteristika kamen Egan et al. zu dem Ergebnis, dass die Kinetik von Remifentanil mehr als ein Stunde nach Applikationsende bevorzugt im Drei-Kompartiment-Modell beschreibbar ist. Während die Verteilung in das zweite Kompartiment sehr schnell erfolgt, ist die Verteilung in das dritte Kompartiment sehr limitiert und beträgt weniger als 5% der applizierten Dosis (Egan et al. 1993). Dies ist ein Unterschied zu den herkömmlichen Opioiden, die sich besonders dann bemerkbar machen, wenn diese Substanzen über einen längeren Zeitraum hinweg verabreicht werden, und dabei im dritten Kompartiment (z.B. Fettgewebe) akkumulieren. Die Halbwertszeit bis zur Herstellung eines Gleichgewichts zwischen der Medikamenten Wirkung und der arteriellen Medikamentenkonzentration („equilibration halftime $T_{1/2ke0}$) liegt bei Remifentanil bei 1,3 Minuten.

Der wesentliche strukturelle Unterschied von Remifentanil gegenüber den übrigen Opioiden besteht in der Einfügung eines Propionsäuremethylesters. Dieser Substituent macht Remifentanil zugänglich für einen ubiquitären Abbau durch unspezifische Blut- und Gewebeesterasen („esterase metabolized opioid“ (EMO)). Diese Enzyme sind bis in hohe Remifentanildosen nicht sättigbar, die kontext-sensitive Halbwertszeit ist also in weitem Rahmen unabhängig von der eingesetzten Dosis (Westmoreland et al. 1993, Egan et al. 1993). Wegen der Hydrolyse durch unspezifische Esterasen ist eine Dosisanpassung bei Pseudocholinesterasemangel nicht notwendig (Stiller et al. 1995). Remifentanil wird zu 98% zum Hauptmetaboliten GI90291 abgebaut, der zu 90% über die Nieren ausgeschieden wird und dessen analgetische Potenz bei 1/1000 bis 1/3000 der Ausgangssubstanz liegt und somit praktisch keine klinische Relevanz besitzt. (Thompson et al. 1996). Obwohl die Ausscheidung von GI90291 bei niereninsuffizienten Patienten verzögert ist (Hoke et al. 1995), sind

somit signifikante pharmakologische Auswirkungen unwahrscheinlich. In einer Studie von Shlugman et al. (1994), die den Einfluss von Remifentanil auf Atemdepression bei Patienten mit Niereninsuffizienz untersucht, konnte gezeigt werden, dass es keine signifikanten Unterschiede zu einem Normalkollektiv gibt. Der Abbau erfolgt weitgehend unabhängig von der Leberfunktion des Patienten. Auch bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Hoke et al. 1995) oder während der anhepatischen Phase bei Lebertransplantationen (Navapurkar et al. 1995) konnten keine signifikanten Unterschiede zu einem Kontrollkollektiv nachgewiesen werden. Die kontext-sensitive Halbwertszeit beträgt, unabhängig von der Infusionsdauer, 3 – 5 Minuten (Kapila et al. 1995). Die geringe Lipidlöslichkeit, Plasmaproteinbindung, das geringe Verteilungsvolumen sowie die kurze Anschlagzeit von Remifentanil gegenüber z.B. Fentanyl (Abb. 13) als klassischen Vertreter der Opiate lassen auf eine sehr gute Steuerbarkeit schließen.

	Remifentanil	Fentanyl
Lipidlöslichkeit [Oktanol / Wasser Verteilungskoeffizient]	18	816
Plasmaproteinbindung [%]	70	84
Anschlagzeit [min]	1 - 1,5	4 - 5
Verteilungsvolumen [l/kg]	0,2 - 0,4	4
Eliminations-HWZ [min]	5 - 14	219

Abb. 13: Übersicht über die Pharmakokinetik von Remifentanil und Fentanyl

7.1.3 Sevofluran

Sevofluran ist ein Inhalationsanästhetikum aus der Gruppe der Methylether und erhielt in Deutschland seine Zulassung im Jahr 1995. Die fehlende Atemwegsirritation (Doi et Ikeda 1993) und der relativ angenehme Geruch unterscheiden Sevofluran von anderen Inhalationsanästhetika wie Isofluran, Enfluran oder Desfluran und soll eine sanfte Narkoseeinleitung per inhalationem ermöglichen – Eigenschaften die gerade bei Kindern besonders relevant sind.

Die minimale alveoläre Konzentration (MAC_{50}) ist für Sevofluran altersabhängig und liegt z.B. im Alter von 0,5 – 3 Jahren bei 2,8 Vol%, im Alter von 3 – 12 Jahren bei 2,5 Vol% (Lerman et al 1994).

Im Hinblick auf den Gewebe-Blut-Koeffizient (1,7) ist Sevofluran mit Isofluran oder Halothan weitgehend vergleichbar. Durch seinen sehr niedrigen Blut-Gas-Verteilungskoeffizient von 0,7 flutet Sevofluran rasch (Strum et Eger 1987) an, ermöglicht eine schnelle pulmonale Elimination bei der Narkoseausleitung und somit eine gute Steuerbarkeit. So beträgt die endtidale Sevoflurankonzentration 2 Minuten nach Abschalten des Verdampfers noch 50 % des bei Unterbrechung vorliegenden Wertes (Funk et al. 1996) während der Wert für Halothan beispielsweise noch 70% beträgt. Auch nach langer Narkosedauer neigt Sevofluran nur wenig zur Akkumulation (Goto et al. 1997).

Die Biotransformationsrate liegt bei 3,3% (Kharasch et al. 1995) und findet vor allem Cytochrom P450 2E1 abhängig in der Leber statt. Dabei sind Hexafluoroisopropanol, anorganisches Fluorid und Kohlendioxid die Hauptmetabolite. Somit ist Sevofluran neben Isofluran ein weiteres fluoriertes Inhalationsanästhetikum, das nicht zu Trifluoressigsäure oder ähnlichen Verbindungen, die für immunologisch bedingte Leberschäden verantwortlich gemacht werden (Hobbhahn et al. 1991), biotransformiert wird.

Narkoseprotokoll

Datum:	Alter:	Nr.:	Augenmuskeln	
Name:	Geburtsdatum:		li R.m. ()	re R.m. ()
	Geschlecht: m w		R.l. ()	R.l. ()
	Gewicht: kg		R.s. ()	R.s. ()
			R.i. ()	R.i. ()
			O.s. ()	O.s. ()
			O.i. ()	O.i. ()
Operateur:				

Prämedikation:

Midazolam			=>		mg
< 10 kg	keine Prämedikation				
> 10 kg	0.4 mg/kgKG (max.10 mg)				

Abb. 14: Narkoseformular Prämedikation

Narkoseeinleitung-Fentanyl:

	Uhrzeit:	
Atropin (10µg·kgKG ⁻¹) (Konzentration 0,05 mg / 0,1 ml)	=>	mg ml
Fentanyl Konzentration: bis 25 kgKG 5 µg/ml (1:10) > 25 kgKG 10 µg/ml (1:5)		
Narkoseeinleitung Bolus: 1 µg·kgKG⁻¹ (2 ml/10 kgKG bei Konz. 0,005 mg/ml) (1 ml/10 kgKG bei Konz. 0,01 mg/ml)	=>	ml
Bei Schnitt erneuter Bolus: 1 µg·kgKG⁻¹	=>	ml

Abb. 15: Narkoseformular Einleitung Fentanyl

Maskeneinleitung mit Sevofluran

<p>Maskeneinleitung mit Sevofluran</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rocuronium ($0,6 \text{ mg} \cdot \text{kgKG}^{-1}$) • Intubation • Paracetamol <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>< 10 kg:</td> <td>125 mg</td> </tr> <tr> <td>10 – 22 kg:</td> <td>250 mg</td> </tr> <tr> <td>23 – 40 kg:</td> <td>500 mg</td> </tr> </table> 	< 10 kg:	125 mg	10 – 22 kg:	250 mg	23 – 40 kg:	500 mg	<p>kein Lachgas ! (während der gesamten Narkose!)</p> <p>Beatmungsdruckbegrenzung auf 14 mmHg</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: right;">=></td> <td style="width: 50%; text-align: center;">mg</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="height: 20px;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">=></td> <td style="text-align: center;">mg</td> </tr> </table>	=>	mg			=>	mg
< 10 kg:	125 mg												
10 – 22 kg:	250 mg												
23 – 40 kg:	500 mg												
=>	mg												
=>	mg												
<p>Beginn d. Eingriffs:</p>	<p>Uhrzeit: </p>												

Abb. 17: Narkoseformular Einleitung

Erhaltung der Narkose - Fentanyl

<ul style="list-style-type: none"> • Sevofluran 6 Monate bis 3 Jahre: 2,8 % 3 -12 Jahre: 2,5 % 	kein Lachgas! 1 MAK %
Nachinjektion Fentanyl (nach 45 min OP $1\mu\text{g}\cdot\text{kgKG}^{-1}$)	Uhrzeit: Menge: μg

Erhaltung der Narkose - Remifentanyl

<ul style="list-style-type: none"> • Sevofluran 6 Monate bis 3 Jahre: 2,8 % 3 -12 Jahre: 2,5 % 	kein Lachgas! 1 MAK %
<ul style="list-style-type: none"> • Remifentanyl (Konzentration von $20\mu\text{g}/\text{ml}$) (nach Schnitt) $0,1\mu\text{g}\cdot\text{kgKG}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ $0,3\text{ ml}\cdot\text{kgKG}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ Ende bei Bindehautnaht 	Nach Schnitt: Perfusor: ml/h

Abb. 18: Narkoseformular Erhaltung der Narkose

Operationsende

Gabe von 2 Tropfen Bupivacain bei Bindehautnaht	OP Ende:
Extubationszeitpunkt:	Uhrzeit:
Anweisung an den Aufwachraum:	<ul style="list-style-type: none">• nach 2 Stunden: 4 Stunden nur Trinken auf Verlangen• danach: freie Hand• Schmerzmedikation nach Schema• keine Opioide• bei Bed. Benoxinat Augentropfen• bei Bed. VomexA (40 mg) supp.
Probleme:	

Abb. 19: Narkoseformular Ausleitung

8 Danksagung

Die Ausführung dieser Studie und Erstellung der Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne tatkräftige Mithilfe vieler Personen.

Ihnen gilt mein besonderer Dank:

- Herrn Prof. Dr. med. Heinz Guggenberger für freundliche Überlassung des Themas, die kompetente und versierte Beratung und die schnelle Korrektur.
- Herrn Dr. med. Holger Eltzhig für die hervorragende und persönliche Betreuung vor allem in der ersten Phase der Studie.
- Herrn Dr. med. Thorsten Schröder für die überaus hilfreiche Weiterbetreuung in der zweiten Phase der Studie.
- Frau Dr. med. Eva Guggenberger für die nette und kooperative Zusammenarbeit bei der Umsetzung der Studie im Operationssaal sowie für zahlreiche lehrreiche und doch niemals belehrende Gespräche.
- Herrn Reinhard Vontheim für die Ausgestaltung der Statistik und die Entdeckung interessanter Zusammenhänge.
- Den jungen Patienten und deren Eltern für die Mitarbeit und das entgegengebrachte Vertrauen.
- Dem Pflegepersonal des Aufwachraumes der Augenklinik Tübingen für Ihre Mitarbeit bei der Betreuung und Schmerzbeurteilung der Patienten.
- Meiner Frau Dr. med. Birgit Eissler für Ihre ständige Diskussionsbereitschaft, die andauernde Motivation und - wenn nichts mehr half – den nötigen Tritt in das entsprechende Körperteil.
- Meinem Schwager Martin Setzler B.B.A. für die computertechnische Unterstützung.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Eissler
Vorname: Bernd Jürgen
Geburtsdatum: 09.12.1972 in Stuttgart

Schulbildung:

16.06.1992 Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst:

1992 – 1993 Universitätsklinikum Tübingen, Chirurgische Klinik

Studium:

SS 1994 – WS 2000/01 Immatrikulation Eberhard – Karls – Universität Tübingen
19.03.1996 Ärztliche Vorprüfung in Eningen u.A. und Tübingen
25.03.1997 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Tübingen
20.09.1999 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Eningen u. A. und Tübingen
17.11.2000 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Esslingen

Famulaturen:

1996 Kreiskrankenhaus Herrenberg – Innere Medizin
1997 Universitätsklinik Tübingen – Anästhesiologie
1998 West Wales General Hospital, Carmarthen, Großbritannien – Orthopädie
1999 Praxis Dr. Eissler Mössingen – Chirurgie / Unfallchirurgie

Tätigkeit als Arzt:

01.03.2001 – 28.02.2002 Steinlachklinik Mössingen (Chirurgie / Unfallchirurgie)
01.04.2002 – 2005 Katharinenhospital Stuttgart (Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie)