

Klinik für Anaesthesiologie  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Kochs)

**Einfluss einer neuromuskulären Blockade auf die  
perioperativen Bedingungen bei laparoskopischen  
Cholezystektomien  
(NISCO)**

Roland Bernhard Stäuble

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. M. Blobner  
2. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 20.3.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 11.12.2013 angenommen.

## Abkürzungsverzeichnis

ASA I-V	Schweregrad der Vorerkrankungen eines Patienten nach ASA
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektralindex
BMI	body-mass-index
FEV1	Einsekundenkapazität (forced expiratory volume in one second)
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FVC	forcierte Vitalkapazität (forced vital capacity)
HI	Herzindex
IAP	intraabdomineller Druck
iv.PCA	intravenous patient controlled analgesia
MAP	mean arterial pressure
NCA	nurse controlled analgesia
NDRM	nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien
NMB	neuromuskuläre Blockade
no-NMB mit Rescue	keine initiale neuromuskuläre Blockade; Rescuemedikation
no-NMB ohne Rescue	keine initiale neuromuskuläre Blockade; keine Rescuemedikation
no-NMB	keine neuromuskuläre Blockade
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
PACU	post anaesthesia care unit
PCA	patient controlled analgesia
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck (positive endexpiratory pressure)
PEF	maximal erzielter Ausatemstrom (peak expiratory flow)
PONV	postoperative nausea and vomiting
PVC	pressure controlled ventilation
SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
T0	individuelle supramaximale Ausschlagsstärke vor Relaxierung
T1-T4	Ausschlagsstärke des jeweiligen Ausschlags 1-4
T4/T1	TOF- Quotient
TOF	train-of-four
VAS	visuelle Analogskala

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>4-12</b>
1.1	Geschichtliche Aspekte der laparoskopischen Chirurgie	4
1.2	Aspekte der minimalinvasiven Chirurgie	5
1.3	Operationstechniken zur laparoskopischen Cholezystektomie	6
1.4	Pathophysiologische Veränderungen bei laparoskopischen Eingriffen	7
1.4.1	Resorptionseffekte	7
1.4.2	Kardiovaskuläre Effekte	7
1.4.3	Respiratorische Effekte	7
1.4.4	Neurologische Effekte	8
1.4.5	Intraoperative Körperposition	8
1.5	Anaesthesiologische Aspekte der laparoskopischen Chirurgie	8
1.6	Anwendung von Muskelrelaxantien	10
1.6.1	Aus anaesthesiologischer Sicht	10
1.6.2	Aus chirurgischer Sicht	11
1.7	Postoperative Schmerztherapie	11
<b>2.</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>13</b>
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>14-21</b>
3.1	Studiendesign	14
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	14
3.3	Anaesthesiologisches und chirurgisches Vorgehen	15
3.4	Vorgehen bei intraoperativen Ereignissen	18
3.5	Dokumentation von Zwischenfällen	18
3.6	Bewertung der Arbeitsbedingungen	18
3.7	Postoperatives Monitoring	19
3.8	Perioperative Messung der Lungenfunktion	19
3.9	Postoperative Schmerztherapie	20
3.10	Statistik	21
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>22-35</b>
4.1	Patientenauswahl	22
4.2	Chirurgische Arbeitsbedingungen	23
4.5	Anaesthesiologische Arbeitsbedingungen	28
4.6	Perioperative Lungenfunktionsuntersuchung	30
4.7	Postoperativer Morphinbedarf und VAS-Score	33
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>36-41</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>42-43</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>44-47</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>48</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>49</b>

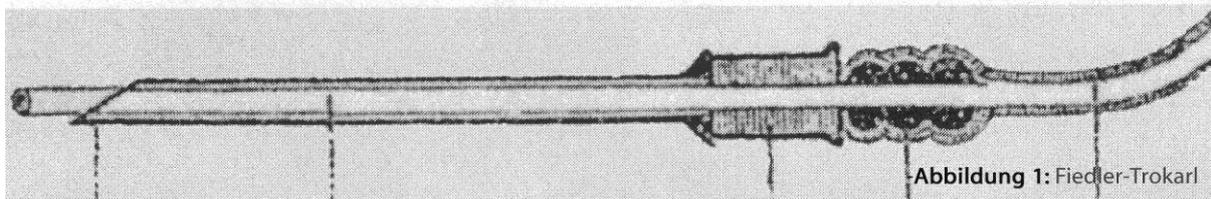
## **1. Einleitung**

### **1.1 Geschichtliche Aspekte der laparoskopischen Chirurgie**

Laparoskopische Operationstechniken werden seit den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts routinemäßig in den Fächern Gynäkologie, Urologie und Viszeralchirurgie eingesetzt. Begründer der modernen Laparoskopie war der Dresdner Chirurg und Gastroenterologe Georg Kelling (1866-1945). Er beschäftigte sich in seinen Anfängen insbesondere mit der endoskopischen Darstellung von Ösophagus und Magen. In der Endoskopie sah er ein probates, minimalinvasives Mittel zur Diagnostik und Therapie gastrointestinaler Erkrankungen. Im Jahre 1901 führte er die erste Laparoskopie (Coelioskopie) an einem Hund durch, indem er durch einen Wattefilter gereinigte Luft in die geschlossene Bauchhöhle insufflierte. Über einen "Fiedler-Trokar" (*Abbildung 1*) wurde ein Zystoskop in die Bauchhöhle eingebracht (Hatzinger et al. 2006). Mit Hilfe dieses Versuchsaufbaus untersuchte Kelling die Abdomina von ca. 100 Hunden. Nachdem die Bauchhöhlen bis zu einem Druck von 100mmHg mit gefilterter Raumluft aufgepumpt worden waren, überprüfte er die Auswirkungen des erhöhten intraabdominellen Druckes auf die Perfusion der Abdominalorgane (Litynski 1999). In diesem Manöver sah Kelling auch eine Möglichkeit gastrointestinale Blutungen zu stillen (Litynski and Paolucci 1998).

Der schwedische Internist Hans-Christian Jacobaeus (1879-1937) begann 1910 erstmals die Laparoskopie als diagnostisches Verfahren am Menschen einzusetzen. Er untersuchte insgesamt 97 Patienten unter dem Aspekt möglicher therapeutischer Einsatzgebiete der Laparoskopie bei unklaren abdominellen Beschwerden und Funktionsstörungen. In seinen Ausführungen wies er als Erster explizit auf die Gefahr einer möglichen Darmverletzung bei Einführung der Trokare in die Bauchhöhle hin (Hatzinger et al. 2006). Obwohl Kelling und Jacobaeus die Laparoskopie hauptsächlich zu diagnostischen Zwecken nutzen konnten, waren sie die Begründer der modernen endoskopischen Chirurgie, deren Prinzipien sich bis heute nicht wesentlich geändert haben (Hatzinger et al. 2006).

Nach jahrelangem routinemäßigem, diagnostischem Einsatz der Laparoskopie in der Gynäkologie, führte 1980 der Münchner Gynäkologe Karl Semm (1927-2003) die weltweit erste laparoskopische Appendektomie durch (Semm 1991). Die erste laparoskopische Cholezystektomie wurde 1985 durch den deutschen Chirurgen Erich Mühe (1938-2005) durchgeführt (Muhe 1991).



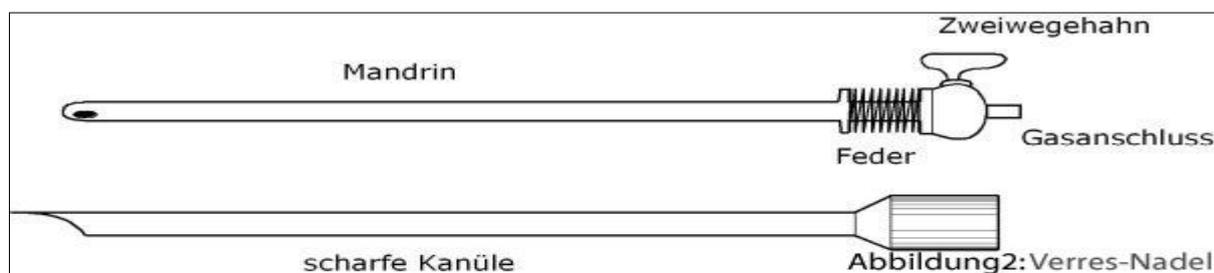
## 1.2 Aspekte der minimalinvasiven Chirurgie

In den letzten Jahren hat der Stellenwert laparoskopischer Operationstechniken kontinuierlich zugenommen. So werden in der Literatur routinemäßig laparoskopische Eingriffe in der Kinderchirurgie (Mattioli et al. 2002), Leberteilresektionen, und komplizierte urologische Eingriffe wie Nephrektomien und Prostatektomien beschrieben (Gerges et al. 2006). Eine Weiterentwicklung der "konservativen" Laparoskopie sind roboterassistierte endoskopische Verfahren. Ein Beispiel hierfür ist der in den 1990er Jahren entwickelte da Vinci-Roboter, der hauptsächlich in der Urologie eingesetzt wird (Wirth et al. 2008).

Im Gegensatz zu offenchirurgischen Verfahren verursachen laparoskopische Operationstechniken intraoperativ ein geringeres Gewebstrauma und weniger Blutungen. Postoperativ zeigen die Patienten weniger Wundinfektionen, einen geringeren Schmerzmittelbedarf und ein besseres kosmetisches Ergebnis. Dadurch sind kürzere Krankenhausaufenthalte und eine schnellere Rückkehr zu Alltagsaktivitäten möglich (Jin et al. 2009).

### 1.3 Operationstechniken zur laparoskopischen Cholezystektomie

Die laparoskopische Cholezystektomie wird seit dem Ende der 80er Jahren des letzten Jahrhunderts als Goldstandard gesehen und ist heute die häufigste laparoskopisch durchgeführte Operation weltweit (Soper et al. 1992). Als deutliche Vorteile gegenüber der offenen Chirurgie werden hier die schnelle Rekonvaleszenz und kurze Krankenhausliegedauer angesehen (Hendolin et al. 2000). Zu Beginn der Laparoskopie wählt der Chirurg einen ersten paraumbilikaligen Zugang. Über diesen wird über eine Verres-Nadel (Abbildung 2) Kohlenstoffdioxid in das Abdomen insuffliert. Nach Aufbau des Pneumoperitoneums wird über diesen Zugang ein Trokar mit Optik und Insufflationsschläuse eingeführt. Anschließend werden unter Sicht drei weitere Trokare zur Einführung des Präparationsinstrumentariums gesetzt (Bittner 2004). Von einem Insufflationsgas wird eine rasche An- und Abflutungszeit bei einer geringen peritonealen Resorptionsrate erwartet. Die Gefahr einer intravasculären Embolisation soll dabei möglichst gering sein und das Gas soll im Falle einer notwendigen Elektrokoagulation nicht brennbar sein. Unter diesen Gesichtspunkten ist CO<sub>2</sub> das für laparoskopische Operationstechniken am häufigsten verwendete Gas (Gerges et al. 2006). Um Nebenwirkungen wie Hyperkapnie, Gasembolisation oder kardiopulmonale Beeinträchtigungen zu minimieren ist es auch möglich, durch mechanische Anhebung der Bauchdecke (abdominal wall lift) Platz für die Operation zu gewinnen (Uemura et al. 2002).



## 1.4 Pathophysiologische Veränderungen bei laparoskopischen Eingriffen

### 1.4.1 Resorptionseffekte

Nach Etablierung des Kapnoperitoneums wird das insufflierte CO<sub>2</sub> zum Teil resorbiert. Dabei spielen unterschiedliche Faktoren eine Rolle. Während die Operationsdauer wohl keinen Einfluss auf die resorbierbare CO<sub>2</sub>-Menge hat (Mullett et al. 1993), kommt es bei steigendem intraabdominellen Druck (Raffa et al.) zu einem verminderten venösen Blutrückstrom zum Herzen und daher auch zu einer verminderten CO<sub>2</sub>-Resorption. Die CO<sub>2</sub>-Resorption selbst führt zu einer Hyperkapnie, die sowohl vasodilatative Effekte, als auch eine Sympatikusaktivierung mit Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegen, sowie mögliche Herzrhythmusstörungen zur Folge haben kann. Daher ist eine Steigerung der Ventilation von bis zu 60% notwendig, um wieder eine Normokapnie zu erreichen (Gutt et al. 2004).

### 1.4.2 Kardiovaskuläre Effekte

Liegt während laparoskopischer Operationen der IAP unter 15mmHg, stehen sympatikomimetische Effekte im Vordergrund. Es kommt zu einem Anstieg der Herzfrequenz, zur peripheren Vasokonstriktion, sowie möglicherweise zu Tachyarrhythmien und einer zentralen Umverteilung von Blut aus dem Splanchnikusgebiet. Bei weiterer Erhöhung des IAP's spielen Effekte einer durch venöse Kompression induzierten verminderten Vorlast mit konsekutivem Rückgang des Herzminutenvolumens und Hypotension die Hauptrolle. Zur Minimierung der oben genannten Nebenwirkungen wird daher ein intraoperatives Drucklimit < 12mmHg empfohlen (Gerges et al. 2006).

### 1.4.3 Respiratorische Effekte

Durch Erhöhung des IAP's bei laparoskopischen Eingriffen kommt es zu einer Verringerung des Lungenvolumens und der Lungencompliance. Daher sind zur Ventilation höhere

Beatmungsdrücke notwendig (Rauh et al. 2001). Beeinträchtigungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses, Atelektasenbildung sowie eine mögliche Hyperkapnie können zur Vergrößerung des intrapulmonalen Shuntvolumens führen (Gutt et al. 2004).

#### 1.4.4 Neurologische Effekte

Hyperkapnie, der Anstieg des systemischen, peripheren Widerstandes und des IAP's führen zu einem Anstieg des intrazerebralen Druckes. Ein erhöhter intrazerebraler Druck gilt als absolute Kontraindikation für einen laparoskopischen Eingriff (Bloomfield et al. 1996).

#### 1.4.5 Intraoperative Körperposition

In der laparoskopischen Chirurgie werden die Patienten in Abhängigkeit des zu operierenden Organs entweder in der Trendelenburg- (Kopf tief) oder der Antitrendelenburglagerung (Kopf hoch) positioniert. Während Lungenfunktion und intrazerebraler Druck durch beide Lagerungsformen in ähnlicher Weise beeinflusst werden, sind die Auswirkungen auf das Herzkreislaufsystem unterschiedlich. So kommt es bei der Antitrendelenburglagerung zu einem verminderten venösen Rückstrom zum Herzen mit Verringerung des mittleren arteriellen Druckes (Maple et al.) und des Herzindex (HI). Bei der Trendelenburgposition hingegen nimmt der venöse Rückstrom zum Herzen zu. MAP und HI bleiben intraoperativ weitgehend unverändert (Odeberg, Ljungqvist et al. 1994) (Hirvonen et al. 2000).

### 1.5 Anaesthesiologische Aspekte der laparoskopischen Chirurgie

Obwohl laparoskopische Eingriffe mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, Einschränkungen in der pulmonalen Funktion sowie einem vermehrten Auftreten von postoperativer Übelkeit einhergehen können, werden heute mit Verbesserung der Operationstechniken zunehmend auch ältere und kränkere Patienten operiert. Die

laparoskopischen Operationstechniken stellen somit eine neue Herausforderung an die zur Anwendung kommenden anaesthesiologischen Verfahren dar. Um optimale Bedingungen für den Operateur zu schaffen, sollte der Patient für die oft kurzen Eingriffe eine möglichst tiefe Narkose erhalten. Postoperativ hingegen wird ein schnelles, komplikationsfreies Aufwachen erwartet. Hier gilt es allgemeine Nebenwirkungen wie postoperative Vigilanzminderung, Übelkeit, Bilanzierungsstörungen, respiratorische Funktionsstörungen und Schmerzen zu minimieren. Unter diesen Gesichtspunkten wurden in den letzten Jahren spezielle anästhesiologische Verfahren entwickelt. Derzeit wird für laparoskopische Eingriffe eine balancierte Narkose mit Desfluran und Remifentanyl favorisiert, da beide Medikamente aufgrund ihres pharmakologischen Profils eine tiefe intraoperative Narkose mit zugleich kurzer postoperativer Aufwachphase ermöglichen (Casati, Albertin et al. 2000) (Albertin, Casati et al. 2004). Zur Überwachung der Narkosetiefe hat sich die Anwendung eines Bispectralindexmonitorings als vorteilhaft erwiesen, da dadurch eine optimale Anpassung der intraoperativ zu applizierenden Sedativa, und somit eine kürzere Narkoseausleitungszeit ermöglicht wird (Recart, Gasanova et al. 2003).

Zur Vermeidung von Postoperative-Nausea-and-Vomiting (PONV) sollte eine zweifach antiemetische Prophylaxe mit z.B. Dexamethason und Ondansetron verabreicht werden (Elhakim, Nafie et al. 2002). Zur perioperativen Analgesie wird eine Infiltration der Trokareinstichstellen mit Lokalanästhetika empfohlen. Zur intravenösen Schmerztherapie hat sich die Kombination aus nichtsteroidalen Antirheumatika (Jansen et al.) und lang wirksamen Opiaten (Morphin, Dipidolor) in klinischen Studien als vorteilhaft erwiesen (Bisgaard, Klarskov et al. 1999), (Jensen, Kehlet et al. 2007).

## 1.6 Anwendung von Muskelrelaxantien

### 1.6.1 Aus anaesthesiologischer Sicht

Die Anwendung von Muskelrelaxantien findet ihren Ursprung bei Indianerstämmen in Südamerika. Sie benutzten einen Sud aus Rinden verschiedener Lianenarten um "Curare"-Pfeile für die Tierjagd herzustellen. Erste Beschreibungen des "wundersamen" Pfeilgiftes wurden bereits im Jahre 1516 im Journal "De Orbe Novo" veröffentlicht. Es vergingen jedoch weitere 400 Jahre, in denen das Thema "Pfeilgift Curare" immer wieder wissenschaftlich behandelt wurde. Erst Anfang des 20. Jh wurde die Bedeutung von Muskelrelaxantien für die Medizin erkannt (Raghavendra 2002). 1942 applizierte Harold Griffith 25 Patienten, die sich unterschiedlichen abdominalen Eingriffen unterzogen, bei der Narkoseeinleitung das Curareextrakt Intocostrin. Er sah darin eine Möglichkeit, sowohl die anästhesiologischen, als auch die chirurgischen Operationsbedingungen zu verbessern und etablierte die Anwendung von Muskelrelaxantien als festen Bestandteil einer balancierten Anästhesie (Gillies and Wynands 1986). Klinische Studien haben gezeigt, dass durch die Anwendung von Muskelrelaxantien die Intubationsbedingungen verbessert werden können und es zu weniger Verletzungen im Bereich des Larynx kommt (Mencke et al. 2003). Postoperativ zeigen Patienten nach intraoperativer Anwendung von Muskelrelaxantien jedoch häufig neuromuskuläre Restblockaden als unerwünschte Nebenwirkung (Debaene, Plaud et al. 2003). Als Folge kann es zu einer pulmonalen Funktionseinschränkung mit Atemnot und Sättigungsabfall kommen. Dadurch erhöht sich das Risiko für Sekundärkomplikationen wie z.B. eine Aspiration oder eine Pneumonie (Murphy and Brull 2010) (Brull and Murphy 2010). Darüber hinaus scheint die Anwendung von Muskelrelaxantien auch ein Risikofaktor für intraoperative Wachheit (Awareness) zu sein (Ghoneim, Block et al. 2009).

## 1.6.2 Aus chirurgischer Sicht

Muskelrelaxantien werden heute von den meisten Anästhesisten im Rahmen einer balancierten Narkose auch repetitiv verabreicht, da viele Operateure der Auffassung sind, dass dadurch die Operationsbedingungen verbessert werden können. Bisher konnte diese allgemeine Vermutung jedoch nicht durch klinische Studien belegt werden.

## 1.7 Postoperative Schmerztherapie

Obwohl Patienten nach laparoskopischen Eingriffen häufig weniger Schmerzen als nach offenen chirurgischen Verfahren empfinden, spielt auch dort die postoperative Schmerztherapie eine wichtige Rolle. (Wiesel and Grillas 1995) Als Hauptursache für die Entstehung postoperativer Schmerzen nach laparoskopischen Eingriffen gilt die Reizung peritonealer und phrenischer Nerven durch intraperitoneale pH-Wert-Veränderung und Dehnung der Bauch- und Zwerchfellmuskulatur. Insbesondere bei laparoskopischen Cholezystektomien tritt häufig Schulterschmerz auf. Als Ursache hierfür wird eine Reizung des Zwerchfells mit Fortleitung über den Nervus phrenicus gesehen (Homme 2011).

Seit Mitte der 80er Jahre werden zur postoperativen Schmerztherapie Patient-Controlled-Analgesia-Pumpen (PCA-Pumpen) ubiquitär eingesetzt. Bei diesem Verfahren kann sich der Patient über eine Pumpe im Rahmen voreingestellter Dosisgrenzen selbstständig ein Analgetikum applizieren. Anderen postoperativen Schmerztherapieverfahren wie intramuskulären Injektionen von Analgetika und Nurse-Controlled-Analgesia (NCA) ist die PCA in Bezug auf Patientenzufriedenheit, benötigten Schmerzmittelmengen, Atemdepression und postoperativem Thromboserisiko überlegen (Momeni et al. 2006).

Die Intravenous-Patient-Controlled-Analgesia (i.v.PCA) mit Morphin ist das heute weltweit am häufigsten eingesetzte Mittel zur postoperativen Schmerztherapie. Um Nebenwirkungen wie Atemdepression und Übelkeit zu vermeiden, lassen sich die unterschiedlichen Parameter Dosis, Applikationsdauer, Sperrzeit und mögliche 4-Stunden-Höchstmenge an der Pumpe

vorprogrammieren. Mittels der modernen Schmerzpumpen ist es ebenfalls möglich, Daten wie die abgerufenen Schmerzmittelboli, die erhaltenen Schmerzmittelboli und die kumulative Schmerzmittelmenge aufzuzeichnen. Dies ermöglicht sowohl eine Dosisoptimierung als auch eine Auswertung des durch die Pumpe gespeicherten Schmerzprotokolls (Momeni et al. 2006).

## **2. Zielsetzung der Arbeit**

Ziel dieser klinischen Studie war es, die Hypothese zu prüfen, dass die Anwendung von Muskelrelaxantien die intraoperativen Arbeitsbedingungen sowie das perioperative Outcome der Patienten verbessern kann. Der Einfluss einer neuromuskulären Blockade wurde bei Patienten mit der Indikation zur laparoskopischen Cholezystektomie geprüft; einem Eingriff, bei dem die Anwendung von Muskelrelaxantien seit vielen Jahren klinisch etabliert ist. Da es keinen allgemeinen Konsensus gibt, wie gute oder schlechte Arbeitsbedingungen zu definieren sind, wurde eine Vielzahl an klinischen Parametern erhoben. Zielvariablen beinhalten den postoperativen Morphinbedarf innerhalb der ersten 24h, die Lungenfunktion prä- und postoperativ, die Inzidenz intraoperativer Ereignisse (wie Bewegungen des Zwerchfells, abdominelle Muskelkontraktionen, eingeschränkte Sichtverhältnisse und Husten bzw. Pressen gegen die Beatmungsmaschine) sowie die Arbeitsprozesszeiten (Schnitt-Naht-Zeit, Extubationszeit und Aufenthalt in der Post-Anaesthesia-Care-Unit (PACU)). Die anaesthesiologischen- und chirurgischen Arbeitsbedingungen wurden jeweils durch den behandelnden Anästhesisten und den Chirurgen anhand einer visuellen Analogskala (VAS) beurteilt.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Es handelt sich um eine prospektive, placebokontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie. Diese wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt. Alle teilnehmenden Patienten wurden ausführlich über Ablauf und Inhalt der Studie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. In die Studie wurden 57 Patienten aufgenommen. Diese wurden mittels einer computererstellten Randomisierungsliste auf zwei Gruppen verteilt. Die eine Gruppe erhielt intraoperativ eine tiefe neuromuskuläre Blockade mit Rocuronium (NMB-Gruppe); die andere Gruppe erhielt anstelle des Muskelrelaxans 5ml einer 0,9%igen NaCl-Lösung als Placebo (no-NMB-Gruppe). Der behandlungsführende Anästhesist, die Anästhesie- bzw. Schmerzpflegekraft und der Operateur waren in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet. Ein zweiter nicht verblindeter Studienarzt war für die Vorbereitung der Medikation und das perioperative neuromuskuläre Monitoring verantwortlich. Alle Patienten wurden auf eine laparoskopische Cholezystektomie in Allgemeinanästhesie aufgeklärt.

#### **3.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Der präoperative Gesundheitszustand der Patienten wurde nach den Kriterien der American Society of Anesthesiologists (ASA) beurteilt. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten waren zwischen ASA I und III. Das Patientenalter war zwischen 18 und 65 Jahren. Ausschlusskriterien waren zu erwartende Intubationsschwierigkeiten, ein erhöhtes Aspirationsrisiko, vorbekannte Allergien gegen Medikamente, die während der Studie verabreicht werden, eine Anamnese für maligne Hyperthermie, eine Dauermedikation, die möglicherweise eine Interaktion mit Rocuronium hervorrufen kann, eine schwerwiegende Nierenfunktionseinschränkung, neuromuskuläre Vorerkrankungen und eine bestehende

Schwangerschaft. Ebenfalls wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen zu erwarten war, dass sie nicht in der Lage sind, den Studienablauf oder den Umgang mit einer i.v.PCA zu verstehen.

### 3.3 Anaesthesiologisches und chirurgisches Vorgehen

Für die Studie wurde ein für laparoskopische Cholezystektomien übliches modernes Narkoseverfahren angewandt (Gerges et al. 2006). Nach Ankunft im Operationssaal wurde der Patient an das Standardmonitoring (Pulsoxymetrie, EKG und oszillometrische Blutdruckmessung) angeschlossen und erhielt eine Venenverweilkanüle mit Präferenz am linken Handrücken. Prophylaktisch wurde allen Patienten präoperativ eine antiemetische Medikation mit Ondansetron 4mg und Fortecortin 8mg intravenös gegeben. In im Kapitel 3.9 beschriebener Weise wurde eine präoperative Lungenfunktionsprüfung durchgeführt. Im Anschluss erfolgte die intravenöse Narkoseeinleitung mit Fentanyl (2µg/kg) und Propofol (2-4mg/kg). Nach Bewusstseinsverlust wurden die Patienten für die Dauer der Kalibrierung der neuromuskulären Messung mit einer Gesichtsmaske manuell beatmet.

Das neuromuskuläre Monitoring wurde internationalen Standards entsprechend als Elektrokromyographie am Musculus adductor pollicis durchgeführt. Die Elektromyographie wurde auf einem separaten Datexmonitor (Datex Medical Instrumentation, Inc., Tewksbury, MA) aufgezeichnet, der nur für den unverblindeten Studienarzt einsehbar war. Nach Aufkleben der Stimulationselektroden entlang des distalen Nervus ulnaris (Erste Elektrode proximal des Handgelenks), wurde ein tetanischer Stimulationsreiz appliziert (Stimulationsstärke 70mA, Impulsbreite 100µs, Impulsfrequenz 50HZ, Stimulationsdauer 5s). Im Anschluss wurde der Unterarm des Patienten immobilisiert und für die verblindeten, behandlungsführenden Ärzte nicht einsehbar gelagert. Es erfolgte nun zur Überprüfung der Messstabilität eine mindestens dreiminütige TOF-Stimulation (70mA Impulsstärke, 0,2ms Pulsdauer und 2HZ Frequenz, Impulsbreite 100µs, Stimulationsabstand 20s) bei der der

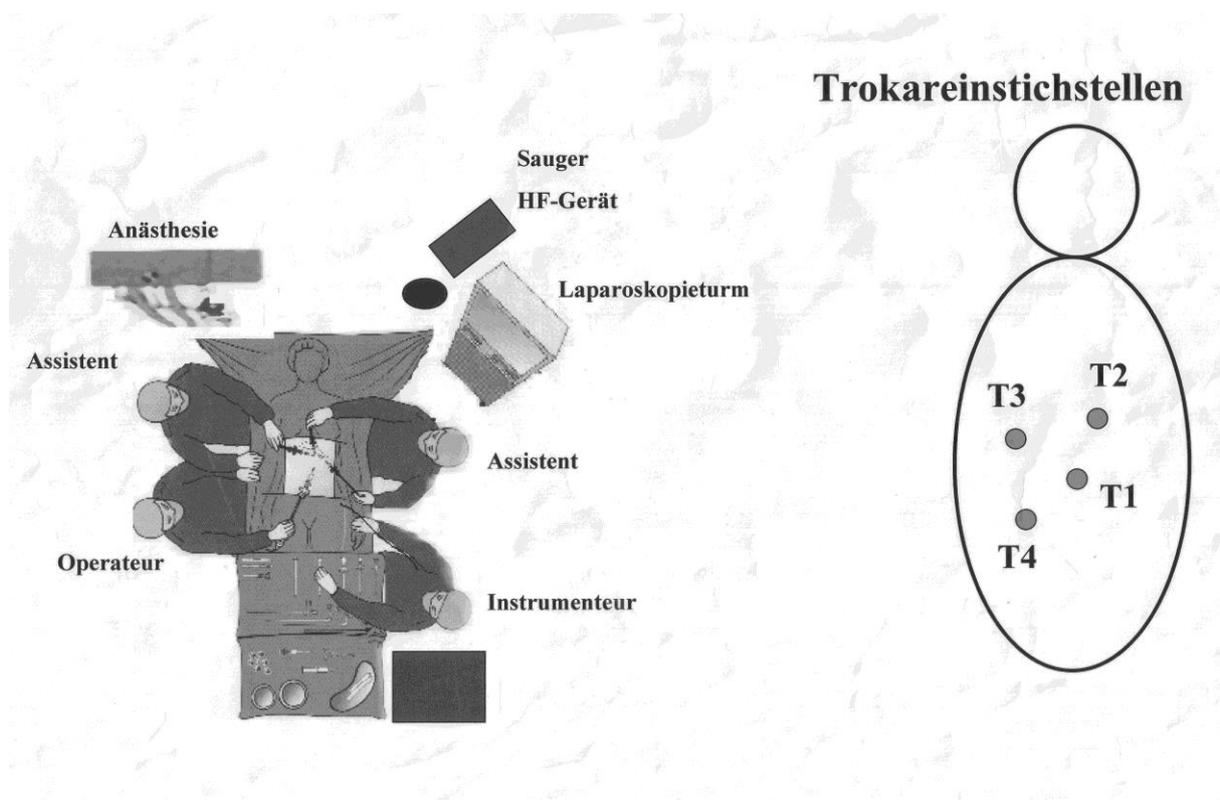
Quotient aus vierter und erster Stimulation ( $T_4/T_1$ ) innerhalb 0,95 und 1,05 sein musste. Bei Stabilität des  $T_4/T_1$ -Quotienten wurde die Kalibrierung unter dem Gesichtspunkt, die individuelle supramaximale Stimulationsstärke "T0" zu finden, durchgeführt. Als Parameter für die neuromuskuläre Übertragung wurden zum einen die TOF-Werte, zum anderen die Stimulationsantworten ( $T_1, T_2, T_3, T_4$ ) im Verhältnis zum Anfangswert "T0" genommen. Das Verhältnis  $T_1/T_0$  sollte während der Kalibrierung zwischen 0,9 und 1,0 liegen. Nach mindestens fünfminütiger Stabilität der Messwerte wurden den Patienten je nach Gruppenzugehörigkeit entsprechend 0,6mg/kg Rocuronium oder 0,9%ige NaCl-Lösung appliziert.

Nach abgeschlossener Kalibrierung wurden die Patienten durch den unverblindeten Studienarzt endotracheal intubiert. Post Intubationem wurden die Patienten mit "Pressure-Controlled-Ventilation" (PVC), einem Tidalvolumen von ca. 500ml und einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 5mmHg beatmet (Kim, Shin et al. 2010). Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte mittels kontinuierlicher, intravenöser Applikation von Remifentanyl ( $0,2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) und Propofol (Initialdosis 2-4mg/kg) während der Kalibrierung bzw. Desfluran per Inhalationem während des chirurgischen Eingriffs. Die intraoperative Narkosetiefe wurde mittels Bisspektralanalyse (BIS-Analyse) beurteilt. Propofol bzw. Desfluran wurden in der Weise dosiert, dass sich ein intraoperativer BIS-Wert von  $45\pm 5$  einstellte. Den relaxierten Patienten wurde bei Wiedererlangen der  $T_1$ -Antwort ( $T_1/T_0 > 0$ ) eine Repititionsdosis von 0,15mg/kg Rocuronium gespritzt. Um den narkoseführenden Anästhesisten verblindet zu halten, erhielten Patienten der Placebogruppe alle 25-35 min einen definierten Bolus der NaCl-Lösung.

Das chirurgische Vorgehen erfolgte nach einem standardisierten Verfahren mittels Vier-Trokar-Technik und Kapnoperitoneum (Feussner et al. 1991) (*Abbildung 3*).

Nach Extraktion der Gallenblase wurde den Patienten ein initialer Morphinbolus (8mg) intravenös appliziert. Nach Verschluss der abdominalen Faszie wurden die Patienten durch den unverblindeten Studienarzt je nach Gruppenzugehörigkeit mit Sugammadex (4mg/kg) antagonisiert, oder es wurde eine definierte Menge an 0,9% NaCl-Lösung gespritzt. Zur Narkoseausleitung wurde die Desfluran- und Remifentanylzufuhr beendet und an der Beatmungsmaschine ein Frischgasfluss von 8 l/min bei 100% O<sub>2</sub> eingestellt. Die Extubation erfolgte bei einem TOF von mindestens 0,9 und Erfüllens der üblichen Extubationskriterien (suffiziente Spontanatmung, wach und ansprechbar, vorhandene Schutzreflexe) (Brull and Murphy 2010).

**Abbildung 3: Intraoperatives Setting**



### 3.4 Vorgehen bei intraoperativen Ereignissen

Eine der Zielvariablen der Studie war das Auftreten eines oder mehrerer intraoperativer Ereignisse, die auf unzureichende Muskelrelaxation zurückzuführen waren. Als Ereignisse auf chirurgischer Seite wurden Zwerchfellbewegungen, abdominale Muskelkontraktionen sowie eingeschränkte Sichtverhältnisse definiert. Als Ereignisse auf anaesthesiologischer Seite wurden Husten oder Pressen gegen die Beatmungsmaschine definiert. Intraoperativ bestand sowohl für den behandelnden Anästhesisten, als auch für den Operateur jederzeit die Möglichkeit, zum Schutz des Patienten eine Rescuemedikation (0,3mg/kg Rocuronium) anzufordern. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten wurden die Patienten, die eine Rescuemedikation erhalten hatten, am Operationsende mit Neostigmin 0,04mg/kg antagonisiert.

### 3.5 Dokumentation von Zwischenfällen

Ernsthafte operative Zwischenfälle wurden gemeinsam mit der Gruppenzugehörigkeit in beschreibender Weise dokumentiert.

### 3.6 Bewertung der Arbeitsbedingungen

Die intraoperativen Arbeitsbedingungen wurden sowohl vom Anästhesisten als auch dem Chirurgen anhand einer visuellen Analogskala (VAS) bewertet, wobei 0% nicht akzeptablen und 100% exzellenten Bedingungen entsprach. Wurde eine Rescuemedikation intraoperativ angefordert, wurden die Arbeitsbedingungen jeweils vor und nach Erhalt der Rescuemedikation bewertet. Desweiteren wurden die Schnitt-Naht-Zeit, die Zeit zwischen Operationsende und Extubation und die Aufenthaltsdauer im PACU gemessen.

### 3.7 Postoperatives Monitoring

Die Patienten wurden postoperativ für mindestens 60min im Aufwachraum betreut. Neben dem Monitoring der Vitalparameter (EKG, Blutdruck, Pulsoxymetrie) wurde post Extubationem bei Ankunft im Aufwachraum und anschließend alle 15min der Aldrete-Score erhoben. Der Aldrete-Score dient, angelehnt an den APGAR-Score, zur postoperativen Einschätzung der Patienten. Überprüft werden Motorik, Atmung, Kreislauf, Bewusstseinslage und die arterielle Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ ). Jede dieser genannten Qualitäten wird in Abstufung zwischen null und zwei Punkten bewertet. Patienten, deren Aldrete-Score zwischen acht und zehn Punkten liegt, gelten als sicher auf Normalstation verlegbar (Aldrete 1995). Im gleichen Zeitintervall wurden folgende Tests zur Bewertung der neuromuskulären Funktion durchgeführt: 5s-Kopfhebetest, 5s-Armhebeversuch, 5s Augen öffnen und 20ml-Wasserschluckversuch.

### 3.8 Perioperative Messung der Lungenfunktion

Die Lungenfunktion wurde präoperativ, 10min nach Extubation sowie 6h und 24h postoperativ erhoben. Es wurden die Parameter forcierte Vitalkapazität (FVC), maximal erzielter Ausatemstrom (PEF) und Einsekundenkapazität (FEV1) mittels eines mobilen Spirometers (EasyOne-Spirometer, ndd-Medizintechnik, Zürich, Switzerland) gemessen (Schoh et al. 2002). Die Messung wurde in 30°-Oberkörper-hoch-Lage und angewinkelten Beinen (20°-30°) durchgeführt. Vor der eigentlichen Messung wurde den Patienten der Ablauf der Untersuchung erklärt und die Atemtechnik geübt. Die eigentliche Lungenfunktionsprüfung wurde jeweils zweimal im Abstand von mindestens einer Minute durchgeführt. Während der Messung wurden die Patienten verbal und mit Körpersprache zu maximalem Engagement aufgefordert (Society 1995).

### 3.9 Postoperative Schmerztherapie

Zur postoperativen Schmerztherapie wurde eine Monotherapie mit Morphin gewählt. Die Applikation erfolgte mittels einer i.v.PCA. Diese ermöglichte eine präzise, zeitliche Aufzeichnung der durch den Patienten angeforderten Schmerzmittelmengen. Die Pumpen wurden mit folgenden Daten vorprogrammiert: Einmaldosis 1,5mg Morphin, Sperrzeit 5min und Höchstdosis in vier Stunden 30mg Morphin (Momeni et al. 2006). Initial erhielten die Patienten bei Narkoseausleitung einen intravenösen Bolus über 8mg Morphin. Sobald die Patienten wach und kooperativ waren, wurde die Schmerzpumpe angeschlossen, und die Patienten wurden in die Handhabung der Pumpe eingewiesen. Im Aufwachraum wurden bei Bedarf zusätzliche Morphinboli aus der Hand gespritzt. Die abgerufenen Morphinmengen wurden durch die Pumpe kontinuierlich aufgezeichnet und waren zu jeder Zeit für den Schmerzarzt und die Schmerzpflegekraft im Display ersichtlich.

Zur Beurteilung des Schmerzniveaus wurde eine visuelle Analogskala (VAS) verwendet. Der Patient bekam eine Schubleere aus Papier mit 100mm Länge in die Hand. Deren eine Seite war jeweils an einem Ende mit "kein Schmerz" am anderen Ende mit "stärkster Schmerz" beschriftet. Auf der Rückseite befand sich eine 100mm Skala. Der Patient sollte nun das Ausmaß seiner Schmerzen beurteilen, indem er die Schubleere auf einen gewissen Wert zwischen "kein Schmerz" und "stärkster Schmerz" schiebt. Auf der Rückseite konnte der Prüfarzt dann einen gewissen Zahlenwert zwischen 0mm (kein Schmerz) und 100mm (stärkster Schmerz) ablesen. Im Aufwachraum wurde die Schmerzstärke alle 15min dokumentiert. Postoperativ behielten die Patienten die Schmerzpumpe für mindestens 24h. In diesem Zeitraum wurden die verabreichten Opiatdosen sowie die empfundene Schmerzintensität mindestens dreimal täglich durch eine Schmerzpflegekraft oder einen verblindeten Prüfarzt dokumentiert.

### 3.10 Statistik

Hauptzielvariable der Studie war der postoperative Morphinbedarf eines Patienten in den ersten 24h nach laparoskopischer Cholezystektomie. Um mit 95%er Wahrscheinlichkeit einen mindestens 50%igen Unterschied in der in 24h abgerufenen Durchschnittsmorphinmenge zwischen den Gruppen zu ermitteln (z.B.: Reduktion des Morphinbedarfs von 24mg auf 12mg), mussten bei einem Signifikanzlevel von 5% und einer zugelassenen Standardabweichung bis zu 15mg in beiden Gruppen, mindestens 22 Patienten in jede Gruppe eingeschlossen werden. Unter der Annahme einer 10%igen Nachfrage nach Rescuemedikation, mussten in jede Gruppe 25 Patienten aufgenommen werden, so dass sich daraus eine notwendige Anzahl von 50 Patienten ergab. Alle Effizienzanalysen wurden bei der Per-Protocol-Population durchgeführt. Die Intention-To-Treat-Population beinhaltet alle randomisierten Patienten, die für eine laparoskopische Cholezytektomie anästhesiert worden sind. Die Per-Protocol-Population beinhaltet alle Patienten, bei denen die Cholezystektomie laparoskopisch durchgeführt worden ist. Um bei etwaigem Ausschluss von Patienten (Änderung des Anästhesie- bzw. operativen Verfahrens) die notwendige Power (25 Patienten pro Gruppe) aufrechtzuerhalten, wurden vor Beginn der Studie zusätzliche Patienten in die Randomisierungsliste aufgenommen. Die statistische Analyse wurde mittels  $\chi^2$ -tests und ANOVA mit t-Test für ungleiche Stichproben, entsprechend für dichotome und skalare Datensätze, durchgeführt. Ein Signifikanzwert  $p < 0,05$  wurde festgelegt. Eine deskriptive Statistik (Mittelwert, Konfidenzintervall 95%) wurde für jede Gruppe erstellt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Patientenauswahl**

Es wurden insgesamt 57 Patienten zur Teilnahme an der Studie ausgewählt. Sieben Patienten konnten aufgrund operativer Komplikationen nicht in unsere statistische Auswertung eingeschlossen werden. Einer dieser Patienten benötigte eine Revisionsoperation des Ductus choledochus, bei einem anderen Patienten mussten Gallensteine aus dem Gallengang entfernt werden. Bei fünf weiteren Studienpatienten waren andere operative Zugangswege zur Entfernung der Gallenblase notwendig. So konnten insgesamt 25 Patienten (17 Frauen, 8 Männer) der no-NMB-Gruppe und 25 Patienten (17 Frauen, 8 Männer) der NMB-Gruppe in die statistische Analyse eingeschlossen werden. Zwischen den Gruppen gab es in Bezug auf das Körpergewicht, den Body-Mass-Index (BMI), die Körpergröße und die ASA-Einteilung keine Unterschiede (*Tabelle 1*).

**Tabelle 1: Demographische Daten**

	no NMB [n=25]		NMB [n=25]
	keine intraoperative Muskelrelaxation (n=15)	0.3 mg/kg Rocuronium (n=10)	
<b>Körpergewicht [kg]</b>	75 ± 10	71 ± 8	73 ± 6
<b>Körpergröße [cm]</b>	167 ± 4	174 ± 7	170 ± 3
<b>Body-Mass-Index [kg/m<sup>2</sup>]</b>	27 ± 3	23 ± 2	25 ± 4
<b>Geschlechterverhältnis [m/w]</b>	8/17		8/17
<b>ASA-Verhältnis [I/II/III]</b>	11/14/0		16/9/0

## 4.2 Chirurgische Arbeitsbedingungen

Bei einem Studienpatienten aus der no-NMB Gruppe kam es intraoperativ während der Präparation der Gallenblase zu einer akuten Blutung aus dem Leberbett. Da sich der nicht relaxierte Patient spontan bewegt hatte, verletzte der Operateur mit einer PE-Zange die Leberkapsel. Die Blutung konnte jedoch durch den Operateur mittels Elektrokoagulation rasch gestoppt werden. Der Patient war daher zu keiner Zeit kreislaufinstabil oder transfusionsbedürftig. Zusammenfassend wurde dieser Zwischenfall von der Studienleitung als ernsthaft, jedoch nicht als lebensbedrohlich bewertet.

In der no-NMB-Gruppe wurden bei 12 von 25 Patienten die Operationsbedingungen durch mindestens ein intraoperatives Ereignis beeinflusst. In der NMB-Gruppe wurden nur bei einem Patienten die Operationsbedingungen durch abdominelle Muskelkontraktionen gestört. Patienten aus der no-NMB-Gruppe hatten im Vergleich zu NMB-Gruppe ein 22-fach erhöhtes Risiko ein intraoperatives Ereignis zu erleiden (*Tabelle 2*). Diese intraoperativen Ereignisse veranlassten den jeweiligen Operateur bei 10 von 25 Patienten aus der no-NMB-Gruppe die angebotene Rescuemedikation von 0,3mg/kg Rocuronium anzufordern.

**Tabelle 2: Intraoperative Ereignisse**

	no NMB	NMB	p-Wert	Odds ratio
<b>Ereignisse auf chirurgischer Seite</b>				
Bewegung des Zwerchfells	4 / 25	0 / 25	n.s.	-
Abdominelle Muskelkontraktion	3 / 25	1 / 25	n.s.	-
Eingeschränkte Sichtverhältnisse	7 / 25	0 / 25	p = 0.01	-
<b>Ergebnisse auf anästhesiologischer Seite</b>				
Husten und Atmen gegen die Beatmungsmaschine	0 / 25	0 / 25	-	-
<b>Mindestens ein Ereignis</b>	12 / 25	1 / 25	p < 0.001	22 [2.6;190]

Das Auftreten intraoperativer Ereignisse korrelierte mit der Beurteilung der Operationsbedingungen durch die Chirurgen. Insgesamt wurden die Operationsbedingungen durch den Chirurgen in der NMB-Gruppe signifikant besser bewertet als in der no-NMB-Gruppe (NMB  $93\pm 3\%$  vs. no-NMB  $56\pm 8\%$ ). Dabei wurden sowohl die Patienten aus der no-NMB ohne Rescue-Gruppe, als auch die Patienten aus der no-NMB mit Rescue-Gruppe signifikant schlechter bewertet (no-NMB ohne Rescue  $81\pm 6\%$  und no-NMB mit Rescue vor Gabe der Rescuemedikation  $19\pm 7\%$  vs. NMB  $93\pm 3\%$ ). Die Applikation der Rescuemedikation über  $0,3\text{mg/kg}$  Rocuronium konnte die chirurgischen Arbeitsbedingungen signifikant verbessern (no-NMB mit Rescue vor Gabe der Rescuemedikation  $19\pm 7\%$  vs. no-NMB mit Rescue nach Gabe der Rescuemedikation  $92\pm 3\%$ ). Nach Gabe der Rescuemedikation wurden die chirurgischen Arbeitsbedingungen ähnlich denen aus der NMB-Gruppe bewertet (NMB  $93\pm 3\%$  vs. no-NMB mit Rescue nach Gabe der Rescuemedikation  $92\pm 3\%$ )(*Diagramme 1a und 1b*).

Diagramm 1a

Intraoperative Arbeitsbedingungen beurteilt durch den Chirurgen

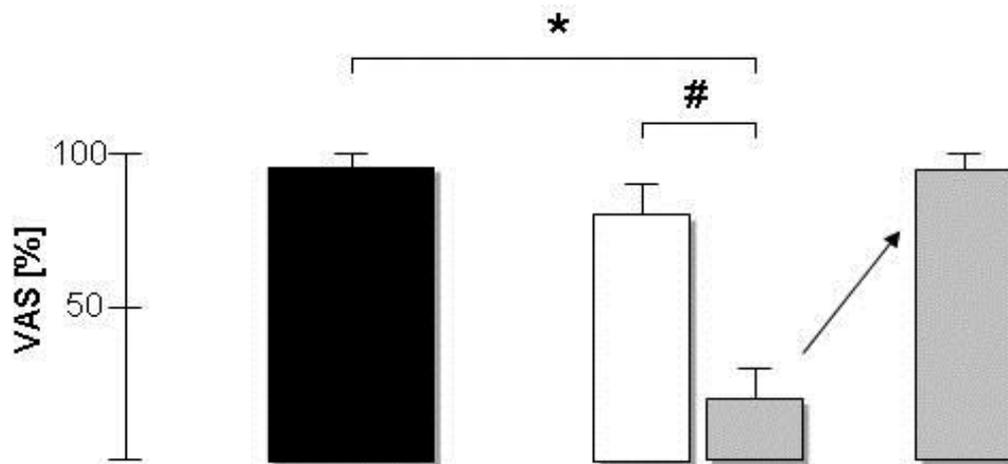
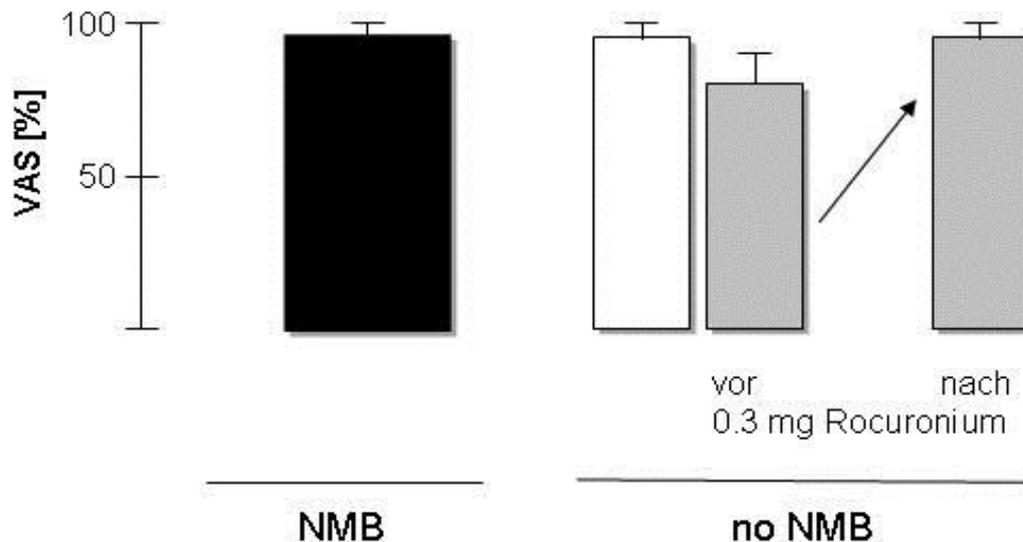


Diagramm 1b

Intraoperative Arbeitsbedingungen beurteilt durch den Anästhesisten



Die Arbeitsbedingungen wurden jeweils durch den Operateur (Diagramm 1a) und durch den verblindeten Anästhesisten (Diagramm 1b) anhand einer visuellen Analogskala bewertet, wobei 100% exzellenten Arbeitsbedingungen und 0% inakzeptablen Bedingungen entsprach. Die Arbeitsbedingungen bei Patienten aus der no-NMB-Gruppe, die eine intraoperative Rescuemedikation mit 0,3mg/kg Rocuronium erhalten hatten, wurden jeweils vor und nach Injektion dieser bewertet.

- \* $p < 0,05$ : NMB vs. no NMB: die Arbeitsbedingungen bei Patienten aus der NMB Gruppe wurden durch die Operateure als signifikant besser bewertet als bei Patienten aus der no-NMB-Gruppe.
- # $p < 0,05$ : no-NMB-Gruppe: ohne Rescuemedikation vs. mit Rescuemedikation: bei Patienten aus der no-NMB-Gruppe, die eine Rescuemedikation benötigten, wurden die Arbeitsbedingungen als signifikant schlechter beurteilt als bei Patienten aus der no-NMB-Gruppe, die keine Rescuemedikation erhalten haben.

Zur weiteren Beurteilung der Operationsbedingungen wurden die Schnitt-Nahtzeit und der intraoperative CO<sub>2</sub>-Bedarf herangezogen. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf diese Parameter (*Tabelle 3*)

**Tabelle 3: Arbeitsprozesszeiten**

	no NMB [n=25]		NMB [n=25]
	keine intraoperative Muskelrelaxation (n=15)	0.3 mg/kg Rocuronium (n=10)	
<b>Schnitt-Naht-Zeit [min]</b>	69 ± 7	62 ± 4	69 ± 4
<b>Zeit zwischen OP-Ende und Extubation [min]</b>	4 ± 1	5 ± 1	3 ± 1
<b>Aufenthaltsdauer im PACU [min]</b>	93 ± 11	102 ± 8	88 ± 4
<b>Intraoperativer CO<sub>2</sub>-Verbrauch [l]</b>	103 ± 14	125 ± 15	112 ± 14

### 4.3 Anaesthesiologische Arbeitsbedingungen

Beide Studiengruppen benötigten zur Narkoseeinleitung vergleichbare Dosen an Propofol (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Narkoseeinleitung**

	no NMB [n=25]			NMB [n=25]					
	keine intraoperative Muskelrelaxation (n=15)			0,3mg/kg Rocuronium (n=10)					
<b>Propofoleinleitungs-dosis [mg] i.v.</b>	233	±	17	253	±	27	268	±	13

Bei der zur Aufrechterhaltung einer gewissen Narkosetiefe (BIS-Index  $45 \pm 5$ ) benötigten Desfluranmenge gab es zwischen den Gruppen keine Unterschiede (Diagramme 2a und 2b).

Die Anwendung von Rocuronium als Muskelrelaxans hatte auch keinen Einfluss auf die Narkoseausleitungszeiten. So konnten die Patienten aller Gruppen durchschnittlich 3-5min nach Operationsende extubiert werden (Tabelle 3). In der Beurteilung der OP-Bedingungen durch den Anästhesisten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (NMB  $93 \pm 2\%$  v. no-NMB ohne Rescue  $94 \pm 3\%$  bzw. no-NMB mit Rescue  $88 \pm 3\%$ ) (Diagramm 1b).

Diagramm 2a

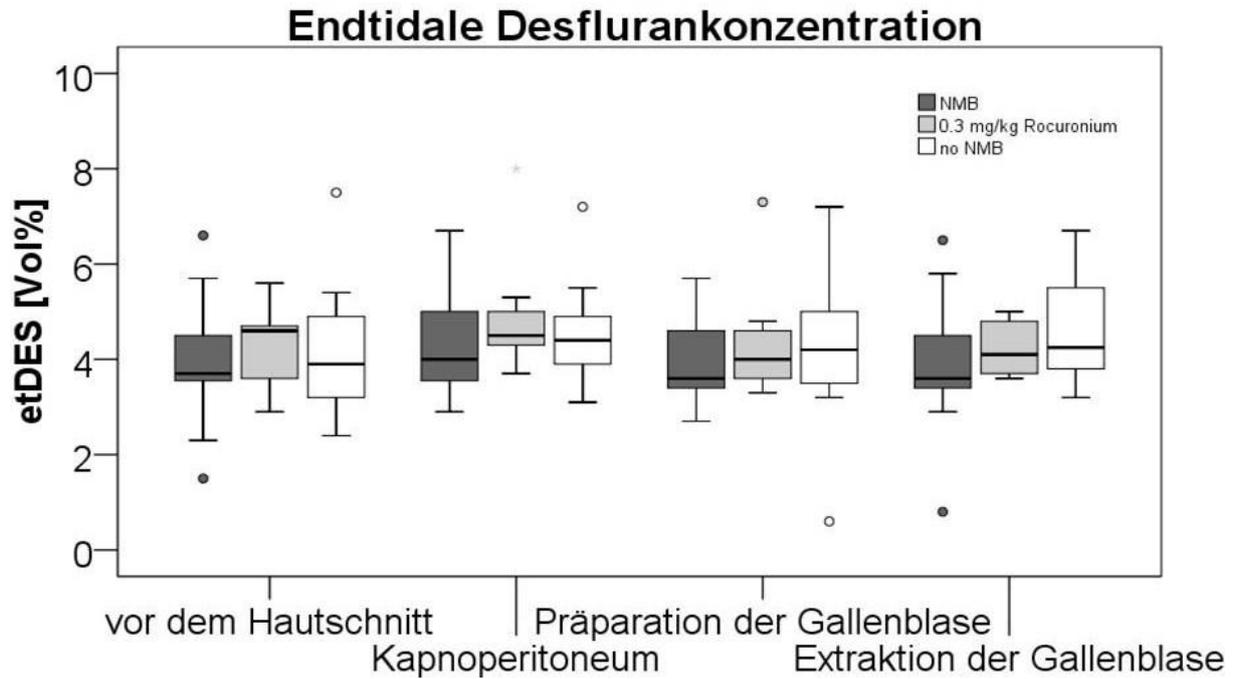
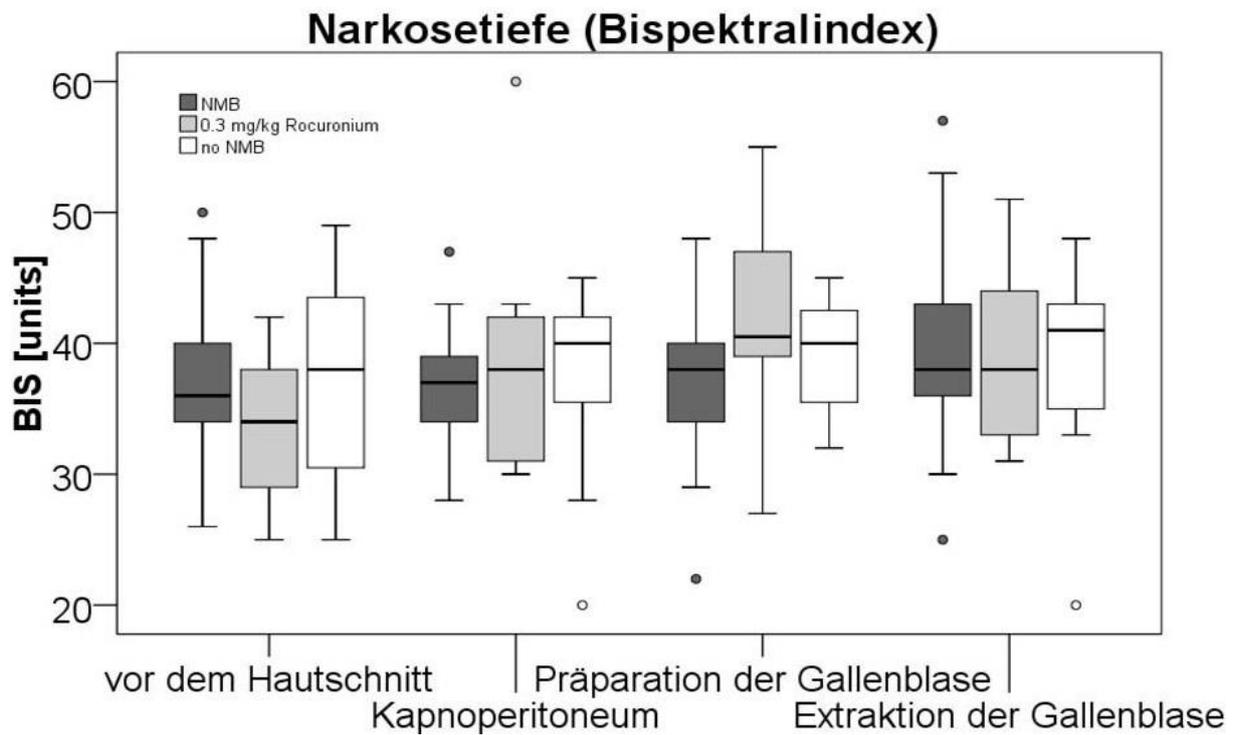


Diagramm 2b



Die endtidale Desflurankonzentration (Diagramm 2a) sowie die Narkosetiefe mittels Bispektralindex (Diagramm 2b) wurde in den jeweiligen Gruppen an vier Messzeitpunkten während der Operation bestimmt. Die Regressionsanalyse mittels ANOVA ergab zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.6 Perioperative Lungenfunktionsuntersuchungen

Präoperativ zeigten sich zwischen den Gruppen in Bezug auf die drei gemessenen pulmonalen Funktionsparameter FVC, FEV1 und PEF keine Unterschiede. Postoperativ zeigte sich im PACU bei allen Patienten eine im Vergleich zu den präoperativ gemessenen Werten eingeschränkte Lungenfunktion; FVC, FEV1 und PEF waren signifikant vermindert. Auch an den beiden Messzeitpunkten 6h und 24h postoperativ war die Lungenfunktion im Vergleich zur präoperativen Messung deutlich eingeschränkt. Zwischen den Gruppen gab es hinsichtlich der Lungenfunktion jedoch keine Unterschiede (*Diagramme 3a, 3b und 3c*).

Diagramm 3a

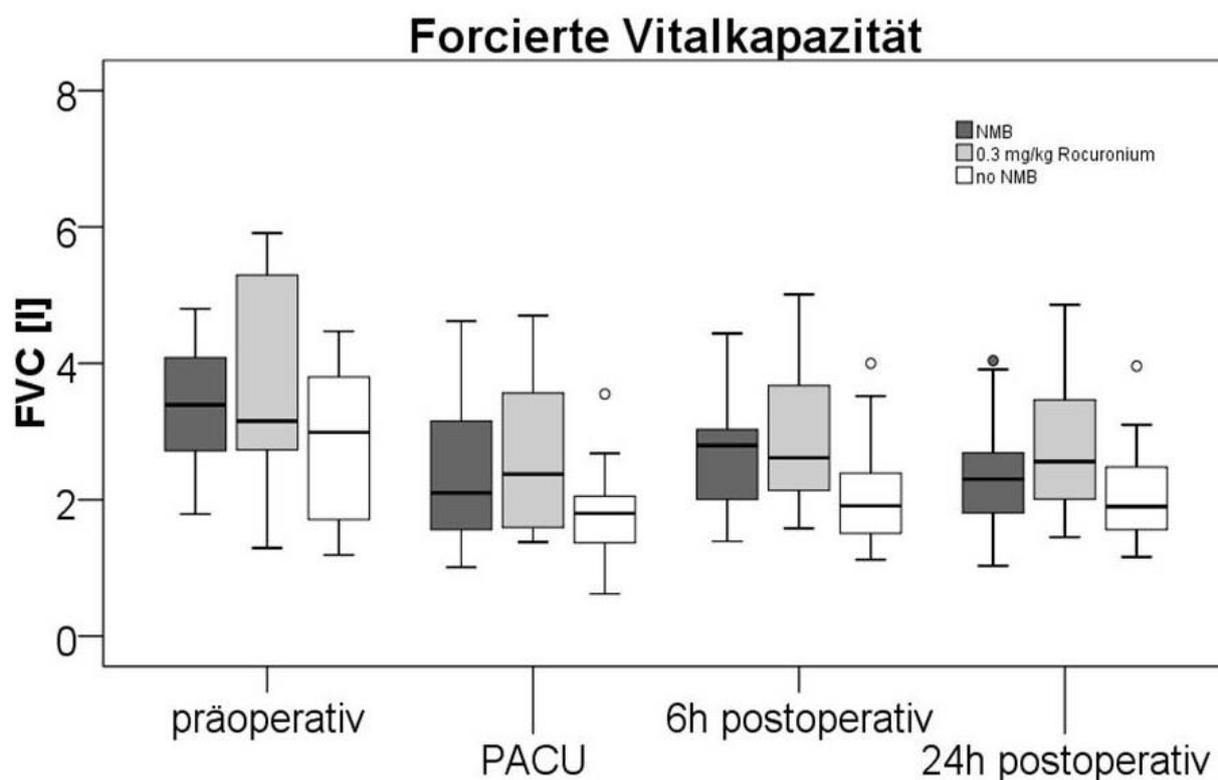


Diagramm 3b

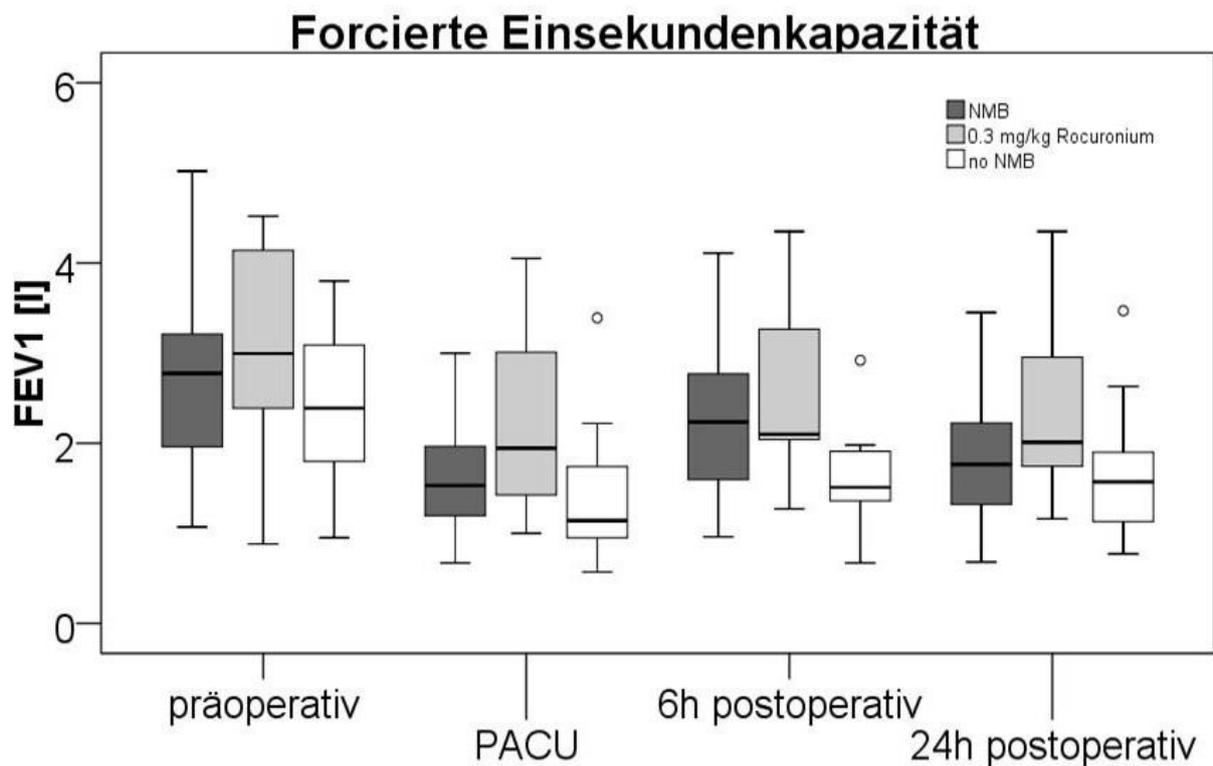
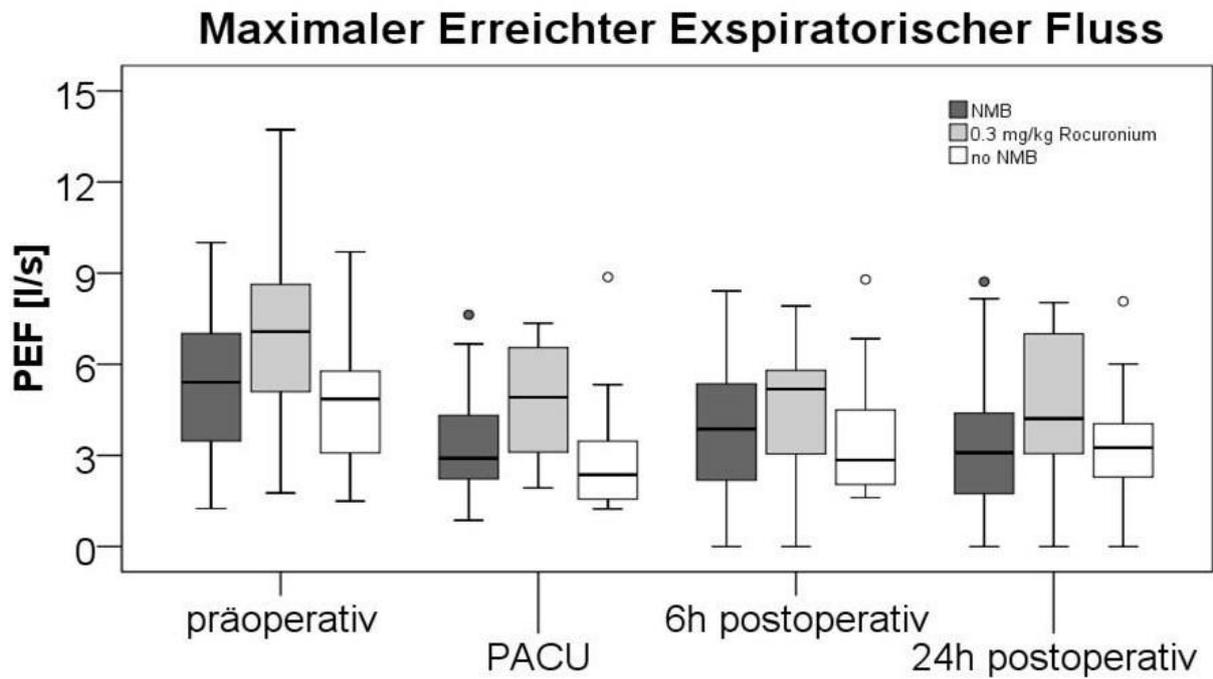


Diagramm 3c

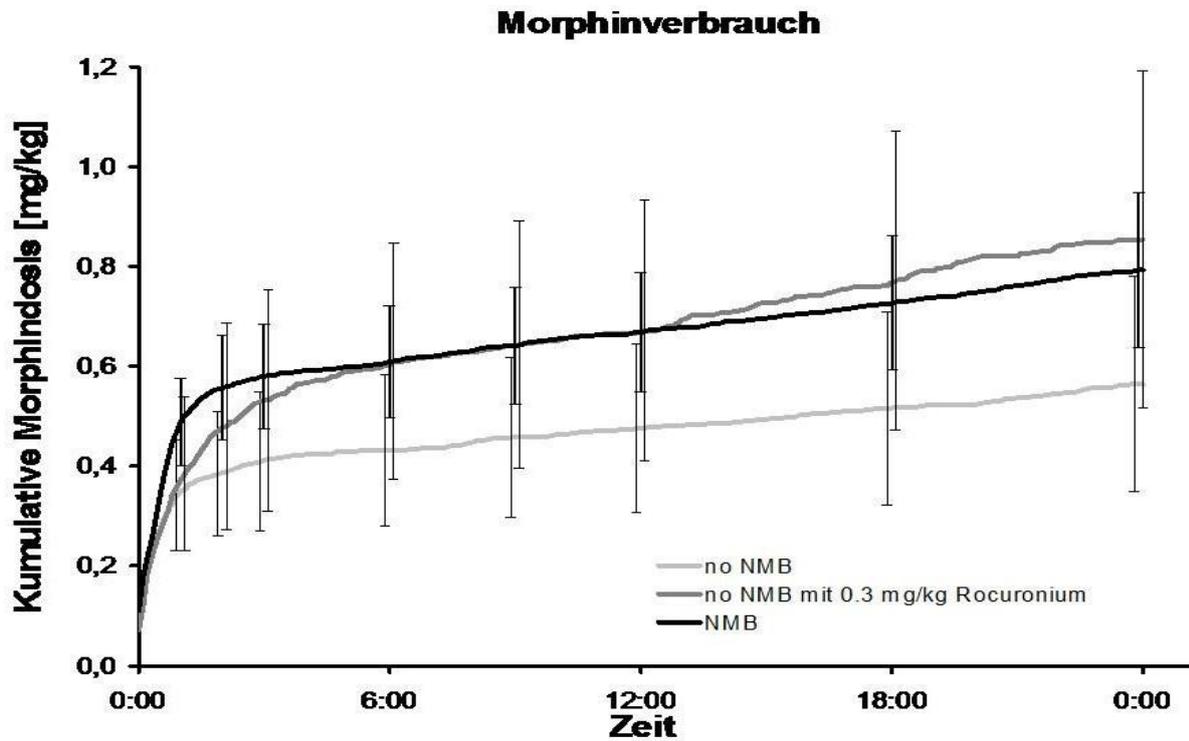


Die perioperative Lungenfunktion wurde bei allen Patienten an vier verschiedenen Messzeitpunkten erhoben: präoperativ vor Narkoseeinleitung, postoperativ im Aufwachraum (PACU: post anaesthesia care unit), sowie 6 und 24h postoperativ auf der Station. Als Funktionsparameter dienen die forcierte Vitalkapazität (Diagramm 3a), die maximale Einsekundenkapazität (Diagramm 3b) und der maximal erreichte expiratorische Fluss (Diagramm 3c). Während die intraoperative Anwendung von Muskelrelaxanzien keine Unterschiede der Lungenfunktion zwischen den Gruppen bewirkte, waren die gemessenen Lungenfunktionsparameter postoperativ bei allen Patienten im Vergleich zu den präoperativen Werten eingeschränkt.

#### 4.6 Postoperativer Morphinbedarf und VAS-Score

In die Berechnung der kumulativen Morphinmenge, die in 24h postoperativ benötigt wurde, gingen sowohl die Morphinboli, die durch den Prüfarzt unmittelbar nach der Operation verabreicht worden waren, als auch die durch den Patienten über die iv.PCA abgerufene Gesamtmenge an Morphin mit ein. In den ersten 2,5h postoperativ benötigten die Patienten aus der no-NMB ohne Rescue- Gruppe signifikant weniger Morphin als die Patienten aus der NMB-Gruppe. Die kumulative Morphinmenge war auch im weiteren Verlauf bis 24h postoperativ in der no-NMB ohne Rescue- Gruppe tendenziell geringer als in der NMB-Gruppe. Diese Unterschiede erreichten jedoch nicht das benötigte Signifikanzniveau. Nach 24h gab es zwischen den Untersuchungsgruppen im Bezug auf die abgerufene spezifische Morphinmenge (mg/kg) keinen signifikanten Unterschied (*Diagramm 4a*).

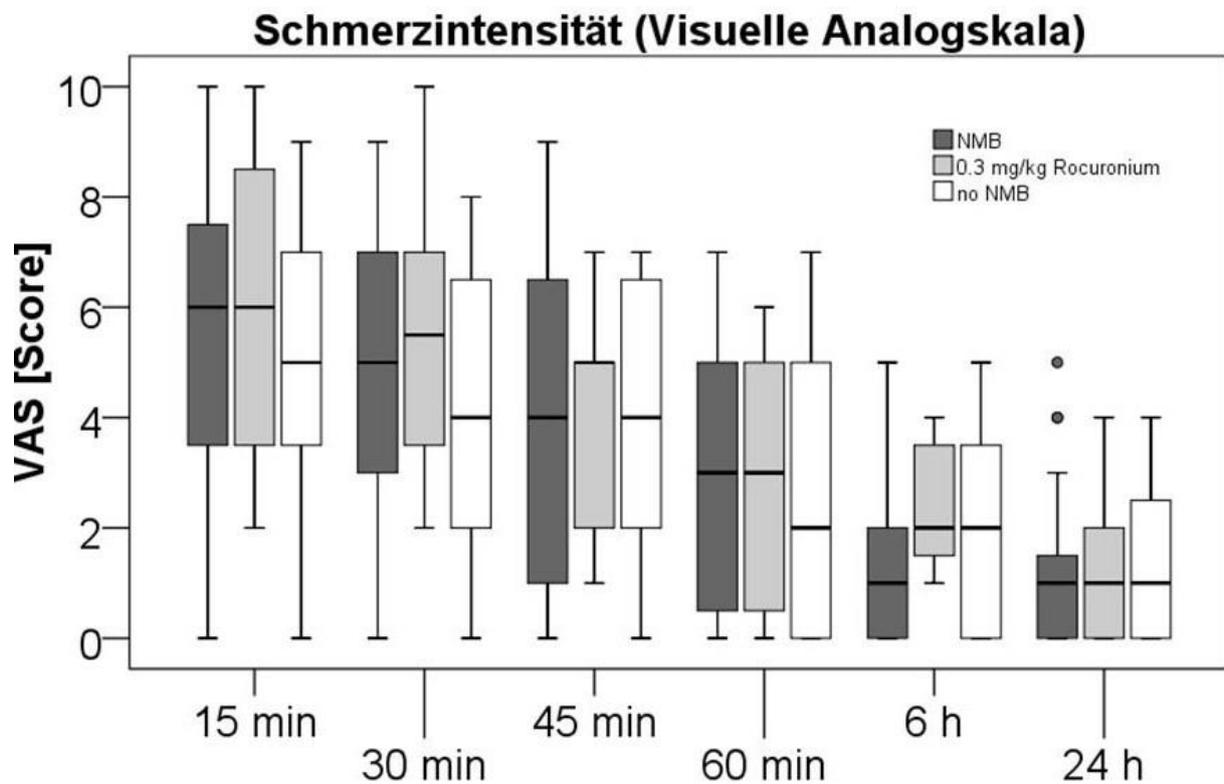
Diagramm 4a



Die postoperativ benötigte kumulative Morphindosis wurde in den ersten 24h nach Operationsende in den Gruppen erhoben. Innerhalb der ersten 2,5 Stunden benötigten Patienten der no-NMB Gruppe signifikant weniger Morphin als Patienten aus der NMB-Gruppe. Obwohl Patienten der no-NMB Gruppe im Verlauf tendenziell weniger Morphin benötigten, gab es nach 24h keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die abgerufene Morphindosis.

In allen Untersuchungsgruppen konnte innerhalb von 24h nach Ende der Operation eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität mittels i.v.PCA erzielt werden. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der erhobenen VAS-Scores zu den Messzeitpunkten 15min, 30min, 45min, 60min, 75min, 90min, 6h und 24h postoperativ (Diagramm 4b).

Diagramm 4b



Die Schmerzintensität wurde mittels Visueller Analogskala postoperativ an 6 Messzeitpunkten erhoben. Nach 24h konnte in allen Gruppen die Schmerzintensität signifikant verringert werden. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede.

## **5. Diskussion**

In dieser Studie untersuchten wir erstmals den Einfluss einer intraoperativen neuromuskulären Blockade auf das perioperative Outcome sowie den postoperativen Morphinbedarf bei Patienten mit der Indikation zur laparoskopischen Cholezystektomie. Bei 12 Patienten aus der no-NMB-Gruppe beeinträchtigte mindestens ein intraoperatives Ereignis die Operationsbedingungen, so dass von Seiten der Chirurgen in 40% der Fälle die angebotene Rescuemedikation (0,3mg/kg Rocuronium) zur Verbesserung der Operationsbedingungen angefordert wurde. Obwohl wir keinen Einfluss einer intraoperativen Muskelrelaxation auf die Arbeitsprozesszeiten, die Anästhesiebedingungen und die Lungenfunktion nachweisen konnten, bewerteten die Chirurgen die Operationsbedingungen in der NMB Gruppe als signifikant besser. In der in 24h kumulativ abgerufenen Morphinmenge benötigten Patienten aus der no-NMB-Gruppe ohne Rescuemedikation tendenziell wenig Morphin als Patienten aus der NMB-Gruppe ( $p < 0,05$  nur bis 2,5h nach Operationsende).

Das ausgewählte Studiendesign ermöglicht optimale Bedingungen, unsere Arbeitshypothese zu überprüfen. Die in unsere Studie eingeschlossenen Patienten entsprechen hinsichtlich demographischer Daten wie Körpergröße, Körpergewicht, BMI und Geschlechterverhältnis der für die laparoskopische Cholezytektomie typischen Kohorte. Die Allgemeinanästhesie zur laparoskopischen Cholezystektomie wurde entsprechend den Vorgaben der aktuellen Studienlage durchgeführt (Fanelli, Berti et al. 2006; Jensen, Kehlet et al. 2007). Eine balancierte Narkoseführung mit Desfluran und Remifentanyl ermöglichte kurze Ein- und Ausleitungszeiten sowie intraoperative Kreislaufstabilität und schaffte somit ideale Bedingungen für unsere Untersuchungen (Glass, Hardman et al. 1993; Macario, Dexter et al. 2005). So konnten wir zwischen den Gruppen keine Unterschiede in der intraoperativen Desflurankonzentration und den erhobenen BIS-Werten feststellen.

Während nur ein Patient mit einer tiefen neuromuskulären Blockade ein intraoperatives Ereignis zeigte, wurden die Operationsbedingungen bei 12 von 25 Patienten ohne Muskelrelaxation beeinträchtigt. Da all diese Ereignisse von Seiten der Chirurgen beobachtet wurden, ist anzunehmen, dass der Verzicht auf Muskelrelaxanzien während der laufenden Operation in erster Linie die Arbeitsbedingungen des Chirurgen beeinträchtigt. Folglich wurde in 10 von 25 Fällen die Rescuemedikation von Seiten der Operateure angefordert. Für den behandelnden Anästhesisten, hingegen, war eine tiefe neuromuskuläre Blockade während der laufenden Operation von untergeordneter Bedeutung, da es hier zu keinem relevanten intraoperativen Ereignis kam. Vorteile durch die Anwendung von Muskelrelaxanzien ergeben sich für den Anästhesisten insbesondere durch die Verbesserung der Intubationsbedingungen während der Narkoseeinleitung (Mencke et al. 2003). Diese Ergebnisse korrelieren mit den folgenden klinischen Beobachtungen. In der Bewertung der Operationsbedingungen anhand einer Visuellen Analogskala differierten die behandelnden Anästhesisten und Chirurgen deutlich. Während der behandelnde Anästhesist die Arbeitsbedingungen zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich bewertete, beurteilten die Chirurgen die Operationsbedingungen bei Patienten mit tiefer neuromuskulärer Blockade als signifikant besser. Bei Patienten ohne neuromuskuläre Blockade wurden die Operationsbedingungen von Seiten der Chirurgen bei den Patienten, bei denen die Rescuemedikation erforderlich war, als signifikant schlechter bewertet. Nach der einmaligen Gabe der Rescuemedikation (Rocuronium 0,3mg/kg/KG) wurden für den Operateur bei allen zehn Patienten Operationsbedingungen geschaffen, die ähnlich denen der NMB-Gruppe waren. Es bleibt somit die Frage offen, ob es zur Verbesserung der Operationsbedingungen wirklich notwendig ist, den Patienten vollständig zu relaxieren, oder ob eine partielle neuromuskuläre Blockade (NMT-gesteuert) auch äquivalente Operationsbedingungen schaffen kann.

Bei einem Patienten der no-NMB-Gruppe kam es zu einem ernsthaften Zwischenfall. Durch die Preparationszange des Operateurs wurde das Leberparenchym verletzt und es kam zu

einer temporären Blutung. Diese konnte problemlos laparoskopisch zum Stillstand gebracht werden. Dieser Vorfall scheint somit eindeutig auf eine unzureichende Relaxierung des betroffenen Patienten zurückzuführen zu sein.

Die klinische Beurteilung der Operationsbedingungen spiegelt sich nicht in der Auswertung der Arbeitsprozessvariablen wieder. Diese Zeitvariablen sollten sich bei Verbesserung der Operationsbedingungen nach Gabe eines Muskelrelaxanz verkürzen. Dies konnten wir anhand unserer Ergebnisse jedoch nicht bestätigen. Unabhängig der Gruppenzugehörigkeit entsprechen in unserer Studie die Schnitt-Naht-Zeit und Extubationszeit denen vergleichbarer Studien (Fanelli, Berti et al. 2006; Jensen, Kehlet et al. 2007). Bei Jensen et al kam eine totalintravenöse Narkose mit Propofol und Remifentanyl zur Anwendung. Als Muskelrelaxanz wurde Cisatracurium (0,1mg/kgKG) verabreicht. Die Schnittnahtzeit wurde im Durchschnitt mit 83min angegeben. Die Zeiten in unserer Studie beliefen sich auf 69min(NMB), 69min (no-NMB) und 62min (no-NMB mit Rescue.). Jensen et al. verwendeten ein balanciertes Anästhesieschema mit Remifentanyl, Desfluran und dem Muskelrelaxanz Cisatracurium (0,2mg/kgKG). Am Ende der Operation wurde ohne Verwendung eines neuromuskulären Monitorings mit Neostigmin (2mg) antagonisiert. Für die Extubation wurden im Schnitt zwischen 5min und 8min benötigt (Jensen, Kehlet et al. 2007). In unserer Studie wurden die Patienten im Schnitt 3min (NMB), 4min (no-NMB) und 5min(no-NMB mit Rescue.) nach Operationsende extubiert. Die durchschnittliche Liegedauer im Aufwachraum war bei den Patienten unserer Studie 88min (NMB), 93min (no-NMB) und 102min (no-NMB mit Rescue.) Fanelli et al gaben für die Patienten ihrer Studie eine durchschnittliche Liegedauer von 46min an. Die deutlich längeren Aufwachraumzeiten erklären sich durch die unterschiedlichen Fragestellungen der Studien. Während Fanelli et al einen Aldretscore > 9, PONV- und Schmerzkontrolle als Entlassungskriterien forderten, legten wir bei unserer Studie, um dem primären Endpunkt der Studie Rechnung zu tragen, eine 15-minütliche

Dokumentation der Morphinmengen und VAS-Scores für wenigstens 60min im Aufwachraum fest.

Durch die Insufflation von CO<sub>2</sub> zur Etablierung des Pneumoperitoneums kann es zu einer Einschränkung der postoperativen Lungenfunktion kommen. Daher wurde in dieser Studie ein lungenprotektives Beatmungsschema (PVC mit ca.500ml Tidalvolumen, PEEP 5mmHg) ausgewählt (Kim, Shin et al. 2010). Wir konnten postoperativ, vergleichbar mit anderen Studien, in allen Gruppen eine deutliche Verschlechterung der Lungenfunktions nachweisen (Grabowski and Talamini 2009; Tiefenthaler, Pehboeck et al. 2011). Auch 24h postoperativ zeigten die Patienten noch eine im Vergleich zu präoperativ erheblich eingeschränkte Lungenfunktion (Hendolin, Paakonen et al. 2000; Hasukic, Mesic et al. 2002). Unterschiede in der Lungenfunktionseinschränkung, die möglicherweise aus einer unterschiedlich ausgeprägten abdominalen Dehnung mit konsekutiven Atelektasen und Muskeltraumata hervorgehen, konnten wir zwischen den Gruppen nicht nachweisen.

Eine effektive postoperative Schmerztherapie hat einen hohen klinischen Stellenwert in der Versorgung der Patienten nach laparoskopischer Cholezystektomie (Bisgaard 2006). In diesem Zusammenhang untersuchten wir den Einfluss einer intraoperativen neuromuskulären Blockade auf den postoperativen Schmerzmittelbedarf. Zur Schmerztherapie wählten wir eine i.v.PCA mit Morphin, da diese dem Patienten ermöglicht, die Schmerzmittelmenge dem individuellen Schmerzniveau anzupassen (Momeni et al. 2006). In Bezug auf die nach 24h abgerufene Gesamtmenge an Morphin konnten wir zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede erkennen. Während der ersten 2,5h ergab sich zwischen den Gruppen NMB und no-NMB ohne Rescue ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der no-NMB ohne Rescue - Gruppe. Im weiteren Verlauf bis 24h postoperativ benötigten die Patienten aus der no-NMB ohne Rescue - Gruppe weiterhin weniger Morphin. Die Ergebnisse verfehlten jedoch stets

knapp das erforderliche Signifikanzlevel ( $p < 0,05$ ). Mögliche Ursachen hierfür könnten eine ohnehin hohe Variabilität in den erfahrenen Schmerzniveaus und somit abgerufenen Schmerzmittelboli sein (Bisgaard et al. 2001). Für die Patienten aus der no-NMB-Gruppe, die einer Rescuemedikation bedurften, entsprachen die postoperativ abgerufenen Morphinnmengen denen der NMB-Gruppe. In dieser Studie wurde erstmals der Einfluss einer neuromuskulären Blockade auf das postoperative Schmerzniveau überprüft. Die Annahme, dass eine tiefe neuromuskuläre Blockade das chirurgische Trauma vermindert und daher weniger Schmerzen verursacht werden, hat sich nicht bestätigt. Vielmehr scheint es, dass Patienten, die ohne eine neuromuskuläre Blockade operiert werden, tendenziell weniger postoperative Schmerzen haben. Die postoperative Schmerzqualität nach laparoskopischen Cholezystektomien lässt sich in Inzisionsschmerz, Viszeralschmerz und Schulterschmerz gliedern (Bisgaard 2006). Der Inzisionsschmerz scheint eine untergeordnete Rolle zu spielen, der Schulterschmerz tritt erst mit einer Latenzzeit von 24h auf (Sandhu et al. 2009). In unserer Studie hingegen haben die meisten Patienten den Hauptteil des gesamt benötigten Morphins bereits im PACU abgerufen. Nach 24h erreichten die meisten Patienten laut VAS-Score ein Schmerzlevel, bei dem sie die i.v.PCA nicht mehr benötigten (*Diagramm 4b*). Dies deutet darauf hin, dass wir die Gründe für mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen in der Viszeralschmerzkomponente suchen müssen. Als Ursachen für den Viszeralschmerz wird die Reizung peritonealer Nerven und des N.phrenicus durch den bei laparoskopischen Eingriffen erhöhten intraabdominellen Druck und einer  $\text{CO}_2$  bedingten pH-Wert Verschiebung genannt (Honne 2011). Ob und inwiefern eine intraoperative neuromuskuläre Blockade Auswirkungen auf das postoperative Schmerzniveau hat können wir mit den erhobenen Daten nicht endgültig klären. Tendenzielle Unterschiede in den abgerufenen Morphinnmengen geben jedoch einen Anreiz für die Durchführung weiterer Studien, die speziell dieses Thema beleuchten.

Trotz der Möglichkeiten, den Einfluss einer intraoperativen neuromuskulären Blockade auf unterschiedlichste perioperative Parameter zu bewerten, weist unser Studiendesign auch Grenzen auf. Durch die Bereitstellung einer Rescuemedikation dezimierte sich die Anzahl der Patienten ohne intraoperativer Muskelrelaxation von 25 auf 15. Daher können wir keine Aussage darüber machen, wie sich ein genereller Verzicht auf Muskelrelaxation auf die Operationsbedingungen ausgewirkt hätte. Desweiteren bleibt die Frage offen, ob bei Möglichkeit der Gabe einer Rescuemedikation ein Operateur bei schwierigem Operationssitus zur Anforderung dieser neigt. Andererseits erscheint, wie sich an dem beschriebenen ernsthaften Zwischenfall belegen lässt, eine Rescuemedikation zur Sicherheit der Patienten notwendig zu sein. Ein weiteres Limit der Studie scheint die vom gängigen multimodalen Schmerztherapieschema abweichende postoperative Schmerztherapie zu sein. So wollten wir durch die Monotherapie mit Morphin mögliche weitere Einflussfaktoren auf den Bewertungspunkt "postoperative Schmerzen" gering halten. Die Empfehlungen für laparoskopische Eingriffe sehen jedoch sowohl eine intraoperative Infiltration der Trokareinstichstellen mit Lokalanästhetika als auch eine kombinierte postoperative Schmerztherapie mit NSARs und Opiaten vor (Bisgaard 2006). Wir können daher nur darüber spekulieren, wie sich eine kombinierte Schmerztherapie auf die Qualität und Quantität der postoperativen Schmerzen ausgewirkt hätte.

## **6. Zusammenfassung**

**Hintergrund:** Die Anwendung von Muskelrelaxantien ist heute fester Bestandteil einer balancierten Anästhesie. Während es als erwiesen gilt, dass Muskelrelaxantien die Intubationsbedingungen verbessern, wird die Notwendigkeit einer intraoperativen neuromuskulären Blockade von Anästhesisten und Chirurgen kontrovers diskutiert. In dieser klinischen Studie untersuchten wir die Notwendigkeit einer intraoperativen Muskelrelaxierung anhand unterschiedlicher Parametern. Mit der laparoskopischen Cholezystektomie wurde bewusst ein chirurgischer Eingriff gewählt, bei dem die intraoperative Muskelrelaxierung bisher als obligat angesehen wurde.

**Methoden:** 57 Patienten mit der Indikation zur laparoskopischen Cholecystektomie wurden mittels Randomisierungsliste in zwei Gruppen aufgeteilt. Bei allen Patienten wurde eine balancierte Intubationsnarkose mit Desfluran und Remifentanyl durchgeführt, wobei die NMB-Gruppe EMG-gesteuert mittels Rocuronium intraoperativ tief relaxiert wurde; der no-NMB-Gruppe wurde 0,9% NaCl-Lösung als Placebo appliziert. Bei inakzeptablen intraoperativen Bedingungen oder dem Auftreten intraoperativer Ereignisse bestand die Möglichkeit einer Rescuemedikation mit 0,3mg/kg Rocuronium. Alle Patienten wurden für mindestens 60min im PACU überwacht und erhielten zur postoperativen Schmerztherapie über 24h eine i.v.PCA mit Morphin. Die beiden Gruppen wurden anhand möglicher intraoperativer Ereignisse (Zwerchfellbewegungen, abdominelle Muskelkontraktionen, eingeschränkte Sichtverhältnisse und Husten bzw. Pressen gegen die Beatmungsmaschine), den Arbeitsprozesszeiten, dem perioperativen Schmerzmittelbedarf, der postoperativen Schmerzintensität und der postoperativen Lungfunktionseinschränkung verglichen. Des Weiteren wurden die Arbeitsbedingungen jeweils durch den Anästhesisten und Chirurgen anhand einer visuellen Analogskala bewertet.

**Ergebnisse:** Bei einem Patienten aus der no-NMB-Gruppe kam es intraoperativ zu einer auf unzureichende Muskelrelaxierung zurückzuführenden Blutungskomplikation. 12 von 25 Patienten aus der no-NMB-Gruppe hatten mindestens ein intraoperatives Ereignis. Diese Ereignisse veranlassten den jeweiligen Operateur bei 10 von 25 Patienten aus der no-NMB-Gruppe die angebotene Rescuemedikation anzufordern. In der NMB-Gruppe wurde nur bei einem Patienten ein Ereignis registriert. Obwohl sich bei den Arbeitsprozesszeiten keine Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben, wurden die intraoperativen Arbeitsbedingungen von den Operateuren in der NMB-Gruppe als signifikant besser bewertet. Bei der Bewertung der Operationsbedingungen durch den Anästhesisten gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Gruppenunabhängig zeigte sich postoperativ bei allen Patienten eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion. Patienten aus der no-NMB-Gruppe ohne Rescue-Medikation zeigten tendenziell einen geringeren kumulativen, spezifischen Morphinbedarf. Dieser Unterschied war aber nur in den ersten 2,5h postoperativ signifikant.

**Schlussfolgerung:** Unsere Studie zeigt, dass von chirurgischer Seite die Durchführung einer laparoskopischen Cholezystektomie ohne intraoperative, neuromuskuläre Blockade wohl bei einem erheblichen Anteil der Patienten erschwert oder sogar unmöglich ist. Diese Beobachtung korreliert jedoch nicht mit den Arbeitsprozessparametern und der Beurteilung der Arbeitsbedingungen durch den Anästhesisten. Das klinische Outcome der Patienten wird durch eine neuromuskuläre Blockade nicht beeinflusst.

## **7. Literaturverzeichnis**

Aldrete, J. A. The post-anesthesia recovery score revisited. J Clin Anesth. **7** (1995) 89-91

Bisgaard, T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence. Anesthesiology. **104** (2006) 835-846

Bisgaard, T., Klarskov, B., Rosenberg, J. and Kehlet, H. Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. Pain. **90** (2001) 261-269

Bittner, R. The standard of laparoscopic cholecystectomy. Langenbecks Arch Surg. **389** (2004) 157-163

Bloomfield, G. L., Ridings, P. C., Blocher, C. R., Marmarou, A. and Sugerman, H. J. Effects of increased intra-abdominal pressure upon intracranial and cerebral perfusion pressure before and after volume expansion. J Trauma. **40** (1996) 936-941; discussion 941-933

Brull, S. J. and Murphy, G. S. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. Anesth Analg. **111** (2010) 129-140

Feussner, H., Ungeheuer, A., Lehr, L. and Siewert, J. R. [Technique of laparoscopic cholecystectomy]. Langenbecks Arch Chir. **376** (1991) 367-374

Gerges, F. J., Kanazi, G. E. and Jabbour-Khoury, S. I. Anesthesia for laparoscopy: a review. J Clin Anesth. **18** (2006) 67-78

Gillies, D. and Wynands, J. E. Harold Randall Griffith. The pioneer of the use of muscle relaxants in anaesthesia. Br J Anaesth. **58** (1986) 943-945

Gutt, C. N., Oniu, T., Mehrabi, A., Schemmer, P., Kashfi, A., Kraus, T. and Buchler, M. W. Circulatory and respiratory complications of carbon dioxide insufflation. Dig Surg. **21** (2004) 95-105

- Hatzinger, M., Badawi, J. K., Hacker, A., Langbein, S., Honeck, P. and Alken, P. [Georg Kelling (1866-1945): the man who introduced modern laparoscopy into medicine]. Urologe A. **45** (2006) 868-871
- Hatzinger, M., Hacker, A., Langbein, S., Kwon, S., Hoang-Bohm, J. and Alken, P. [Hans-Christian Jacobaeus (1879-1937): The inventor of human laparoscopy and thoracoscopy]. Urologe A. **45** (2006) 1184-1186
- Hendolin, H. I., Paakonen, M. E., Alhava, E. M., Tarvainen, R., Kempainen, T. and Lahtinen, P. Laparoscopic or open cholecystectomy: a prospective randomised trial to compare postoperative pain, pulmonary function, and stress response. Eur J Surg. **166** (2000) 394-399
- Hirvonen, E. A., Poikolainen, E. O., Paakonen, M. E. and Nuutinen, L. S. The adverse hemodynamic effects of anesthesia, head-up tilt, and carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc. **14** (2000) 272-277
- Homme, R. Anästhesie bei laparoskopischen Eingriffen. Anaesthesist. **60** (2011) 175-187; quiz 188
- Jansen, O., Akhmedjanova, V., Angenot, L., Balansard, G., Chariot, A., Ollivier, E., Tits, M. and Frederich, M. Screening of 14 alkaloids isolated from *Haplophyllum A. Juss.* for their cytotoxic properties. J Ethnopharmacol. **105** (2006) 241-245
- Jin, C., Hu, Y., Chen, X. C., Zheng, F. Y., Lin, F., Zhou, K., Chen, F. D. and Gu, H. Z. Laparoscopic versus open myomectomy--a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. **145** (2009) 14-21
- Litynski, G. S. Endoscopic surgery: the history, the pioneers. World J Surg. **23** (1999) 745-753
- Litynski, G. S. and Paolucci, V. Origin of laparoscopy: coincidence or surgical interdisciplinary thought? World J Surg. **22** (1998) 899-902

- Maple, M. B., Butch, N. P., Frederick, N. A., Ho, P. C., Jeffries, J. R., Sayles, T. A., Yanagisawa, T., Yuhasz, W. M., Chi, S., Kang, H. J., Lynn, J. W., Dai, P., McCall, S. K., McElfresh, M. W., Fluss, M. J., Henkie, Z. and Pietraszko, A. Field-dependent ordered phases and Kondo phenomena in the filled skutterudite compound PrOs<sub>4</sub>As<sub>12</sub>. Proc Natl Acad Sci U S A. **103** (2006) 6783-6789
- Mattioli, G., Repetto, P., Carlini, C., Torre, M., Pini Prato, A., Mazzola, C., Leggio, S., Montobbio, G., Gandullia, P., Barabino, A., Cagnazzo, A., Sacco, O. and Jasonni, V. Laparoscopic vs open approach for the treatment of gastroesophageal reflux in children. Surg Endosc. **16** (2002) 750-752
- Mencke, T., Echternach, M., Kleinschmidt, S., Lux, P., Barth, V., Plinkert, P. K. and Fuchs-Buder, T. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. Anesthesiology. **98** (2003) 1049-1056
- Momeni, M., Crucitti, M. and De Kock, M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. Drugs. **66** (2006) 2321-2337
- Muhe, E. [Laparoscopic cholecystectomy--late results]. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd. (1991) 416-423
- Mullett, C. E., Viale, J. P., Sagnard, P. E., Mielle, C. C., Ruynat, L. G., Counioux, H. C., Motin, J. P., Boulez, J. P., Dargent, D. M. and Annat, G. J. Pulmonary CO<sub>2</sub> elimination during surgical procedures using intra- or extraperitoneal CO<sub>2</sub> insufflation. Anesth Analg. **76** (1993) 622-626
- Raffa, G. D., Raimondo, D., Sorino, C., Cugusi, S., Cenci, G., Cacchione, S., Gatti, M. and Ciapponi, L. Verrocchio, a Drosophila OB fold-containing protein, is a component of the terminin telomere-capping complex. Genes Dev. **24** 1596-1601
- Raghavendra, T. Neuromuscular blocking drugs: discovery and development. J R Soc Med. **95** (2002) 363-367

- Rauh, R., Hemmerling, T. M., Rist, M. and Jacobi, K. E. Influence of pneumoperitoneum and patient positioning on respiratory system compliance. J Clin Anesth. **13** (2001) 361-365
- Sandhu, T., Yamada, S., Ariyakachon, V., Chakrabandhu, T., Chongruksut, W. and Ko-iam, W. Low-pressure pneumoperitoneum versus standard pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy, a prospective randomized clinical trial. Surg Endosc. **23** (2009) 1044-1047
- Schoh, R. J., Fero, L. J., Shapiro, H., Aslor, J. P., Kaelin, O. J., Rollins, D. R. and Petty, T. L. Performance of a new screening spirometer at a community health fair. Respir Care. **47** (2002) 1150-1157
- Semm, K. [Technical surgical steps of endoscopic appendectomy]. Langenbecks Arch Chir. **376** (1991) 121-126
- Society, O. s. o. t. A. T. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. **152** (1995) 1107-1136
- Soper, N. J., Stockmann, P. T., Dunnegan, D. L. and Ashley, S. W. Laparoscopic cholecystectomy. The new 'gold standard'? Arch Surg. **127** (1992) 917-921; discussion 921-913
- Uemura, N., Nomura, M., Inoue, S., Endo, J., Kishi, S., Saito, K., Ito, S. and Nakaya, Y. Changes in hemodynamics and autonomic nervous activity in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: differences between the pneumoperitoneum and abdominal wall-lifting method. Endoscopy. **34** (2002) 643-650
- Wiesel, S. and Grillas, R. Patient-controlled analgesia after laparoscopic and open cholecystectomy. Can J Anaesth. **42** (1995) 37-40
- Wirth, G. J., Hauser, J., Caviezel, A., Schwartz, J., Fleury, N., Tran, S. N. and Iselin, C. E. [Robot-assisted surgery in urology]. Urologe A. **47** (2008) 960-963

## **8. Danksagung**

Am Ende dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Eberhard Kochs bedanken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, diese wissenschaftliche Arbeit an der Klinik für Anaesthesiologie durchzuführen.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Manfred Blobner, Doktorvater und Leiter dieser klinischen Studie, für seine Unterstützung und Betreuung bedanken.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. Christiane Frick für die Betreuung und Korrektur der Doktorarbeit.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. Christoph Unterbuchner, Herrn Dr. Stefan Schaller, Frau Charlotte Lingg und den in der akuten Schmerztherapie eingesetzten Kolleginnen und Kollegen für ihr Engagement in der Durchführung der Studie danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich auf meinem Lebensweg und beruflichen Werdegang immer unterstützt haben.

