

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. Wendt)

der Medizinischen Fakultät

der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Die Adaptive Patientenkontrollierte Analgesie -
ein Beitrag zur individualisierten postoperativen
Schmerztherapie**

Klinischer Vergleich der Adaptiven Patientenkontrollierten Analgesie (APCA)

mit einem konventionellen System zur Patientenkontrollierten Analgesie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Medizinischen Fakultät

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2001

vorgelegt von

Torsten Müller

geboren am 22. August 1967

in Templin

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

1.Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. M. Knoch

2.Gutachter: Prof. Dr. med. M. Wendt

3.Gutachter: Prof. Dr. med. H. Wulf

Raum: Besprechungsraum der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Tag der Disputation: 12.03.2002

Inhalt:

	<i>Seite</i>	
1	Einleitung	2
1.1	Möglichkeiten der postoperativen Schmerztherapie	5
1.1.1	Regionalanalgesie	6
1.1.2	Systemische Analgesie	8
1.2	Die Patientenkontrollierte Analgesie	10
1.2.1	Entwicklung der PCA	10
1.2.2	PCA-Pumpen	11
1.2.3	Grenzen der PCA	13
2	Die Adaptive Patientenkontrollierte Analgesie (APCA)	15
2.1	Der Algorithmus der APCA-Steuerung	15
2.1.1	Theoretische Grundlagen	15
2.1.2	Berechnung der MEAC	20
2.1.3	Analgetikaauswahl	21
2.2	Technische Realisierung	22
2.2.1	Technischer Aufbau der Steuerung	23
2.2.2	Bedienung der Steuerung	24
2.3	Die Pilotstudie	25
3	Die Vergleichsstudie	29
3.1	Patienten und Methodik	29
3.1.1	Ziel der Untersuchung	29
3.1.2	Patienten	29
3.1.3	Methodik	31
3.1.4	Dokumentation	32
3.1.5	Auswertung und Statistik	33
3.2	Ergebnisse	35
3.2.1	Demografische Daten	35
3.2.2	Schmerzscore	37
3.2.3	Analgetikaverbrauch	40
3.2.4	Bolusanalyse	42
3.2.5	Nebenwirkungen und Komplikationen	46
3.2.6	Retrospektive Patientenbefragung	48
4	Diskussion	50
5	Zusammenfassung	58
6	Literaturverzeichnis	61

**„Das ist eigentlich der Sinn der Berufswahl zum Arzt,
dass man sich dem Schmerz zuwendet“**

Viktor v. Weizsäcker [69]

1 Einleitung

Schmerz ist eines der Hauptsymptome, weshalb Patienten sich zum Arzt begeben.

Ihn zu behandeln ist selbstverständlich eine der Grundaufgaben des Arztes.

Wie steht es nun mit den Schmerzen, die der Arzt durch seine Behandlung den Patienten zufügt - den Operationsschmerzen?

Die Umfragen zur Situation der postoperativen Schmerztherapie in der unter den Anästhesisten von Lehmann et. al. 1987[31], den Chirurgen von Neugebauer et. al. 1998[46] in der Bundesrepublik Deutschland und von Rawal [50] in einer europaweiten Erhebung kommen zu dem Schluss, dass die postoperative Schmerztherapie häufig inadäquat organisiert und durchgeführt wird. Sowohl die Anästhesisten als auch die Chirurgen sind nur unzureichend über die Notwendigkeit und Möglichkeiten der Schmerztherapie informiert.

Frei nach Eugen Roth[52]:

*„Der Kranke traut nur widerwillig,
dem Arzt, der's schmerzlos macht und billig.*

Lass nie den alten Grundsatz rosten:

Es muss

a) wehtun

b) was kosten.“

Neben der ethisch-moralischen Verpflichtung gibt es auch medizinische, ökonomische und forensische Gründe für eine adäquate perioperative Schmerztherapie:

Medizinische Aspekte

Akuter Schmerz beeinträchtigt die Funktion aller Organsysteme. Als Beispiel für die Störungen seien genannt:

Respiratorische Störungen

Der Patient ist in seinen Bemühungen einzuatmen und abzuhusten durch die dauernde Anspannung der Bauch-, Thorax- und Zwerchfellmuskulatur infolge der Triggerung der spinalen Reflexbögen (Schmerzreize) stark eingeschränkt. Es kommt zur Schonatmung, die zu Atelektasen und Hypoxämie führen kann. Das Risiko einer Pneumonie ist erhöht [3, 56].

Kardiovaskuläre Störungen:

Der Sympathikotonus wird durch die Schmerzen deutlich erhöht. Dadurch erhöhen sich die Herzfrequenz, der Blutdruck, die Herzleistung (cardiac output) und damit der myokardiale Sauerstoffverbrauch - für Patienten mit kardialen Vorerkrankungen unter Umständen mit lebensbedrohlichen Folgen (akute Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt usw. [8,40,56,64]).

Außerdem bewirkt der erhöhte Sympathikotonus einen Vasospasmus im peripheren Gefäßgebiet. Der Blutfluss vermindert sich - lokale Gewebsazidose mit Wundheilungsstörungen, erhöhte Neigung zu Venenthrombosen und deren Komplikationen (z.B. Lungenembolien) sind die Folge [17].

Neuroendokrine Störungen

Schmerz bedeutet Stress.

Stress bedingt eine vermehrte Ausschüttung von katabolen und eine Verminderung der anabolen Hormone[65,56]. Bereits vorhandene kardiovaskuläre Störungen können verstärkt werden.

Psychische Störungen

Schmerzen und deren inadäquate Behandlung können zu Angst, Schlaflosigkeit und einem Zweifel am OP-Ergebnis führen. Das begünstigt die Aufrechterhaltung der Stressreaktion mit den oben beschriebenen Folgen[5,17].

Störungen des Verdauungstraktes

Wie alle anderen Systeme ist auch die Funktion des gastrointestinalen Traktes gestört. Es kommt zu einer Verzögerung der Passage und die postoperative Darmatonie wird begünstigt [68].

Ökonomische Aspekte

Betrachtet man nur die direkten Kosten, so ist die Einführung neuerer Methoden zur postoperativen Schmerztherapie aus ökonomischer Sicht mit erheblichen Kosten für neue Geräte(z. B. PCA-Pumpen) und Verbrauchsmaterialien verbunden [8].

Auch die erhoffte Einsparung von Personalkosten durch die Einführung der PCA-Therapie kann nicht immer erreicht werden. Die Selbstapplikation der Medikamente durch den Patienten entlastet zwar das Personal; es wird aber für andere Aufgaben benötigt (Schmerzmessung und Betreuung der Patienten und Systeme).

Ökonomisch sinnvoll wird die Schmerztherapie nur, wenn die indirekten Kosten mit berücksichtigt werden:

- a) Prävention von Komplikationen und deren Behandlung
- b) Verkürzung des Aufenthaltes auf der Intensivstation
- c) Verkürzung des allgemeinen Krankenhausaufenthaltes
- d) Prävention von chronischen Schmerzsyndromen.

So kann sich eine verbesserte Organisation der perioperativen Schmerztherapie direkt kostengünstiger für die Klinik und auch gesamtwirtschaftlich auswirken [17,49, 56].

Hinzu könnte es bald kommen, dass die Patienten die Kliniken bevorzugen, die einen effektiven Schmerzdienst anbieten und realisieren. Durch die verbesserte (oder im Gegenteil verringerte) Patientenrekrutierung kann sich die Schmerztherapie positiv auswirken.

Forensische Aspekte

Es besteht eine klare rechtliche Verpflichtung des Arztes für eine ausreichende intra- und postoperative Schmerztherapie.

Deshalb besteht die Organisationspflicht des Krankenhausträgers, die personellen und materiellen Voraussetzungen für eine optimale Schmerztherapie zu schaffen.

Eine schuldhaft inadäquate Schmerztherapie stellt einen Behandlungsfehler dar (Körperverletzung durch Unterlassung), wenn sich die Unterlassung lebensverkürzend auswirkt, könnte sogar wegen eines Tötungsdelikt ermittelt werden [66].

Es besteht also aus vielen Gründen die absolute Notwendigkeit, den Missstand in der postoperativen Schmerztherapie zu beseitigen.

Die moderne Medizin hat genügend Möglichkeiten, Operationsschmerzen ausreichend zu lindern.

1.1 Möglichkeiten der postoperativen Schmerztherapie

Die Therapie operationsbedingter Schmerzen beginnt schon präoperativ mit dem Aufklärungsgespräch. Der Chirurg oder der Anästhesist, noch besser beide, sollen im Aufklärungsgespräch auf die zu erwartenden Schmerzen eingehen und dem Patienten die Möglichkeiten der Behandlung aufzeigen. So kann sich der Patient besser auf die Situation einstellen und steht speziellen Therapien, wie Kathetertechniken und der Patientenkontrollierten Analgesie, aufgeschlossener gegenüber. Insbesondere die PCA erfordert eine Einweisung des Patienten in die Handhabung des Gerätes, um den Erfolg postoperativ zu gewährleisten.

Die nächste Etappe der perioperativen Schmerztherapie ist die unmittelbare operative Phase. Patienten mit starken präoperativen Schmerzen müssen schon präoperativ und mit der Prämedikation analgetisch behandelt werden. Der endgültige Beweis für den Nutzen des prophylaktischen Einsatzes von Analgetika im Sinne einer präemptiven Analgesie ist in der klinischen Praxis noch nicht erbracht worden.

Aber intraoperativ können schon die Voraussetzungen für eine optimale Schmerztherapie geschaffen werden.

Der Operateur kann durch

- die schonende Lagerung des Patienten,
- die Wahl des Operationsverfahrens (endoskopische Operationen sind in der Regel schmerzärmer als offene Operationen),
- die Wahl des Hautschnittes (so wenig wie möglich Dermatome und die entsprechenden Hautnerven sowie Muskelschichten im Verlauf durchtrennen),
- die Vermeidung und strengere Indikationsstellung von Drainagen und Sonden (jeder „Schlauch“ weniger tut weniger weh),
- Infiltration des Schnittrandes mit Lokalanästhetika,
- Blockaden (z.B. Interkostalblockaden bei Thorakotomien oder Peniswurzelblock bei Phimosenoperationen)[47,75]

dazu beitragen.

Der Anästhesist sollte durch die Wahl des Anästhesieverfahrens (balancierte Anästhesie mit Opioiden und volativen Anästhetika, Regionalanästhesien mit mittellang oder lang wirksamen Lokalanästhetika oder kombinierte Anästhesien – Allgemeinnarkose mit Regionalanästhesieverfahren) dafür Sorge tragen, dass der Patient schmerzarm aus der Narkose aufwacht.

Zusätzlich können Nichtopoidanalgetika (z.B. Metamizol intravenös) [58] schon intraoperativ gegeben werden, da erst nach ca. 45 Minuten mit dem maximalen Wirkungseffekt zu rechnen ist.

Jeder Patient sollte den Op-Saal mit einer klaren Anweisung zur Therapie der Schmerzen im Aufwachraum und auf der Station verlassen.

1.1.1 Regionalanalgesie

Verfahren, die intraoperativ zur Regionalanästhesie benutzt werden, sollten, wenn möglich und notwendig, auch postoperativ fortgeführt werden.

1.1.1.1 Periphere Leitungsblockaden [42]

Periphere Leitungsblockaden werden zur Anästhesie und folgenden Analgesie der Extremitäten eingesetzt. Sinnvoll ist die Analgesie vor allem, wenn die betreffenden Gebiete postoperativ über mehrere Tage physiotherapeutisch beübt werden.

Folgende Verfahren nach Hauptindikationen sind in der klinischen Praxis eingeführt und sowohl als single shot-Technik als auch als Kathetertechnik gebräuchlich:

1. Operationen am Schultergelenk, am lateralen Anteil der Clavicula und am proximalen Humerus:
 - Interskalenusblockade nach Winnie, Modifikation nach Meier (anteriöer Zugang)
 - Posteriorer Zugang (weniger gebräuchlich)
2. Operationen distal des mittleren Anteils des Humerus:
 - Vertikal infraklavikuläre Blockade (VIB)
 - Axilläre Blockade
3. Operationen an der unteren Extremität:
 - Psoas-Compartment-Blockade
 - Femoralisblockade

- Proximale Ischiadicusblockade
- Distale Ischiadicusblockade
- Kombinationen :
 - Psoas-Compartment-Blockade und Ischiadicusblockade
 - Femoralisblockade und Ischiadicusblockade

Postoperativ können die Katheter kontinuierlich oder mit Bolusinjektionen beschickt werden. Verwendet werden vor allem Lokalanästhetika mit langer Wirkdauer in geringerer Konzentration als während der Anästhesie – z.B. Bupivacain 0,25% oder Ropivacain 0,2%.

Vorteile der peripheren Kathetertechnik:

- Effiziente Analgesie, Verlängerung der intraoperativen Blockade;
- Im Vergleich zur systemischen Opioidtherapie:
Keine opioidtypischen Nebenwirkungen und Komplikationen (Atemdepression, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen);
- Im Vergleich zu rückenmarksnahen Verfahren:
Keine Miktionsprobleme, keine Gefahr von epiduralen oder intrathekalen Hämatomen oder Infektionen.

1.1.1.2 Zentrale Leitungsanalgesie

Zu den Verfahren der zentralen Leitungsanästhesie gehören die Spinalanästhesie und die Epiduralanästhesie. Beide Verfahren können in Kathetertechnik durchgeführt werden, wobei die spinale Kathetertechnik zur Zeit noch kein Standardverfahren ist.

Der Epiduralkatheter, präoperativ gelegt, kann schon intraoperativ zur kombinierten Anästhesie genutzt werden. Postoperativ wird die Therapie weitergeführt.

Genutzt werden vor allem Lokalanästhetika mit langer Wirkdauer (Bupivacain und Ropivacain), Opiode (Morphin, Sufentanil, Fentanyl) und Kombinationen. Von den Opioiden ist für die epidurale Schmerztherapie in der Bundesrepublik Deutschland seit August 2000 das Sufentanil zugelassen [9]. Andere Opiode, wie Morphin und Fentanyl werden ebenfalls für die epidurale Applikation genutzt.

Weiterhin ist der Zusatz von Clonidin und Epinephrin in klinischen Studien getestet worden.

In der klinischen Praxis sind diese Substanzen der Einzeltherapie unter strenger Indikationsstellung vorbehalten.

- **Vorteile** des epiduralen Katheters sind eine suffiziente Schmerztherapie bei minimalen systemischen Nebenwirkungen, die reduzierte intraoperative Stressantwort und infolge der Sympatikolyse eine verbesserte Durchblutung des OP-Gebietes (z. B. nach Gefäßoperationen) sowie eine deutlich verringerte Darmatonie[7,72].
- **Nachteil:** die Anlage eines epiduralen Katheters ist ein invasives Verfahren. Daraus resultieren auch die Komplikationen(hauptsächlich epidurale Hämatome und Abszesse), die die Anwendung limitieren. Das gilt besonders bei der perioperativen Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin und Thrombozytenaggregationshemmern.

Eine sorgsame Nutzenanalyse ist notwendig:

Den intravenösen Zugang als Voraussetzung zur suffizienten systemischen Schmerztherapie erhalten alle Patienten.

1.1.2 Systemische Analgesie

Die systemische Analgesie ist die gebräuchlichste Art der postoperativen Schmerztherapie.

Die einfachste, aber leider auch die ineffektivste Methode ist die Applikation von Schmerzmittelboli durch die Schwester nach Anweisung des Arztes („ *bei Schmerzen... mg ... i.v., s.c.*“) Während im Aufwachraum und auf den Intensivstationen intravenöse Gaben üblich sind, ist die parenterale Gabe auf der peripheren Station meist intramuskulär oder subkutan. Die intramuskuläre Gabe ist abzulehnen, da die Resorptionsverhältnisse unklar sind [75] und die Applikation per se schmerzhaft ist.

Systemisch sollte das Prinzip der „balanced analgesia“ genutzt werden - die Kombination von Opioiden und Nichtopioiden, um die synergistischen Effekte durch verschiedene Wirkorte bei geringerem Bedarf der einzelnen Medikamente auszunutzen [17, 27, 60].

Als **Goldstandard** der systemischen Schmerztherapie gilt die

Patientenkontrollierte Analgesie(patient controlled analgesia- PCA).

Die PCA-Therapie wird im folgenden Kapitel ausführlicher behandelt.

Zusammenfassend können für folgende Indikationen einzelne Verfahren der postoperativen Schmerztherapie empfohlen werden [49, 50, 55, 58, 75]:

Eingriff und Risiko	Mögliche Therapieverfahren
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Einfache, schmerzarme Eingriffe („minor surgery“) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Balancierte Analgesie – Nichtopioid als Basisanalgesie plus bei Bedarf Bolusinjektionen von Opioiden (i.v. im Aufwachraum, s.c. auf den Stationen)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Größere Eingriffe an Patienten ohne ernsthafte Begleiterkrankungen (ASA I oder II), keine Nachbeatmung geplant, rascher enteraler Kostaufbau 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Basisanalgesie: Nichtopioid plus PCA mit starken Opioiden für etwa 3 – 5 Tage
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ausgedehnte thorakale oder abdominale Eingriffe, ✓ Patienten mit schweren kardialen und / oder pulmonalen Vorerkrankungen, ✓ Geplante Nachbeatmung , ✓ Längere postoperative enterale Ernährung 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Epiduralkatheter, dessen Lage dem Dermatome des Hautschnittes entsprechen sollte ⇒ Medikamente: Kombination von Lokalanästhetika mit hydrophobem Opioid (z. B. Sufentanil)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Eingriffe an Extremitäten mit nachfolgender intensiver Physiotherapie (z.B. Endoprothetik) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Periphere Leitungskatheter mit lang wirksamen Lokalanästhetika

1.2 Die Patientenkontrollierte Analgesie

1.2.1 Entwicklung der PCA

Die Selbstverabreichung von Schmerzmitteln ist nicht neu.

Schon Ende des 19. Jahrhunderts beschrieb der russische Arzt Klikowitsch [in 41] die patientenkontrollierte Lachgasanalgesie in der Geburtshilfe.

Erste Versuche der intravenösen Applikation wurden in den 60-er Jahren des vergangenen Jahrhunderts unternommen[37]. Bald wurden dann auch elektronische Pumpen eingesetzt, mit deren Hilfe sich die Patienten selbst auf Knopfdruck geringe Menge von Analgetika geben konnten. Der kanadische Anästhesist Keeri-Szanto konstruierte 1970 einen Apparat, der mit einer Sperrzeit (lock out time) zwischen zwei gültigen Anforderungen arbeitete[26]. Bei der Analyse der Anforderungen konnte die enorme Variabilität der Patientenbedürfnisse in der postoperativen Schmerztherapie nachgewiesen werden [26, 57, 58].

So ist es im angloamerikanischen Raum auch dem Engagement von Keeri-Szanto für eine individualisierte Schmerztherapie zu verdanken, dass die Industrie eine größere Zahl geeigneter Pumpen anbot, was zur Verbreitung der PCA beitrug[37, 57, 58].

Im deutschsprachigen Raum blieb die PCA bis in die 80-er Jahre ein Außenseiterverfahren[63]. Hier war es die Kölner Arbeitsgruppe unter Klaus A. Lehmann, die maßgeblich zur Akzeptanz und Verbreitung der PCA beitrug. Es wurden die verschiedenen Medikamente zur PCA untersucht [32, 33, 34]. Die PCA beschränkte sich bald nicht nur auf die postoperative Schmerztherapie, sondern wurde auch in der Therapie chronischer Schmerzen, in der Kinderkeilkunde und bei schmerzhaften Manipulationen (Verbandswechsel, ESWL, Oozytenentnahme zur IVF) wurde mit Erfolg eingesetzt [4, 11, 14, 39].

Heute ist die PCA der Goldstandard in der postoperativen Schmerztherapie, was auch die überaus große Anzahl von Publikationen in den letzten Jahren beweist:

Eine **MEDLINE-Recherche** im Dezember 2000 unter dem **Suchwort:** „*patient controlled analgesia*“ mit den **Limits:** „*alle Publikationen von 1990 – 2000*“ und „*Wort im Titel/Abstrakt*“ ergab **1108 Treffer**.

1.2.2 PCA-Systeme

Die PCA-Systeme in der heutigen Form sind in der Regel Infusionspumpen verschiedener Hersteller, die für den PCA-Modus umgerüstet wurden[15,37].

Generell einstellbar sind folgende Parameter:

- Konzentration des Analgetikums
- Bolusgröße bei Anforderung
- Sperrzeit (lock out time) zwischen zwei positiven Demands
- Maximaldosis pro Zeiteinheit (häufig wahlweise 1,2,4 Stunden)
- Bolusdauer
- Optional: Initialdosis (loading dose)
- Optional: kontinuierliche Rate.

Bei allen Geräten besteht zur Sicherheit die Möglichkeit, die Spritze durch Verschießen vor dem Zugriff durch Unbefugte zu schützen. Bei einigen Modellen (Graseby, IVAC) besteht die Möglichkeit eines Personalbolus (Bolusgabe durch das Personal in der Sperrzeit).

Der Therapieverlauf (Häufigkeit der Bolusanforderungen, applizierte Menge) ist in der Regel auf dem Display ersichtlich und lässt sich ausdrucken bzw. auf dem PC zur weiteren Verarbeitung abspeichern.

Außer den beschriebenen elektronischen Varianten sind in der Praxis auch **mechanische PCA-Pumpen** in Gebrauch (PCA-Systeme der Firmen Baxter und Vygon).

Diese Systeme bestehen aus einer Spritze, an die über ein Kapillarsystem ein Reservoir angeschlossen ist, welches der Patient über einen Knopfdruck abrufen kann. Das Reservoir steht im geleerten Zustand unter Unterdruck, die Kapillare sorgt für die langsame Füllung. Der Bolus wird also über das Reservoirvolumen (0,5 ml) bestimmt, die Sperrzeit über den Kapillarfluss zur Befüllung (5 min).

Vorteile dieser Einwegartikel sind die Kosten und die relativ einfache Bedienung für das Personal.

Nachteile:

- Die Therapie muss von Anfang an feststehen, die Bolusgröße definiert sich über die Analgetikakonzentration, die Sperrzeit ist feststehend, Änderungen der Therapie sind nicht möglich, es sei denn, man verwirft

das System und schließt ein neues mit einer anderen Analgetikakonzentration an.

- Wenn das Vakuum im Reservoir undicht ist, muss das System auch verworfen werden.
- Es gibt keine Möglichkeiten der Bolusanalyse(positive/negative Bolusanforderungen) im Verlauf der Therapie(man kann nur auf der Skalierung der Spritze die applizierte Menge ablesen).
- Kosten: bei häufiger Anwendung der PCA-Therapie relativieren sich die Kosten, da eine gewöhnliche 50 ml Spritze billiger als das Einweg-PCA-System ist.

Diese Systeme sollten also nur als Ausnahme eingesetzt werden, wenn PCA-Behandlung an sich die Ausnahme ist oder alle elektronischen Pumpen in Betrieb sind.

PCA bedeutet aber nicht zwangsläufig, dass es eine intravenöse Applikation durch den Patienten sein muss. Wichtig ist, dass der Patient auf sein Verlangen hin sofort ein Schmerzmittel bekommt.

So wird die Idee der PCA auch in modifizierter Form genutzt [76]:

- **PCEA** – PCA-Therapie über den Epiduralkatheter gewinnt zunehmend an Bedeutung, vor allem da Sufentanil zur epiduralen Anwendung in der postoperativen Schmerztherapie zugelassen ist
- **NCA** (nurse controlled analgesia) - eine Schwester ist ständig verfügbar und gibt auf Anforderung einen Schmerzmittelbolus. Sicher eine sehr gute Variante, aber nur schwer realisierbar
- **SCA** (spouse controlled analgesia) - der Ehegatte bzw. ein Elternteil betätigt den Knopf
- **PCA bei Katheter zur peripheren Leitungsblockade**[19,39]
- **Intranasale PCA** [48,62]
- **Orale PCA** [14].

1.2.3 Grenzen der PCA

Die Entwicklung der PCA ist zweifelsfrei ein großer Schritt zur Individualisierung der Schmerztherapie. Gerade sie hat die immensen interindividuellen Unterschiede aufgezeigt.

Jedoch zeigten sich bei der Realisierung der Therapie Probleme:

1. **Die Initialdosis** sollte durch den Arzt per Hand titriert werden[10]; eine Forderung, die in der klinischen Praxis leider häufig nicht erfüllt werden kann. Der die Narkose durchführende Anästhesist wird, nachdem er den Patienten im Aufwachraum übergeben hat, sofort wieder im OP-Saal benötigt, um den nächsten Patienten zu betreuen. Die Initialdosis wird also in der Regel durch das Pflegepersonal im Aufwachraum nach Anweisung des Arztes standardisiert gegeben. Die individuelle Austestung und Berücksichtigung des „Opioidüberhanges“ aus der Narkose und der individuellen Opioidsensibilität, woraus eventuell auch Rückschlüsse für die weitere Therapie gezogen werden können, bleibt unberücksichtigt.
2. **Bolusdosis und Sperrzeit** sind in der Regel durch standardisierte Therapieprotokolle vorgegeben. Eine Korrektur an die individuellen Bedürfnisse des Patienten sollte im Verlauf der Therapie stattfinden. Dort findet sich wieder das ursprüngliche Problem, welches zur Entwicklung der PCA entscheidend beigetragen hat - der Arzt, der die Änderung vornehmen kann, ist häufig verhindert und kann so nur mit Verzögerung auf die Bedürfnisse reagieren.
3. **Schmerzspitzen**, die im Verlauf der Therapie durch verschiedene Manipulationen (pflegerische Maßnahmen, Physiotherapie u.a.) auftreten, werden durch die PCA nur unbefriedigend behandelt. Die PCA mit den Einstellungen von einer fixen Bolusgröße und Sperrzeit und evtl. zusätzlich definierten Stundenmaximaldosis kann diese Spitzen nicht ausreichend beeinflussen, so dass manuelle Zusatzinjektionen notwendig sind.

Diese Überlegungen führten zur Entwicklung einer neuen PCA-Pumpe, die folgende Forderungen erfüllen sollte:

- individuell angepasste Bolusgrößen
- geringe bis fehlende Sperrzeiten, damit der Patient kann jederzeit über das Analgetikum verfügen kann und trotzdem die Sicherheit einer Obergrenze erhalten bleibt.
- schnelle Anpassung an eventuelle Schmerzspitzen
- Berücksichtigung der pharmakokinetischen Eigenschaften des Analgetikums
- Keine Verwendung einer kontinuierlichen Rate

Die Realisierung dieser neuen PCA-Pumpe wird im folgenden Kapitel beschrieben.

2 Die Adaptive Patientenkontrollierte Analgesie

Das System der Adaptiven Patientenkontrollierten Analgesie wurde von J. Meuser entwickelt und in der verwendeten Steuerung umgesetzt [44]. Die Ausführungen über den Algorithmus und technischen Aufbau stützen sich mit freundlicher Genehmigung des Autors auf diese Studien.

2.1 Der Algorithmus der APCA-Steuerung

2.1.1 Theoretische Grundlagen

Grundlage der Betrachtungen ist die Annahme eines „therapeutischen Fensters“ der Plasmakonzentration des Analgetikums. Dieser therapeutische Konzentrationsbereich wird nach unten durch die *minimale therapeutische Konzentration* (MEAC– *minimal effective analgesic concentration*) respektive der *maximal nichtanalgetischen Konzentration* (MCP- *maximal concentration still associated with pain*) und nach oben durch die entsprechende *maximale therapeutische* oder *minimal toxische Konzentration* (MTC) begrenzt. (Abb. 1)

Klinisch entspricht die MEAC der Plasmakonzentration, bei deren Unterschreitung die Schmerzen einsetzen und die MTC der Plasmakonzentration, bei deren Überschreitung toxische Nebenwirkungen zu erwarten sind(starke Müdigkeit, Atemdepression) .

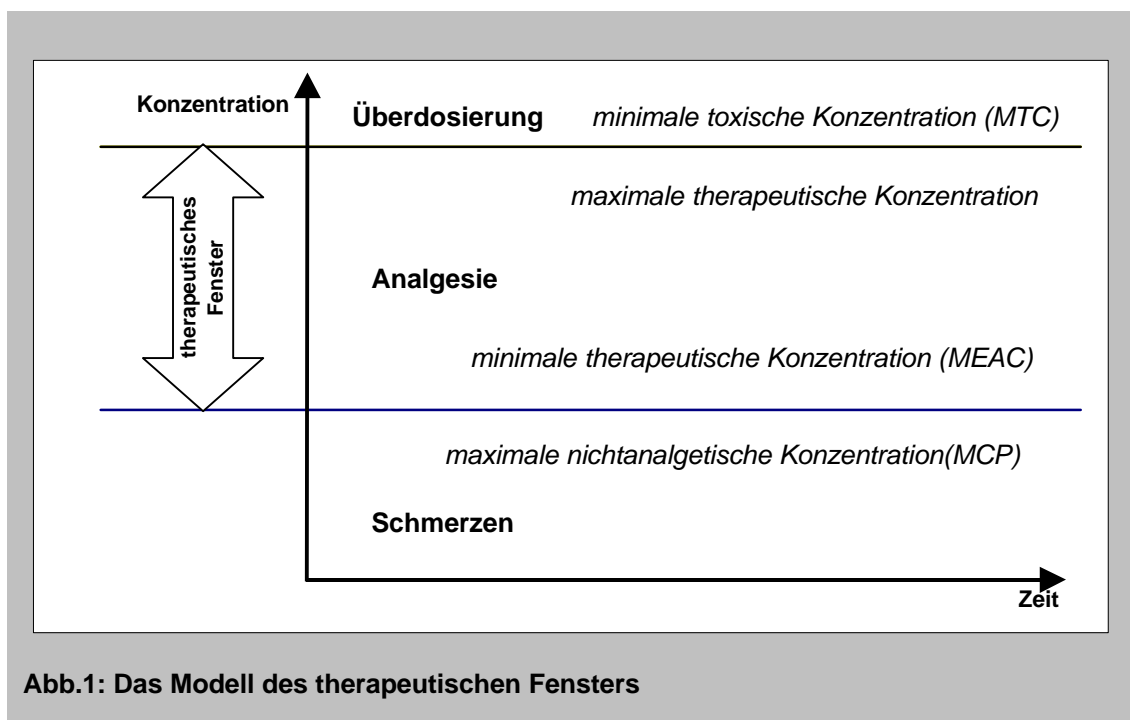


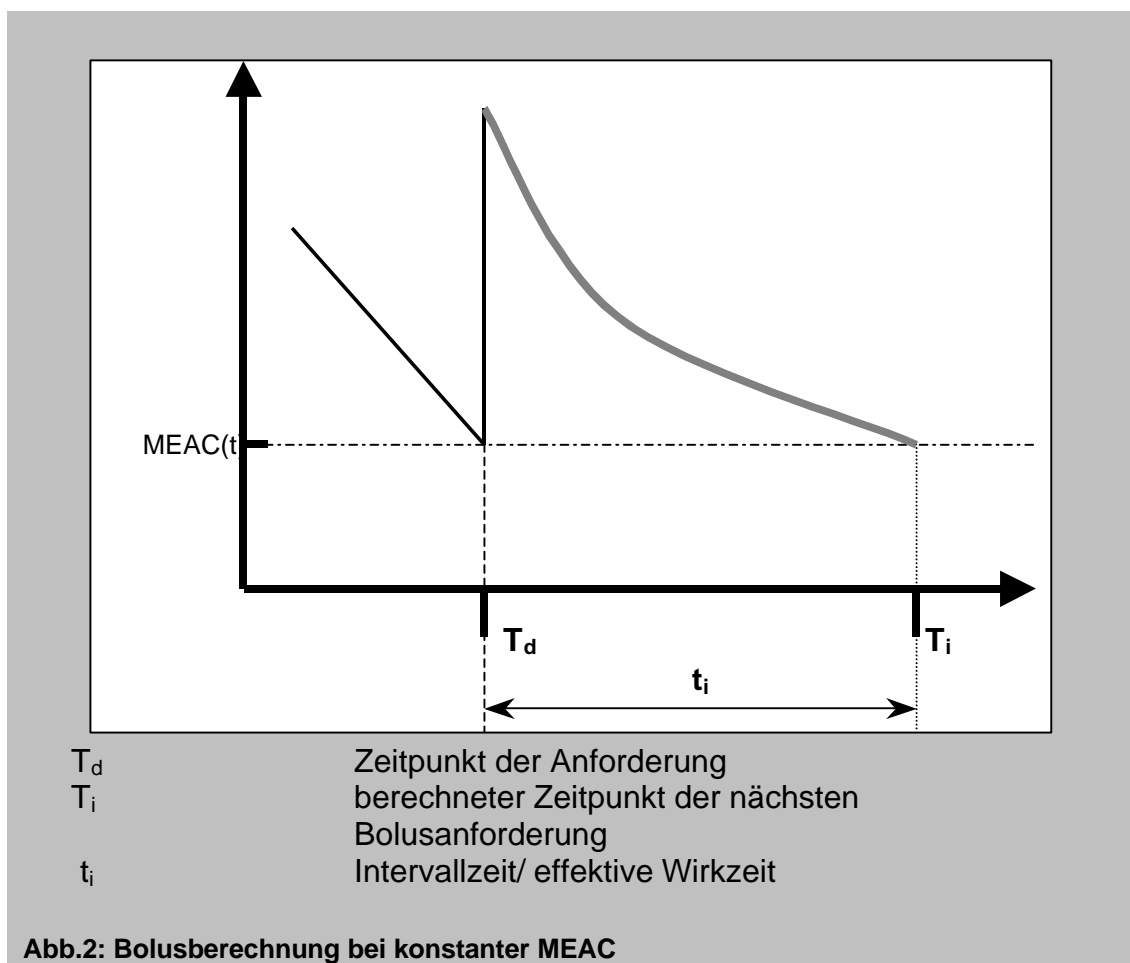
Abb.1: Das Modell des therapeutischen Fensters

Eine suffiziente Analgesie ist also mit einer Analgetikakonzentration über der MEAC zu erreichen. Um das Risiko toxischer Nebenwirkungen zu verringern, sollte die Plasmakonzentration nur wenig über die MEAC steigen.

Eine weitere Voraussetzung ist die Annahme, dass der Patient den Anforderungsknopf betätigt, wenn die Schmerzen eintreten und somit die Plasmakonzentration die MEAC unterschreitet.

Der zu applizierende Bolus erhöht die Plasmakonzentration, so dass der Patient eine bestimmte Intervallzeit schmerzfrei ist. Das schmerzfreie Intervall ist von den Verteilungs- und Eliminationsprozessen des Analgetikums und von der MEAC abhängig. Die pharmakokinetische Änderung des Plasmaspiegels ist durch mathematische Modelle berechenbar.

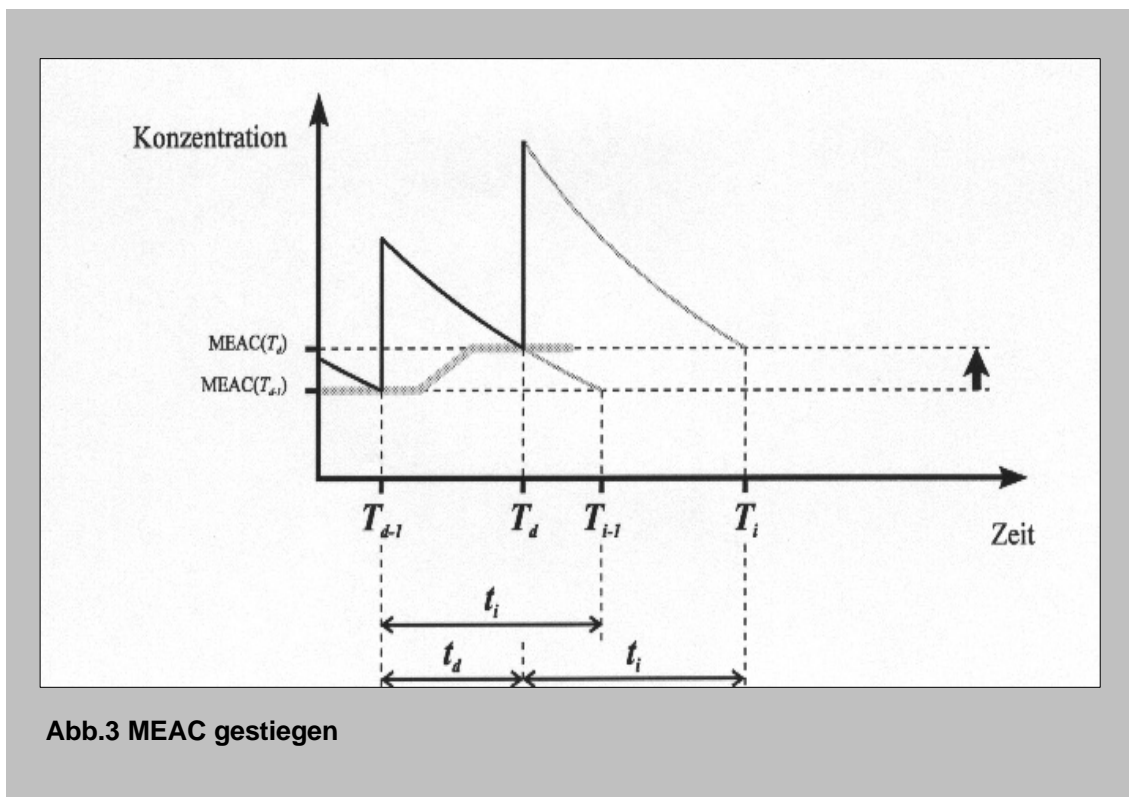
Unter der vereinfachten Voraussetzung, dass die MEAC für eine gewisse Zeit stationär bleibt, ist also auch die Intervallzeit (die effektive Wirkzeit des Bolus) relativ genau errechenbar (Abb.2).



In der Realität ist die MEAC eine dynamische Größe, die sich im Verlauf der Therapie ständig ändert.

So ist bei einer Schmerzsitze mit einer Erhöhung der MEAC zu rechnen. Der applizierte Bolus reicht nicht aus, um den Patienten über die angestrebte Intervallzeit schmerzfrei zu halten. Der auf die erneute Anforderung, die entsprechend früher als angestrebt erfolgt, zu applizierende Bolus muss also größer sein, um die angestrebte Intervallzeit unter den Bedingungen der erhöhten MEAC zu erreichen(Abb. 3).

Analog ist es auch bei einer Verringerung der MEAC. Die tatsächliche Intervallzeit ist länger, als die vorgegebene. Der Bolus war also zu groß- die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Nebenwirkungen infolge einer relativen Überdosierung steigt, da sich die Plasmakonzentration der maximalen therapeutischen Konzentration nähert. Der nächste Bolus muss in seiner Dosierung verringert werden um den veränderten Gegebenheiten Rechnung zu tragen. (Abb.4)



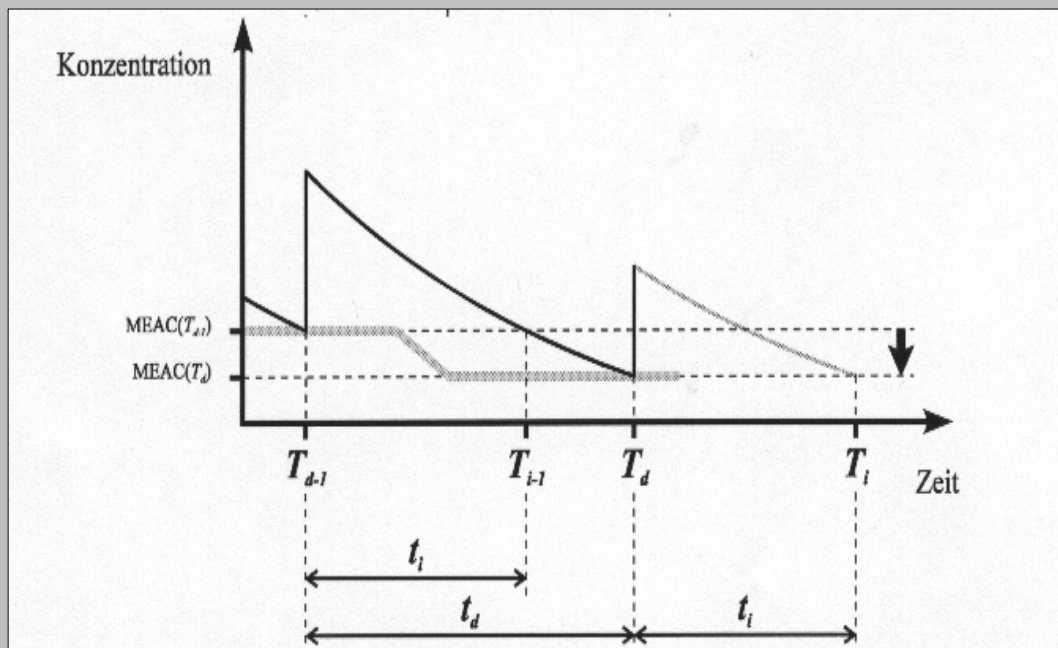


Abb.4 MEAC gesunken

Erläuterungen zu Abb. 3 und 4:

Veränderung der Bolusgrößen durch eine veränderte MEAC und dementsprechend veränderte Intervallzeit.

T_{i-1} - Zeitpunkt der vorherigen Anforderung

T_d - Zeitpunkt der Anforderung (Demand)

T_{i-1} - erwarteter Zeitpunkt der Anforderung

T_i - zu erwartender Zeitpunkt der nächsten auf den zu berechnenden Bolus folgende Anforderung

t_i - vorgegebene Intervallzeit / effektive Wirkzeit

t_d - tatsächliche Intervallzeit

Bei jeder Anforderung werden durch die Steuerung auf der Grundlage eines pharmakokinetischen Zweikompartmentmodells die aktuelle MEAC und der zu applizierende Bolus neu berechnet, um die angestrebte effektive Wirkzeit zu erreichen.

Diese ständige Änderung der Bolusgröße an den tatsächlichen Bedarf des Patienten gab dem Verfahren seinen Namen:

Adaptive Patientenkontrollierte Analgesie ***(adaptive patient controlled analgesia – APCA)***

Überdosierungen werden wie folgt verhindert:

1. Jede **Patienten**kontrollierte Analgesie hat eine ihr eigene Sicherheit. Da der Patient **selbst** den Bolus abfordert, muss er dazu wach sein. Erste Anzeichen einer beginnenden Überdosierung ist Schläfrigkeit. Ein Patient der schläft, ist nicht in der Lage sich einen Bolus abzufordern.
2. Die APCA-Steuerung hat eine Sicherung durch die Vorgabe einer zulässigen Obergrenze der Plasmakonzentration - der maximalen therapeutischen Konzentration. Das ist die Konzentration, die sich im steady state bei einer vom Arzt vorgegebenen Dauerförderrate (nachfolgend: *maximale virtuelle Rate*) des Analgetikums einstellen würde. Alle Boli, die diese Grenze überschreiten würden, werden bis zu dieser Grenze verkleinert (Abb.5).

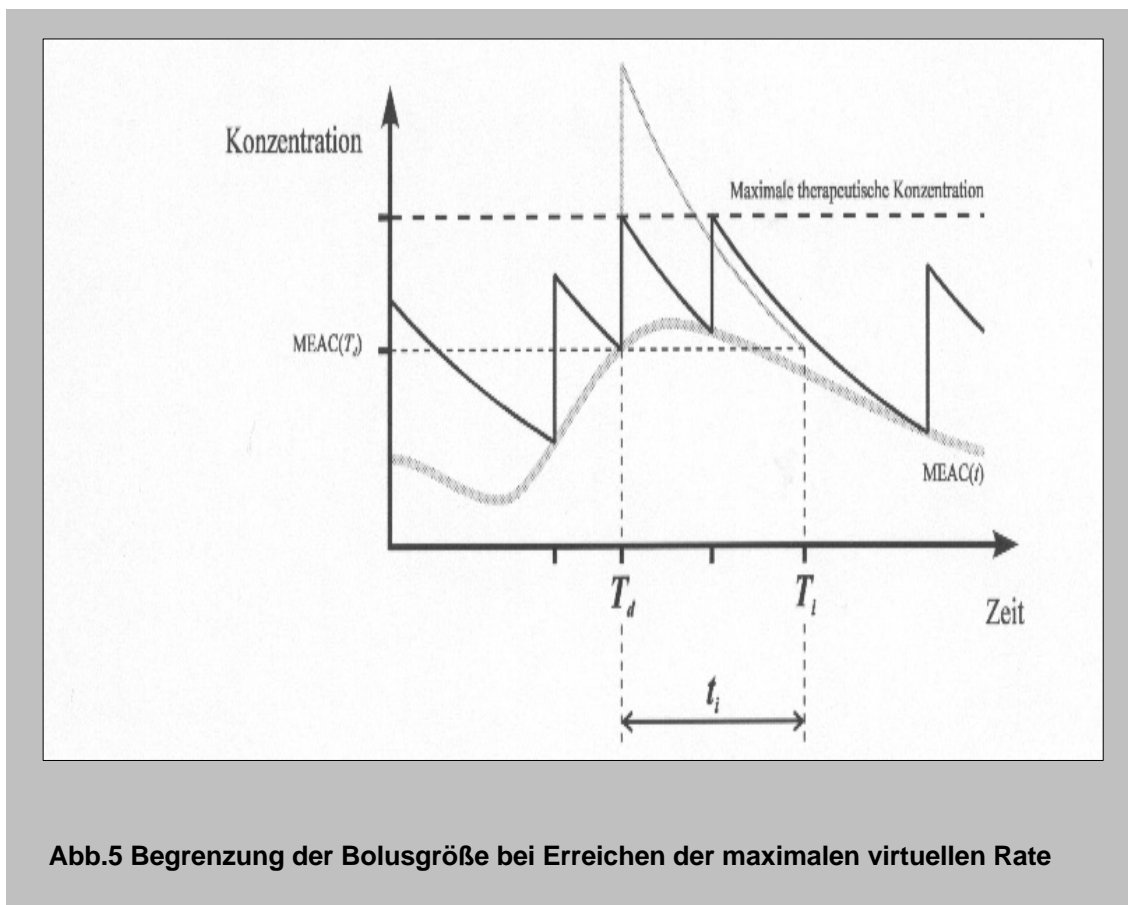


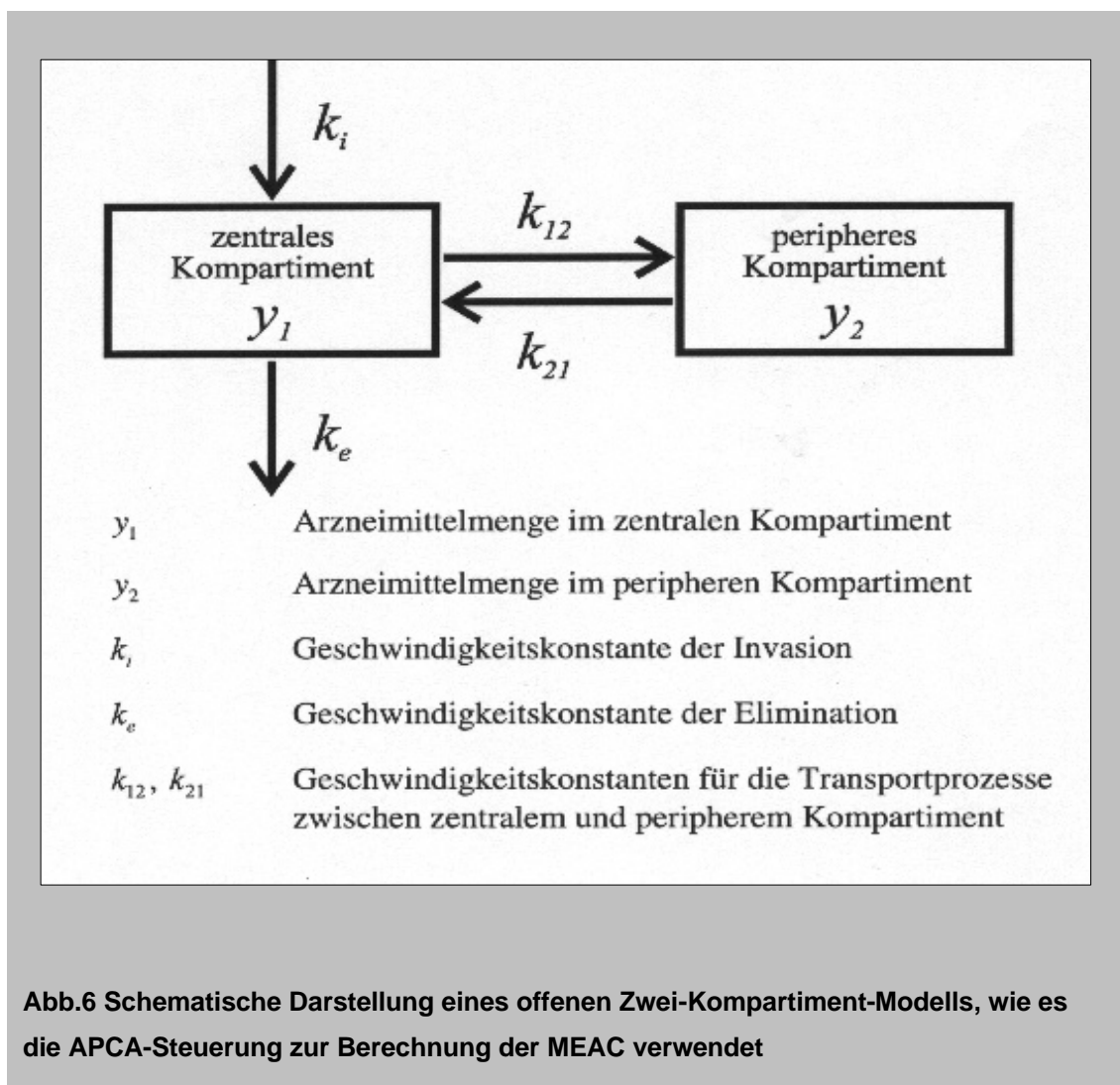
Abb.5 Begrenzung der Bolusgröße bei Erreichen der maximalen virtuellen Rate

Durch die rasche Änderung der Konzentration des Medikaments im zentralen Kompartiment bekommt der Patient auch bei häufigen Anforderungen bei jeder Anforderung einen (in der Größe verringerten) Bolus.

Die bei der herkömmlichen PCA üblichen Beschränkungen zum Schutz vor einer Überdosierung - die Sperrzeit (*lock-out Zeit*) zwischen zwei positiven Bolusanforderungen und die *Mengenbegrenzung in einer bestimmten Zeiteinheit (eine oder vier Stunden)* - können durch die Einführung der maximalen virtuellen Rate und die variablen Bolusgrößen entfallen.

2.1.2 Berechnung der MEAC

Die minimale effektive analgetische Konzentration (MEAC) wird von der Steuerung auf der Grundlage eines offenen Zwei-Kompartiment-Modells, wie in Abb. 6 dargestellt, für das verwendete Analgetikum berechnet.



2.1.3 Analgetikaauswahl

Das ideale Medikament für die Patientenkontrollierte Analgesie sollte folgende Eigenschaften besitzen:

- Hohe analgetische Potenz – Standard in der postoperativen Schmerztherapie sind Opiode, vorzugsweise reine μ -Agonisten
- Schnelle Anschlagzeit – der Patient sollte die Wirkung des Demands unmittelbar erfahren können
- Gute Steuerbarkeit – relativ kurze Wirkungszeit, keine aktiven Metaboliten
- Wenig unerwünschte Wirkungen.

Aus den oben genannten Gründen wurde das Opioid Fentanyl ausgewählt. Fentanyl und seine Derivate (dazu zählen die klinisch gebräuchlichen Opiode Alfentanil, Sufentanil und Remifentanil) sind lipophile μ -Agonisten aus der Gruppe der Anilinopiperidine. Sie zeichnen sich durch eine hohe Potenz, raschen Wirkungseintritt, eine kurze Wirkdauer sowie durch einen besonders hohen therapeutischen Index aus, was sie zu fast idealen, gut steuerbaren intravenösen Analgetikum macht.

In der Anästhesiologie ist das Fentanyl das am meisten verwendete Opioid zur Narkose – in Verbindung mit dem Neuroleptikum Droperidol zur Neuroleptanalgesie oder mit Hypnotika (Barbiturate, Benzodiazepine, Propofol) und geringen Dosen Inhalationsanästhetika zur „balanced anaesthesia“.

Die Pharmakokinetik ist sehr gut untersucht.

Fentanyl wird in der Leber über eine oxidative N-Desalkylierung zum pharmakologisch inaktiven Norfentanyl abgebaut. In geringem Maße erfolgen auch eine Esterhydrolyse zu Despropioylfentanyl und die Bildung des pharmakologisch aktiven Metaboliten p-Hydroxyfentanyl. Dieser wird vermutlich mit der Galle ausgeschieden und spielt somit im systemischen Kreislauf keine Rolle [18,28].

Die Pharmakokinetik von Fentanyl lässt sich mathematisch gut mit Hilfe von Zwei- bzw. Dreikompartimentmodellen[6, 22, 35] beschreiben.

Fentanyl ist auch in der PCA-Therapie außerordentlich gut untersucht und zeigte in Vergleichsstudie die besten analgetischen Resultate und eine sehr hohe Akzeptanz bei den Patienten[37].

2.2 Technische Realisierung

Für die APCA-Therapie wird eine Zusatzsteuerung an die serielle Schnittstelle (RS-232) einer handelsüblichen Spritzenpumpe des Typs Injectomat® der Fa.Fresenius AG ab Version 6.2 angeschlossen. Die Spritzenpumpe wird auf eine feste Dauerförderrate (40 ml/h) eingestellt und durch die Zusatzsteuerung gesteuert. Im Ruhemodus steht auf dem Display „Infustop“ (s. Abb.7).



2.2.1 Technischer Aufbau der Steuerung

In einem Handgehäuse sind untergebracht:

- ein Kommunikationsrechner, der die seriellen Schnittstellen mit der Infusionspumpe und mit der Tastatur inklusive Patiententaster realisiert
- ein Therapierechner
- ein Supervisorschaltkreis
- eine Echtzeituhr
- die Stromversorgung

Die beiden Rechner der Steuerung arbeiten unabhängig voneinander und kontrollieren sich gegenseitig. Zusätzlich wird die ordnungsgemäße Arbeit der beiden Rechner durch den Supervisorschaltkreis überwacht.

2.2.1.1 Der Kommunikationsrechner

Der Kommunikationsrechner ist über den gesamten Therapiezeitraum in Betrieb, kontrolliert die ordnungsgemäße Arbeit der angeschlossenen Infusionspumpe und gibt das Steuersignal an diese.

Über den Kommunikationsrechner sind die Änderung der Therapieeinstellungen und der Uhrzeit sowie der Therapiedatentransfer möglich.

2.2.1.2 Der Therapierechner

Der Therapierechner befindet sich während der Therapie im stand-by-Modus und wird zeitweise zugeschaltet. Er wird durch den Kommunikationsrechner bei einer Anforderung zugeschaltet und berechnet auf der Grundlage des pharmakokinetischen Modells die Bolusgröße, die dann über den Kommunikationsrechner an die Infusionspumpe übermittelt und an den Patienten abgegeben wird.

2.2.1.3 Der Supervisorschaltkreis

Der Supervisorschaltkreis ist für die Überwachung sämtlicher Elemente der Steuerung zuständig. Neben den beiden Rechnern überwacht er auch die Stromversorgung. Er gewährleistet, dass der Zugriff auf den Prozessor nur dann erfolgt, wenn alle Betriebsbedingungen gegeben sind.

2.2.1.4 Stromversorgung

Die Stromversorgung wird über einen eingebauten Akkusatz (5 Ni-Cd Zellen, ca. 6V) realisiert, die einen Betrieb der Zusatzsteuerung über 72 Stunden gewährleistet.

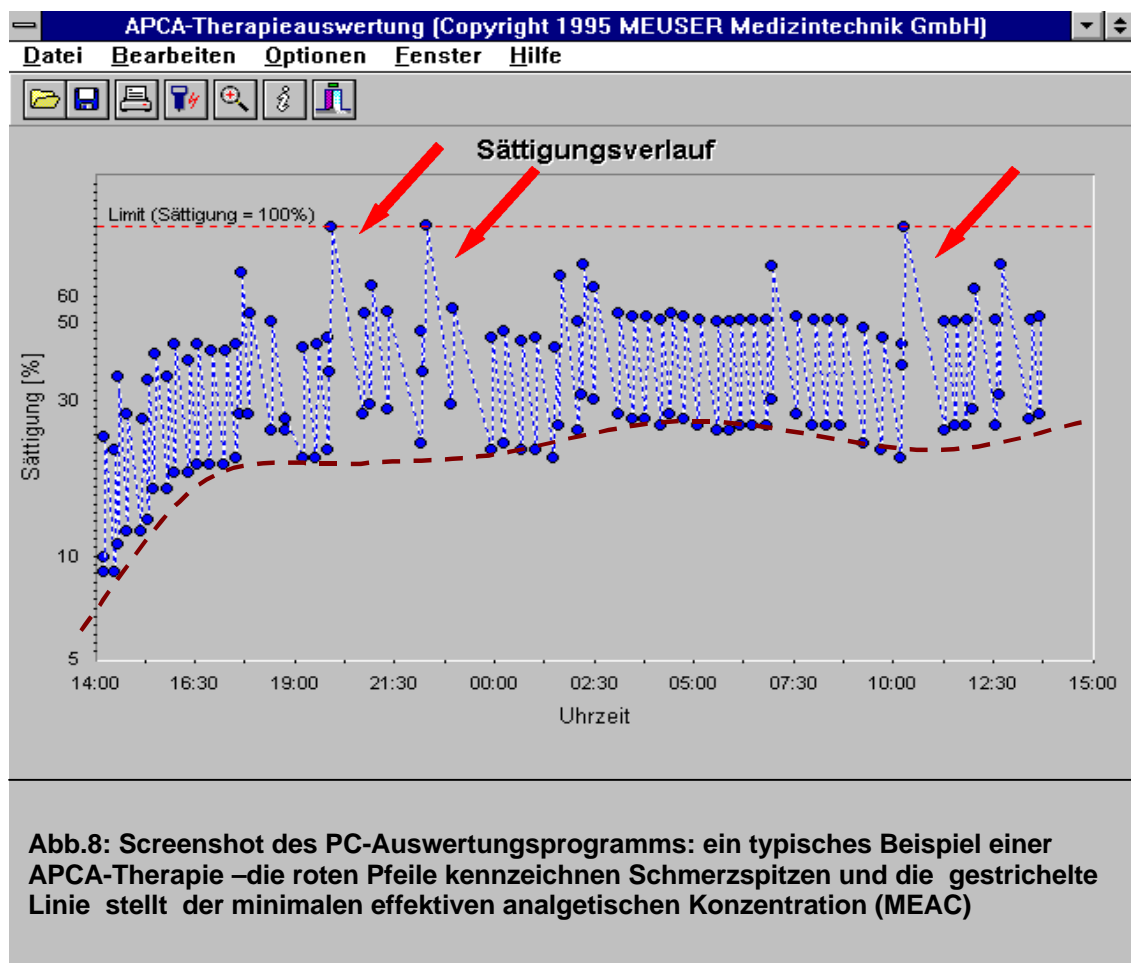
Die zusätzlich vorhandene Lithiumprimärzelle sichert den Datenerhalt in den statischen RAM's und die Funktion der Echtzeituhr im ausgeschalteten Zustand.

2.2.2 Bedienung der Steuerung

Nach dem Einschalten der Steuerung können folgende Einstellungen durch den Arzt vorgenommen werden:

- Konzentration des Medikamentes
- Maximale virtuelle Rate (s. *APCA-Algorithmus*)
- Intervallzeit (s. *APCA-Algorithmus*)
- Anfangssättigung (*geschätzter Narkoseüberhang*)
- Schlafautomatik: Ein/ Aus (Zeit) (*automatische Bolusgabe*).

Außerdem ist ein Abspeichern der Daten auf einen PC mittels einer speziellen Auswertungssoftware unter Windows möglich. Neben der Ereignistabelle (Bolusstart, Bolusstop, Dauer, Unterbrechung u.a.) gibt eine Grafik Auskunft über den Sättigungsverlauf des Analgetikums im zentralen Kompartiment (Beispiel in Abb. 8).



2.3 Die Pilotstudie

2.3.1 Patienten und Methodik

Die Funktionsweise des APCA-Systems wurde nach Zustimmung der Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern im Rahmen einer prospektiven Studie über 24 Stunden postoperativ an 15 Patienten nach elektiven abdominalchirurgischen Eingriffen erprobt.

Es wurden folgende Standardeinstellungen verwendet:

Analgetikum:		Fentanyl
Konzentration:	(µg/ml)	30
Maximale virtuelle Rate:	(µg/h)	200
Effektive Wirkzeit (angestrebte Intervallzeit):	(min)	20
Automatischer Bolus nach („Schlafbolus“):	(min)	60
Bolusgröße:		Variabel
Lock out Zeit:	(min)	keine

Alle Patienten wurden präoperativ über die APCA-Pumpe informiert und in deren Handhabung eingewiesen.

Während des 24-stündigen Beobachtungsintervalls wurden der Schmerzscore mittels einer visuellen Analogskala (VAS 0-10), die Bewusstseinslage, die Atemfrequenz und auftretende Nebenwirkungen erfasst. Alle Patienten waren am Überwachungsmonitor angeschlossen, so dass das EKG, die pulsoximetrische Sauerstoffsättigung und der Blutdruck (nichtinvasiv) gleichzeitig mitbeobachtet werden konnten.

In einer Abschlussbefragung wurden noch einmal der retrospektive Schmerzscore, die Zufriedenheit mit der Therapie und aufgetretene Nebenwirkungen erfragt.

2.3.2 Ergebnisse

Die demografischen Daten sind in Tabelle 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 1:			
Demografische Daten			
N=15		<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>
Alter	(Jahre)	57,7	± 12,73
Gewicht	(kg)	75,6	± 16,43
Größe	(cm)	169,1	± 12,05
Geschlecht		5 Frauen / 10 Männer	

Tabelle 2:			
Diagnosen und Operationen			
<i>Diagnosen</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Operationen</i>	<i>Anzahl</i>
	<i>(n)</i>		<i>(n)</i>
Kolonkarzinom	10	Hemikolektomie	6
		Hemikolektomie und Cholecystektomie	2
		Stomarückverlagerung	1
		Transversosigmoidostomie	1
		Magenkarzinom	3
Subtotale Gastrektomie	1		
Laparatomia explorativa	1		
Morbus Crohn			
(Konglomerattumor)	1	Tumorresektion	1
Oesophagusgleithernie	1	Fundoplikatio	1

Der **Schmerzscore** betrug zum Anfang der Therapie $5,65 \pm 1,94$ auf der VAS (0-10). Im Verlauf der Therapie sank er auf $1,91 \pm 1,48$ nach zwölf und auf $1,39 \pm 1,33$ nach vierundzwanzig Stunden Therapiedauer.

Der **Fentanylverbrauch** zeigte mit einem minimalen Verbrauch von $23,57 \mu\text{g/h}$ und einem maximalen Verbrauch von $160,10 \mu\text{g/h}$ die erwartete interindividuelle Varianz, wie sie auch schon von anderen PCA-Studien beschreiben wurde.

Neu war jedoch die Varianz der Bolusgrößen bei den einzelnen Patienten. Der kleinste Bolus betrug $5 \mu\text{g}$, der größte $85 \mu\text{g}$. Dies ist Ausdruck der intraindividuellen Variabilität.

Die wichtigsten Ergebnisse der Pilotstudie zur APCA-Steuerung sind in Tabelle 3 dargestellt:

Tabelle 3:			
Studienergebnisse (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD))			
		<i>MW</i>	<i>SD</i>
Behandlungszeit	(h)	25,3	$\pm 2,60$
Anforderungen	(n)	95,3	$\pm 51,90$
Bolusgröße	(μg)	21,36	$\pm 15,04$
Fentanylverbrauch	Total (μg)	1994,0	$\pm 1071,47$
	($\mu\text{g/h}$)	81,2	$\pm 46,91$
Zeit zwischen zwei Anforderungen	(min)	21,6	$\pm 15,03$

Nebenwirkungen: Das APCA-System erwies sich als sicher. Es traten keine klinisch relevanten Atemdepressionen auf. Ebenfalls waren keine Fälle von behandlungsbedürftiger Übelkeit oder Erbrechen zu verzeichnen. An Als Nebenwirkung wurde lediglich von 8 Patienten mäßige und von 2 Patienten starke Müdigkeit angegeben. Ein Patient klagte über Miktionsstörungen. Alle 15 Patienten waren mit der Schmerztherapie ausgesprochen zufrieden und würden sich bei einem vergleichbaren Eingriff erneut für die APCA-Behandlung entscheiden.

2.3.3 Zusammenfassung:

Das APCA-System erwies sich als ein sicheres und effektives Mittel zur Therapie postoperativer Schmerzen. Das zeigte sich in der exzellenten Schmerzreduktion nach relativ großen Eingriffen.

Der Algorithmus der Bolusberechnung erwies sich bei diesen Patienten als richtig. Der Mittelwert der Intervallzeiten lag bei 21,6 min, und somit in der angestrebten Intervallzeit von 20 min.

Eine maximale virtuelle Förderrate von 200 µg/h Fentanyl erwies sich als ausreichend sicher, um Überdosierungen zu vermeiden. Die praktisch fehlenden Nebenwirkungen bestätigten dies eindrucksvoll.

Die Varianzen im inter- und intraindividuellen Fentanylverbrauch unterstreichen nur noch einmal die Notwendigkeit einer individuell abgestimmten Schmerztherapie.

*Die Ergebnisse der Studie wurden auf dem
Deutschen Anästhesiekongress 1996 in Nürnberg
als Poster vorgestellt [43] und
mit dem 3.Preis
der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie
und Intensivmedizin (DGAI) ausgezeichnet.*

Die Resultate der Pilotstudie und die Anerkennung durch die DGAI bekräftigten uns in dem Entschluss, die Arbeit an der APCA-Pumpe fortzusetzen.

3 Die Vergleichsstudie

3.1 Patienten und Methodik

3.1.1 Ziel der Untersuchung

Die Adaptive Patientenkontrollierte Analgesie soll in einer klinischen Studie mit einer herkömmlichen Patientenkontrollierten Analgesie hinsichtlich der Therapie postoperativer Schmerzen verglichen werden.

Die Studie wurde randomisiert und einfach verblindet geplant.

Als Hauptkriterium des Vergleichs wurde der Schmerzscore der Patienten im Verlauf der Beobachtung festgelegt. Weiter wurden der Verbrauch an Analgetika, die Anforderungshäufigkeit und die Patientenzufriedenheit beider Systeme miteinander verglichen.

3.1.2 Patienten

Nach der Zustimmung der Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg/Vorpommern konnten wir 64 Patienten in die Studie einschließen. Die Randomisierung erfolgte durch eine nicht in die Studie involvierte Person. Der untersuchende Arzt erhielt den Randomisierungsplan. Alle Patienten wurden nach der zeitlichen Reihenfolge des Einverständnisses in den Randomisierungsplan aufgenommen.

Eingeschlossen wurden Patienten,

- a) die sich einem elektiven Eingriff unterzogen,
- b) bei denen starke bis sehr starke Schmerzen zu erwarten waren und
- c) die postoperativ auf einer Intensivstation überwacht wurden.

Erfahrungsgemäß sind das Patienten mit transperitonealen Operationen.

Am Vorabend der Operation erfolgte ein Aufklärungsgespräch durch den Untersucher, in dem die Handhabung der PCA-Steuerung, die Schmerzmessung und der Sinn und Charakter der Studie erläutert wurden. Abschließend wurde das schriftliche Einverständnis des Patienten eingeholt.

1. Ausschlusskriterien:

- Alter unter 18 Jahre
- Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzinsuffizienz NYHA III – IV, Hypertonie mit Blutdruckwerten systolisch > 200 mm Hg)
- Schwere pulmonale Erkrankungen (z.B. Lungenemphysem mit Ruhedyspnoe und Hyperkapnie, Schlafapnoe)
- Medikamenten- und Drogenabusus
- Opioiddauertherapie
- Bekannte Opioidunverträglichkeit
- Unfähigkeit die PCA-Pumpe zu bedienen

2. Drop out:

- Perioperative Komplikationen (Änderung der Operation, Nachblutung etc.)
- Nachbeatmung > 8 h
- Schwere Entgleisung der Homöostase (Hypovolämie, Elektrolyt- oder Blutzuckerentgleisung)
- Unwirksame Therapie, einschließlich technischer Fehler der PCA-Pumpen
(Ausfälle, nicht korrekte Bolusapplikationen etc.)
- Abbruch der Therapie aus organisatorischen Gründen früher als 12 Stunden nach Beginn der PCA-Therapie (z. B. Verlegung auf eine Normalstation).

3.1.3 Methodik

Die Studie wurde unter klinischen Bedingungen im Routinebetrieb durchgeführt. Dementsprechend wurden die Patienten etwa 30 Minuten vor der Operation mit 7,5 mg Midazolam per os prämediziert.

Antihypertensiva, Betarezeptorenblocker und Antiasthmatica in der Dauermedikation wurden belassen.

In der Narkosedurchführung gab es keine Einschränkungen. Es wurde eine balancierte Anästhesie mit folgenden Medikamenten durchgeführt:

- Einleitung:
 - Thiopental Na oder Etomidat als Hypnotikum
 - Rocuroniumbromid als Relaxans
 - Sufentanil oder Fentanyl als Opioid
- Aufrechterhaltung der Narkose:
 - Isofluran als volatives Anästhetikum
 - Sauerstoff / Lachgas- Gemisch
 - Nachrelaxation und zusätzliche Repetitionsgaben von Opioiden nach klinischen Aspekten im Ermessen des die Narkose durchführenden Anästhesisten.

Unmittelbar nach der Operation wurden die Patienten extubiert und in den Aufwachraum verlegt.

Dort wurden sie auch an die PCA-Pumpen angeschlossen und ihnen noch einmal die Bedienung erläutert.

Alle Patienten wurden während des gesamten Beobachtungszeitraumes zuerst im Aufwachraum und nachfolgend auf einer Intensivtherapiestation überwacht.

Die Standardüberwachung schloss das EKG-Monitoring, nichtinvasive Blutdruckmessung (für 2 Stunden alle 15 Minuten, danach stündlich) und die pulsoximetrische Sauerstoffsättigung ein.

Der Beobachtungszeitraum der Studie wurde auf maximal 24 Stunden postoperativ festgelegt.

Danach konnte auf Wunsch des Patienten die PCA-Therapie fortgeführt werden oder auf andere Verfahren, die üblicherweise auf den Stationen verwendet werden, zurückgegriffen werden.

Als Escape- Medikation bei drop out wurde den Patienten Piritramid (Dipidolor®) intravenös (Boli 5,0 – 7,5 mg/Bolus) durch das Pflegepersonal verabreicht.

Die verwendeten Standardeinstellungen sind in Tabelle 4 ersichtlich.

Tabelle 4: PCA-Standardeinstellungen		
	<i>PCA-Pumpe</i>	<i>APCA-Pumpe</i>
Opioid	Fentanyl 0,03 mg/ml	Fentanyl 0,03 mg/ml
Loading dose	keine	keine
Kontinuierliche Rate	keine	keine
Bolusdosis	20 µg	variabel
Bolusdauer	1 min	variabel
Lock out Zeit	5 min	keine
Stundenmaximaldosis/ Max. virtuelle Rate	200 µg/h	200 µg/h
Effektive Wirkzeit	entfällt	20 min
Automatischer Bolus	entfällt	nach 60 min

Als konventionelle PCA-Pumpe verwendeten wir die Modelle PACOM ® der Firma Fresenius AG und P 3300 der Firma Graseby Ltd.

3.1.4 Dokumentation

Während des Beobachtungszeitraumes wurden folgende Parameter protokolliert:

1. der aktuelle Schmerzscore in Ruhe und bei Belastung (tiefes Einatmen und hüsteln) auf einer visuellen Analogskala von 0 – 100
2. die Bewusstseinslage auf einer numerischen Ratingskala von 1 – 4 (1-wach, 2- somnolent, 3- schlafend, leicht erweckbar, 4- schlafend, schwer erweckbar)
3. die Atemfrequenz (durch die Schwester ausgezählt)
4. die pulsoximetrische Sauerstoffsättigung

Diese Parameter wurden vom Pflegepersonal in den ersten 6 Stunden stündlich, nach 12 und nach 24 Stunden erhoben. Da der 12-Stundenwert gehäuft zwischen 0:00 Uhr und 4:00 Uhr auftrat, konnte dieser Zeitpunkt um \pm 2 Stunden variieren. Bemerkungen über eventuelle Nebenwirkungen, Komplikationen oder Unverträglichkeiten wurden ebenfalls registriert.

Nach 24 Stunden wurde durch den Untersucher ein Abschlussinterview mit dem Patienten durchgeführt, bei dem dieser zusätzlich die Schmerzen und eventuell aufgetretene Nebenwirkungen im Therapiezeitraum sowie seine Zufriedenheit mit der Therapie einschätzen sollte.

Zusätzlich wurden folgende Daten aus den PCA-Pumpen abgespeichert bzw. ausgedruckt und später manuell ausgewertet:

- Demands pro Stunde (für die PCA- Gesamtanzahl der Anforderungen und Anzahl der positiven Demands, für die APCA nur die Gesamtanzahl der Boli)
- Fentanylverbrauch pro Stunde
- Gesamtverbrauch an Fentanyl.

Nicht routinemäßig erfasst wurde der arterielle Säure-Basen-Haushalt. Diese Option war einer klinischen Überdosierung vorbehalten.

Vor der Bestimmung von Plasmaspiegeln des Analgetikums haben wir Abstand genommen, da im Routinebetrieb des Aufwachraumes bzw. der ITS eine sekundengenaue Abnahme unmittelbar vor einer Anforderung nach den Erfahrungen aus der Pilotstudie nicht realisierbar ist.

3.1.5 Auswertung und Statistik

Ausgewertet wurden folgende Patientendaten:

- die erhobenen demografischen Daten
- die Verlaufsprotokolle
- die in den Pumpen gespeicherten Daten
- die Abschlussbefragung.

Die so gewonnenen Ergebnisse wurden mit den Programmen MS Excel 2000 for Windows (Microsoft Corp.) und den Statistikprogrammen SPSS 8.0 for Windows (SPSS Inc.) und Systat 10.0(SPSS Inc.) ausgewertet.

Der Schmerzscore in Ruhe und unter Belastung als Hauptkriterium des Vergleichs zwischen den beiden Verfahren wurde im zeitlichen Verlauf mit Hilfe der Survival-Analyse nach Kaplan-Meier untersucht. Als Zielkriterium der Therapie wurden anerkannt akzeptable Schmerzscores von 30 in Ruhe und von 50 unter Belastung auf der 100-skaligen Visuellen Analogskala festgelegt.

Außerdem wurden die Schmerzscores, wie alle anderen in der Untersuchung gewonnenen Daten, mit Hilfe der deskriptiven Statistik (Häufigkeitsauszählung, Median, Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler) und explorativen Statistik untersucht. Dabei kamen folgende Tests zur Anwendung:

- Der Kolmogorov-Smirnov-Test zur Überprüfung der Verteilungsform
- Für intervallskalierte, normalverteilte Stichproben:
 - Der t-Test nach Student für 2 unabhängige Stichproben
 - Der t-Test für abhängige Stichproben
- Für ordinalskalierte oder nicht normalverteilte, intervallskalierte Stichproben:
 - Der U-Test nach Mann-Withney für unabhängige Stichproben
 - Der univariate F-Test
 - Der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ festgelegt.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Demografische Daten

63 von 66 Therapien konnten ausgewertet werden.

Es mussten 3 Patienten ausgeschlossen werden; bei 2 Patienten kam es zu Fehlern der APCA-Steuerung (die Kommunikation zwischen Steuereinheit und Spritzenpumpe war unterbrochen, so das trotz Anforderung kein Analgetikum appliziert wurde). Ein Patient war infolge von Störungen des Elektrolyt- und Blutzuckerhaushaltes nicht in der Lage, den PCA-Knopf zu betätigen. Alle drei Patienten erhielten die stationsübliche Schmerzmedikation (intravenöse Dipidolor® - Bolusgaben).

Die demografischen Daten sind in Tabelle 5 zusammengefasst

Tabelle 5:			
Demografische Daten der Vergleichsstudie			
		<i>PCA</i>	<i>APCA</i>
Geschlecht	weiblich	16	15
	männlich	16	16
Alter	(MW±SD)	55,5 ± 13,63	58,26 ± 10,38
Größe(cm)	(MW±SD)	169,88 ± 9,02	166,84 ± 7,6
Gewicht(kg)	(MW±SD)	82,72 ± 16,44	76,29 ± 14,62

Die Patientenkollektive unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Größe und Gewicht($p > 0,1$ im T-Test für unabhängige Stichproben)

Die Verteilung der Therapie auf die verschiedenen Fachdisziplinen ist in Tabelle dargestellt.

Tabelle 6:			
Verteilung nach operativen Disziplinen			
Fachrichtung	<i>PCA</i>	<i>APCA</i>	<i>Gesamt</i>
Allgemeine Chirurgie	20	21	41
Urologie	6	5	11
Gynäkologie	5	5	10
Sonstige	1	0	1
Gesamt	32	31	63

Folgende Operationen wurden durchgeführt:

Allgemeinchirurgie:

- Kolorektale Chirurgie
- Gastrektomien
- Splenektomien

Urologie:

- Radikale Lymphadenektomien
- Radikale Prostatvesikulektomien
- Cystektomie mit Ileumconduit n. Bricker

Gynäkologie:

- Operation nach Wertheim
- Abdominale Hysterektomie

3.2.2 Schmerzscore

Das Hauptkriterium des Vergleichs der beiden PCA-Verfahren war der auf einer visuellen Analogskala von 0 - 100 ermittelte Schmerzscore.

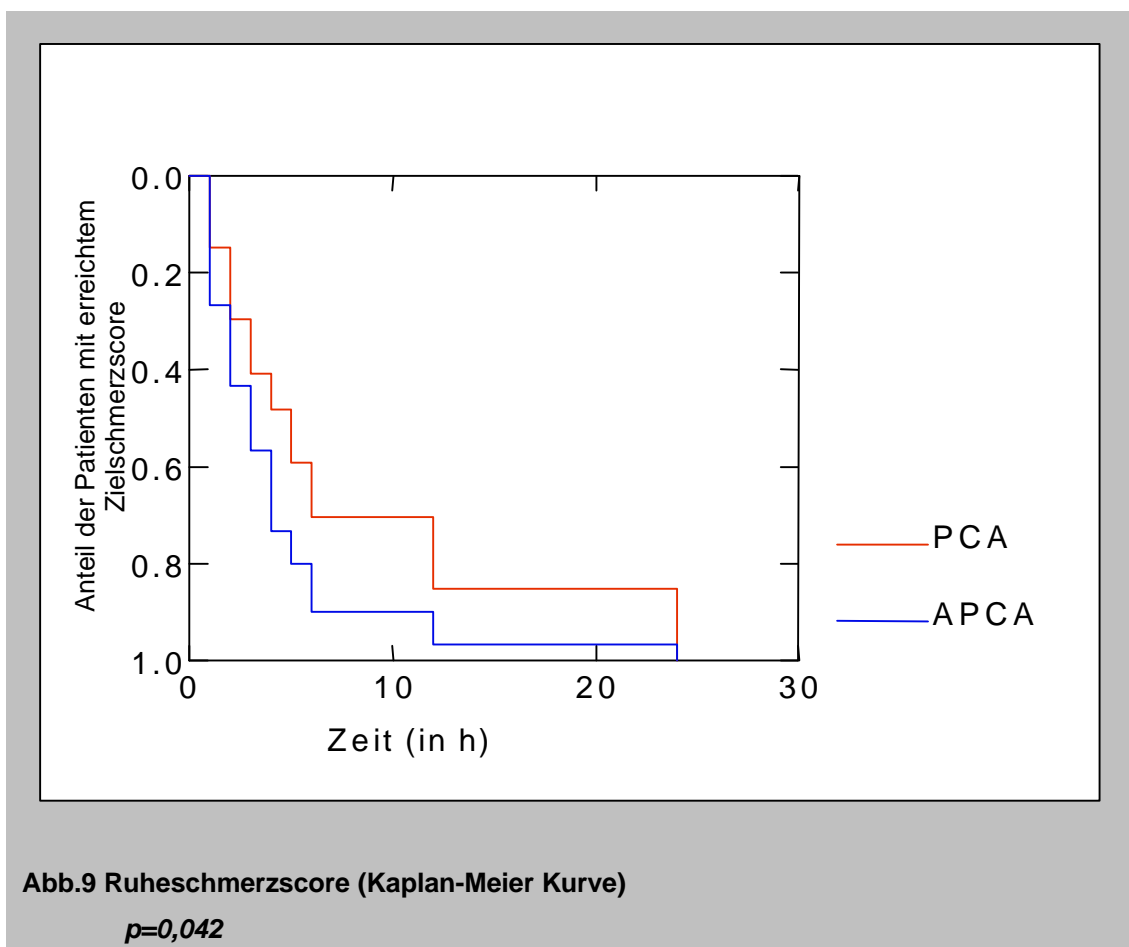
Zuerst wurde der Kaplan-Meier-Test durchgeführt.

*Mittelwert der Zeit bis zum Erreichen des
Zielkriteriums von VAS= 30 in Ruhe und 50 bei
Belastung*

(in Stunden)

	PCA	APCA	p
Ruhschmerzscore	7,6	4,2	0,042
Belastungsschmerzscore	4,2	3,5	0,5

Die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven sind in Abbildung 9 und 10 dargestellt.



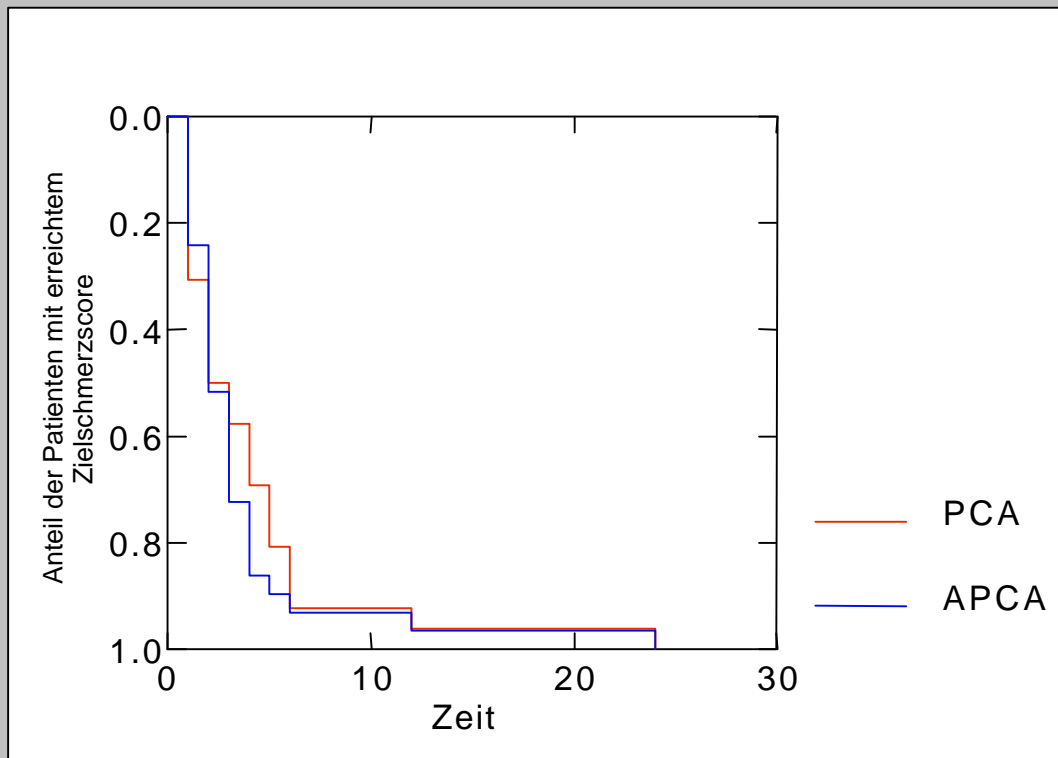


Abb.10 Belastungsschmerzscore (Kaplan-Meier Kurve)

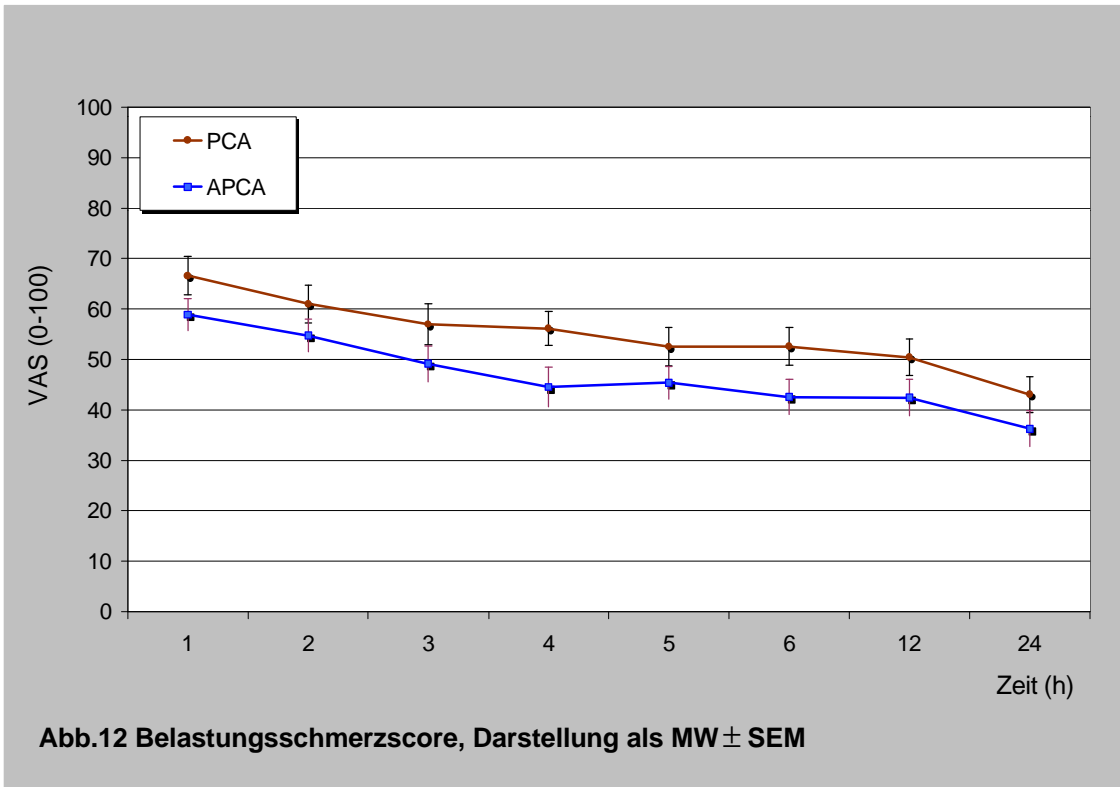
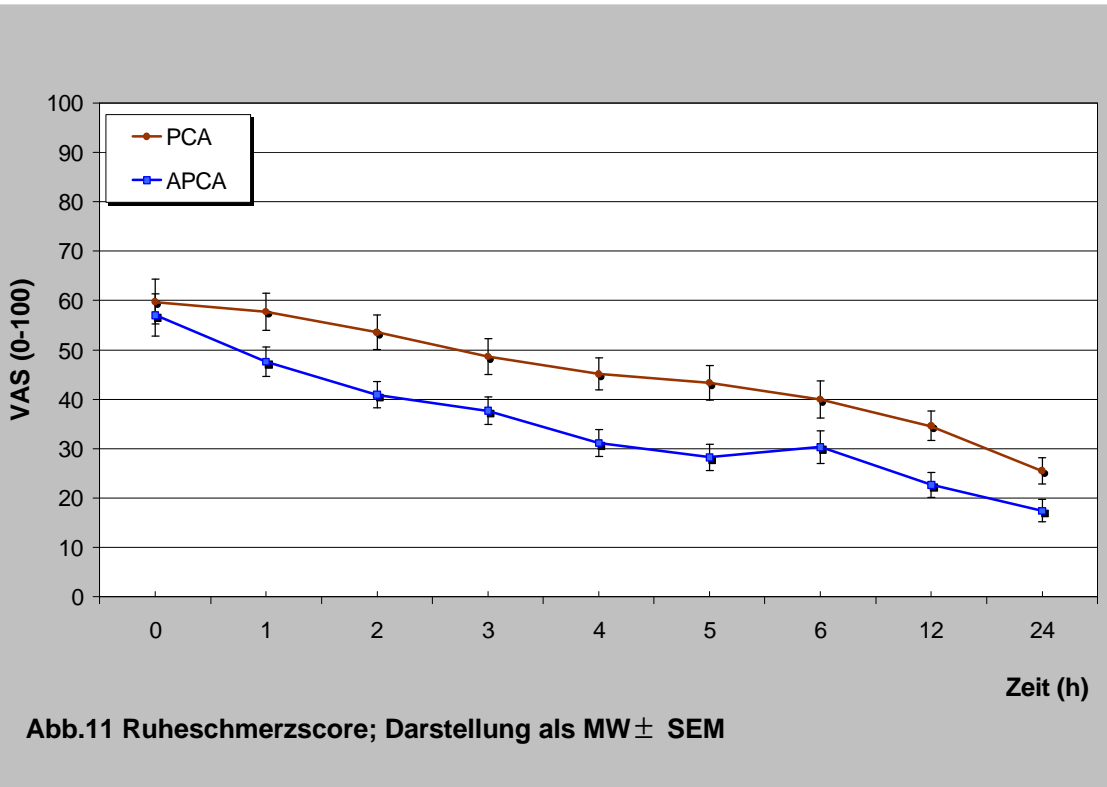
$p=0,5$

Die Patienten der APCA-Gruppe erreichten in Ruhe signifikant früher eine gute Schmerzlinderung. Im Belastungsschmerzscore konnte der Unterschied nicht nachgewiesen werden, aber 6 Patienten in der PCA-Gruppe und nur 2 Patienten in der APCA-Gruppe konnten sich nicht auf einen Belastungsschmerzscore unter 50 therapieren.

Die Ergebnisse des Kaplan-Meier Testes konnten im Verlaufsdiagramm nachvollzogen werden:

Der Ausgangsschmerzscore in beiden Gruppen war vergleichbar - $59,8 \pm 25,6$ PCA vs. $57,1 \pm 24,0$ APCA (Mittelwert \pm Standardabweichung), $p = 0,67$.

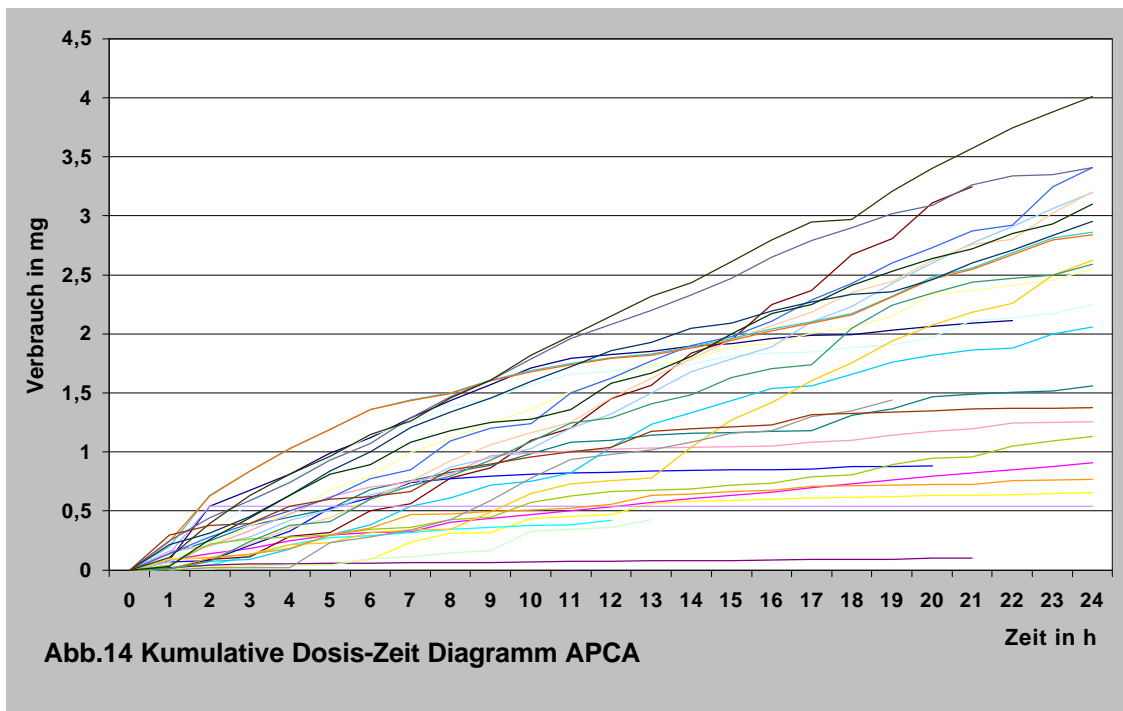
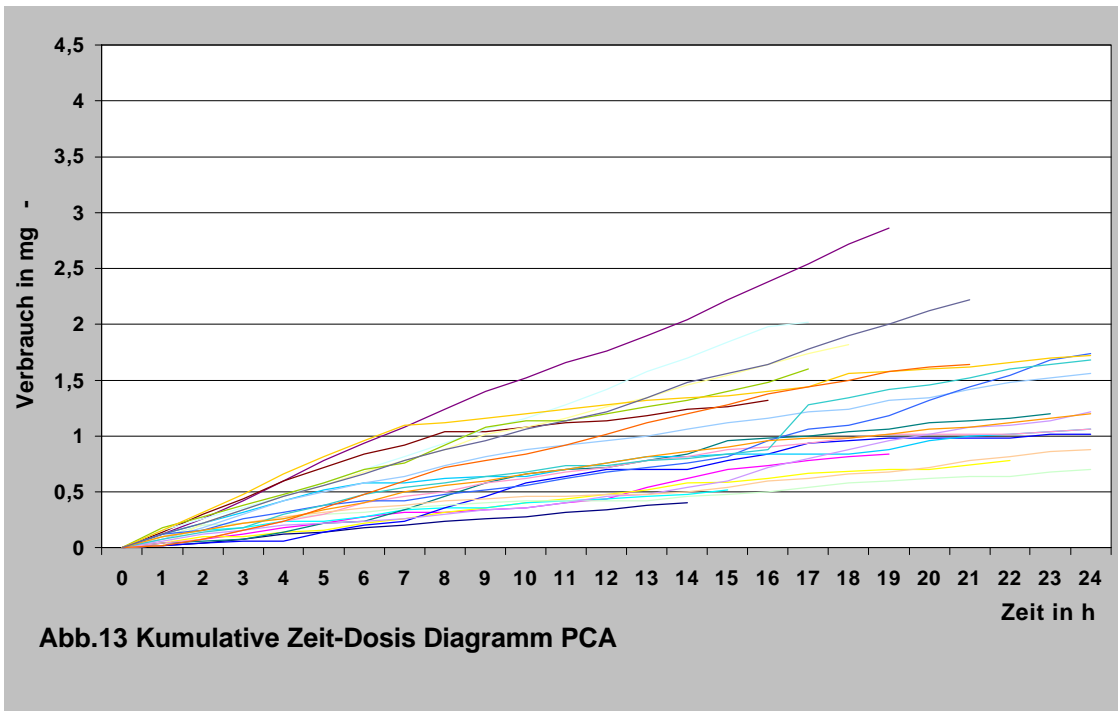
Im Verlauf der Therapie war der Mittelwert des Schmerzscore sowohl in Ruhe als auch bei Belastung in der PCA-Gruppe ständig höher als in der APCA-Gruppe. Signifikante Unterschiede im paarweisen, zeitunabhängigen Vergleich zwischen beiden Gruppen ergaben sich nach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 und 24 Stunden im Ruheschmerzscore und nach 4 Stunden bei Belastung ($p \leq 0,05$ im univariaten F-Test mit Bonferroni Korrektur). Die Verläufe der Schmerzscore sind in Abb. 11 und 12 gezeigt.



3.2.3 Analgetikaverbrauch

Der Verbrauch von Opioiden in der postoperativen Schmerztherapie ist, wie gerade die PCA-Therapie zeigte, äußerst variabel und somit Ausdruck der unterschiedlichen individuellen Bedürfnisse der Patienten bei vergleichbaren Eingriffen.

Diese Studie bestätigt das noch einmal (Abb.13 und 14).

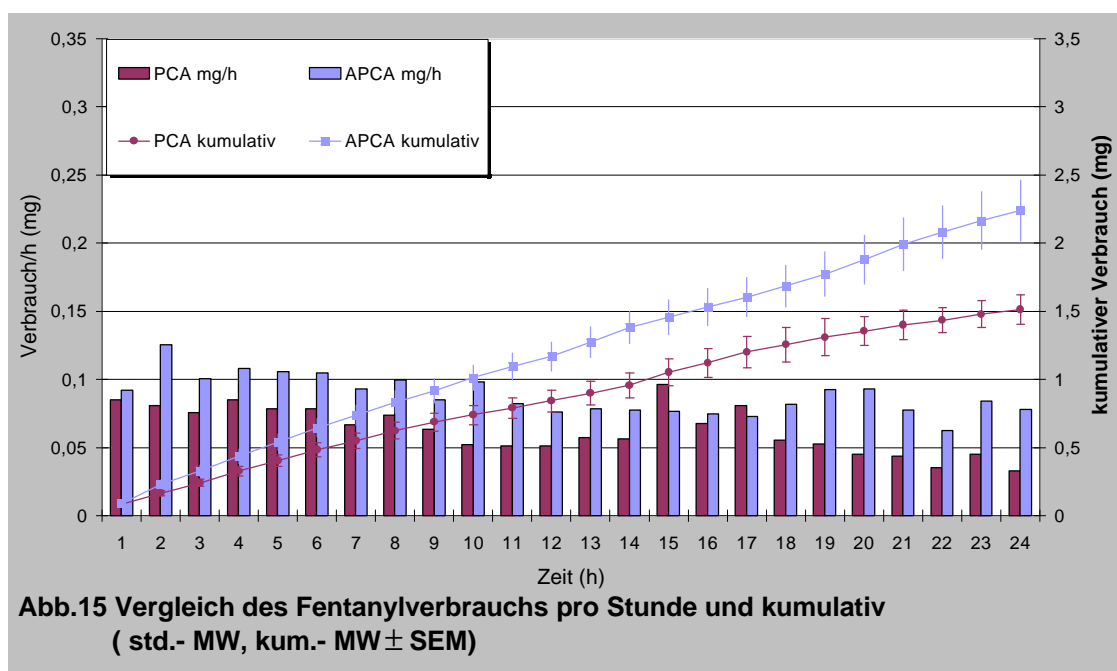


Die Stundenmaximaldosis für Fentanyl ist in beiden Gruppe 200µg/h. Tatsächlich betrug die mittlere Stundendosis $63,03 \pm 47,8 \mu\text{g/h}$ in der PCA-Gruppe und $88,4 \pm 70,6\mu\text{g/h}$ in der APCA-Gruppe. Im Verlauf der Therapie ist in beiden Gruppen nach einer Anfangsdosis von $82,2 \pm 50,9 \mu\text{g}$ (PCA) und $92,4 \pm 83,9\mu\text{g}$ (APCA) ein signifikantes Sinken des Bedarfs mit dem Minimum nach 12 Stunden- $51,1 \pm 35,4 \mu\text{g}$ in der PCA-Gruppe ($p=0,015$ für den Vergleich der 1. und 12.Stunde im Wilcoxon-Test) und $76,2 \pm 73,8\mu\text{g}$ in der APCA-Gruppe ($p= 0,031$ für den Vergleich der 2.und 12.Stunde im Wilcoxon-Test) festzustellen. In der Regel begannen die PCA-Therapien in der Zeit von 12:00 – 15:00 Uhr, so dass das 12.Therapiestunde nachts zwischen 0:00 und 3:00 Uhr lag. In den Morgen- und Vormittagsstunden (15. – 20. Therapiestunde) des ersten postoperativen Tages stieg der Verbrauch in beiden Gruppen wieder an.

Im Vergleich zur PCA-Gruppe hatte die APCA-Gruppe mit Ausnahme der 15.Stunde ständig einen höheren Opioidverbrauch. Statistisch signifikant waren diese Unterschiede in der 10. ($p=0,02$), 20. ($p=0,05$) und 24.Stunde ($p=0,02$) (im U-Test nach Mann-Withney).

Von der 10.Therapiestunde an ist auch der kumulative Fentanylverbrauch in der APCA-Gruppe signifikant höher ($p=0,05$ im U-Test n. Mann-Withney).

Einen grafischen Überblick über den stündlichen Opioidverbrauch (Mittelwerte) und den kumulativen Verbrauch (Mittelwerte mit Standardabweichung) gibt die Abb.15.

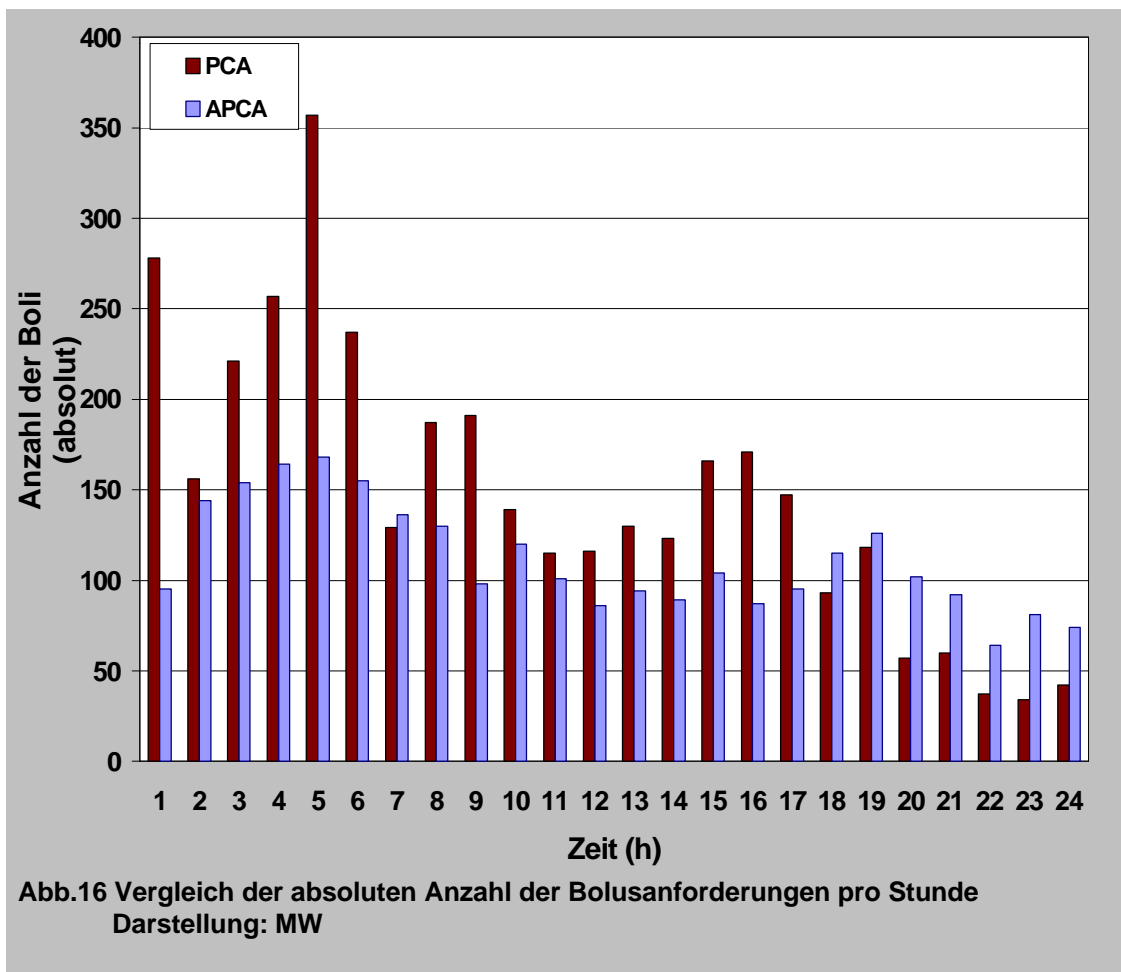


3.2.4 Bolusanalyse

Insgesamt forderten die Patienten in der PCA-Gruppe mehr Boli ab als die in der APCA-Gruppe - 3561 vs. 2674 Boli.

In der Verlaufsanalyse wird ersichtlich, dass besonders in der PCA-Gruppe in den ersten 5 Stunden überdurchschnittlich viele Boli abgefordert wurden (35,65% der Gesamtanforderungen des Beobachtungszeitraumes von 24 Stunden). Danach ist eine deutliche Verringerung der Demands zu beobachten, aber bis zur 17. Stunde forderte die PCA-Gruppe deutlich mehr Boli als die APCA-Gruppe; Statistisch signifikant sind die Unterschiede nach einer ($p=0,007$), zwei ($p=0,05$), sechs ($p=0,03$), fünfzehn ($p=0,04$) und sechzehn Stunden ($p=0,02$).

In der APCA-Gruppe ist ein ähnlicher Anstieg bis zur 5. Stunde zu beobachten, danach ein Abfall in den Nachtstunden und in den Vormittagsstunden wieder ein leichter Anstieg (vgl. Abb.16).



3.2.4.1 PCA-Bolusanalyse

Die Bolusanforderungen der Patienten, die mit der PCA therapiert wurden, wurden nach Gesamtanforderungen und positiven Anforderungen, d.h. die Anforderungen auf die der Patient tatsächlich einen Bolus erhielt, analysiert. Pro Therapie betätigten die Patienten durchschnittlich $187,8 \pm 17,3$ (MW \pm SD) mal den Anforderungsknopf und erhielten bei durchschnittlich $67,2 \pm 29,4$ (MW \pm SD) Anforderungen tatsächlich einen Bolus.

Es wurde der prozentuale Anteil der positiven Bolusanforderungen für alle Patienten ermittelt. Dieser Effektivitätsquotient betrug in der 1. Stunde 62,7%. Er steigerte sich im Verlauf der Therapie auf 93,3% in der 23. Stunde der Therapie. Die Zunahme der Effektivität ist auch mit der Abnahme der Anforderungen an sich begründbar ($12,5 \pm 3,9$ Anforderungen in der 1. Stunde und $2,5 \pm 0,6$ Anforderungen in der 23. Stunde). In der Abbildung 17 sind die Mittelwerte der positiven und der Gesamtanforderungen sowie die Anforderungseffektivität im Verlauf der Therapie grafisch dargestellt.

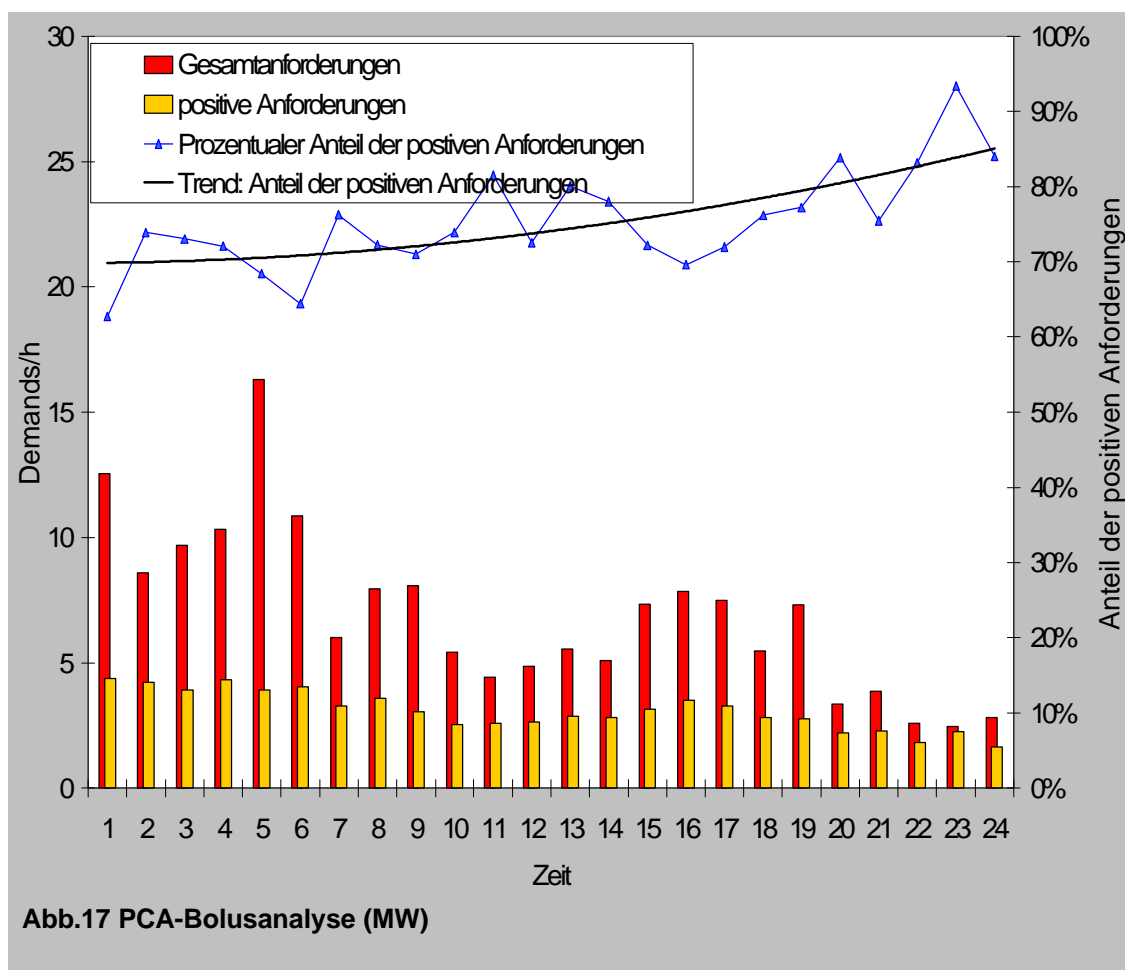


Abb.17 PCA-Bolusanalyse (MW)

3.2.4.2 APCA-Bolusanalyse

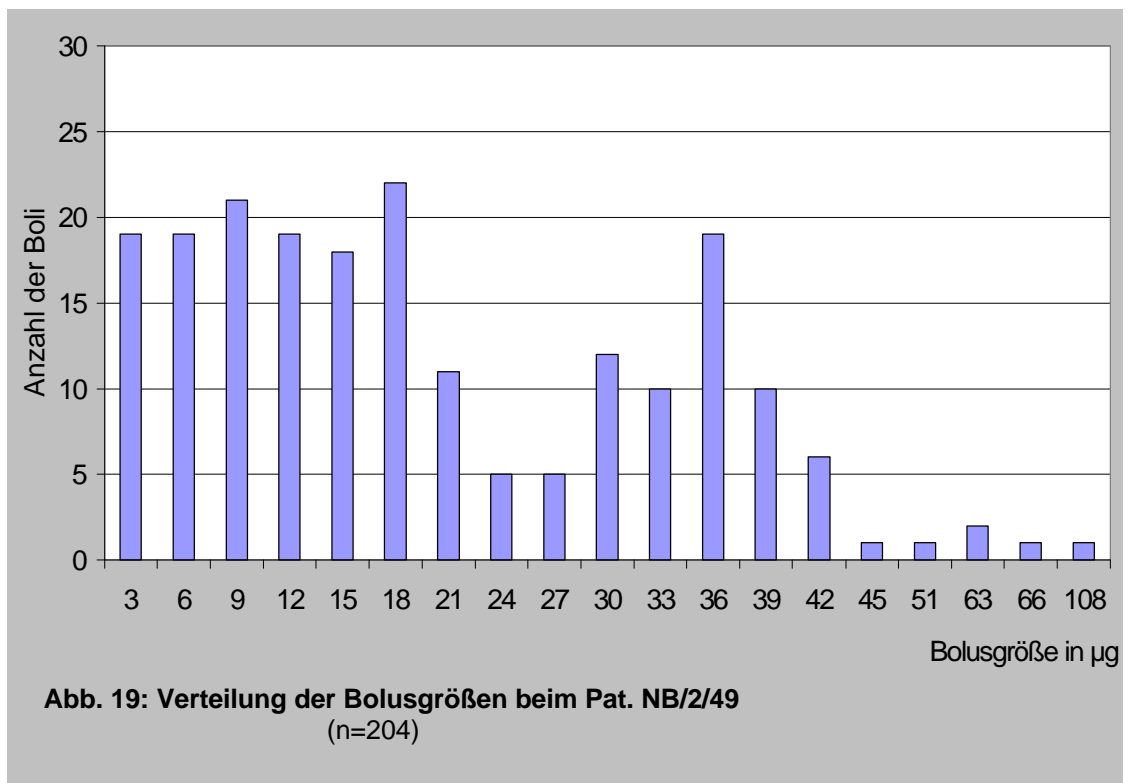
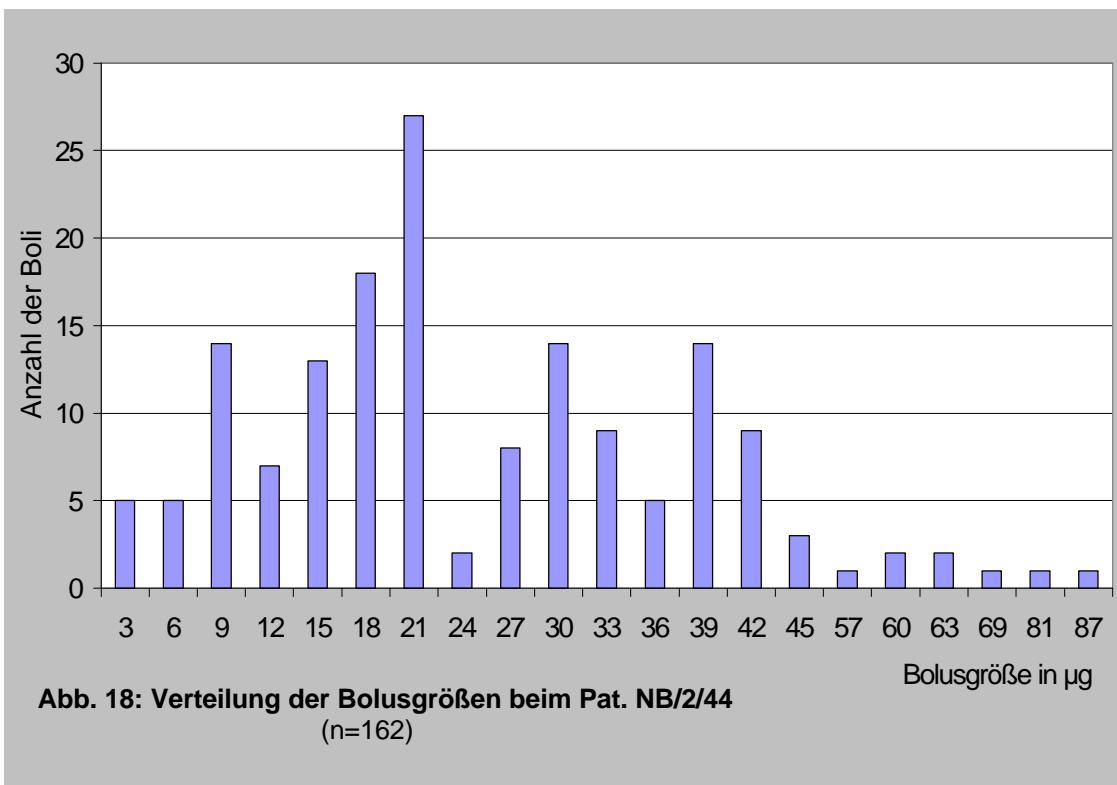
Die APCA-Therapie unterscheidet sich von der herkömmlichen PCA-Therapie dadurch, dass jede Anforderung mit einer Bolusgabe beantwortet wird. Nur die Bolusgröße variiert. In der Studie war der kleinste Bolus 3µg groß und der größte gegebene 108 µg. Die mittlere Bolusgröße lag bei 20,68 µg.

Ein weiterer wichtiger Parameter im APCA-Algorithmus ist die Intervallzeit zwischen zwei Anforderungen (s. angestrebte Intervallzeit in den APCA-Einstellungen). Sie betrug 17,49 Minuten (die angestrebte Intervallzeit war 20 min).

Tab.7 APCA-Therapieergebnisse:

	<i>Einheit</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>
Anzahl der Boli pro Therapie	n	115,19	± 92,98
Bolusgröße	µg	20,68	± 14,39
minimale Bolusgröße	µg	3	
maximale Bolusgröße	µg	108	
Intervallzeit zwischen zwei Anforderungen	min	17,49	± 7,43

Die große intraindividuelle Variabilität in den Bolusgrößen soll exemplarisch bei zwei Patienten demonstriert werden (Abb. 18 und 19).



3.2.5 Nebenwirkungen und Komplikationen

Beide PCA-Systeme erwiesen sich als sicher. Klinisch relevante Überdosierungen traten nicht auf. Die gemessene Atemfrequenz lag im Normbereich(Tab.8).

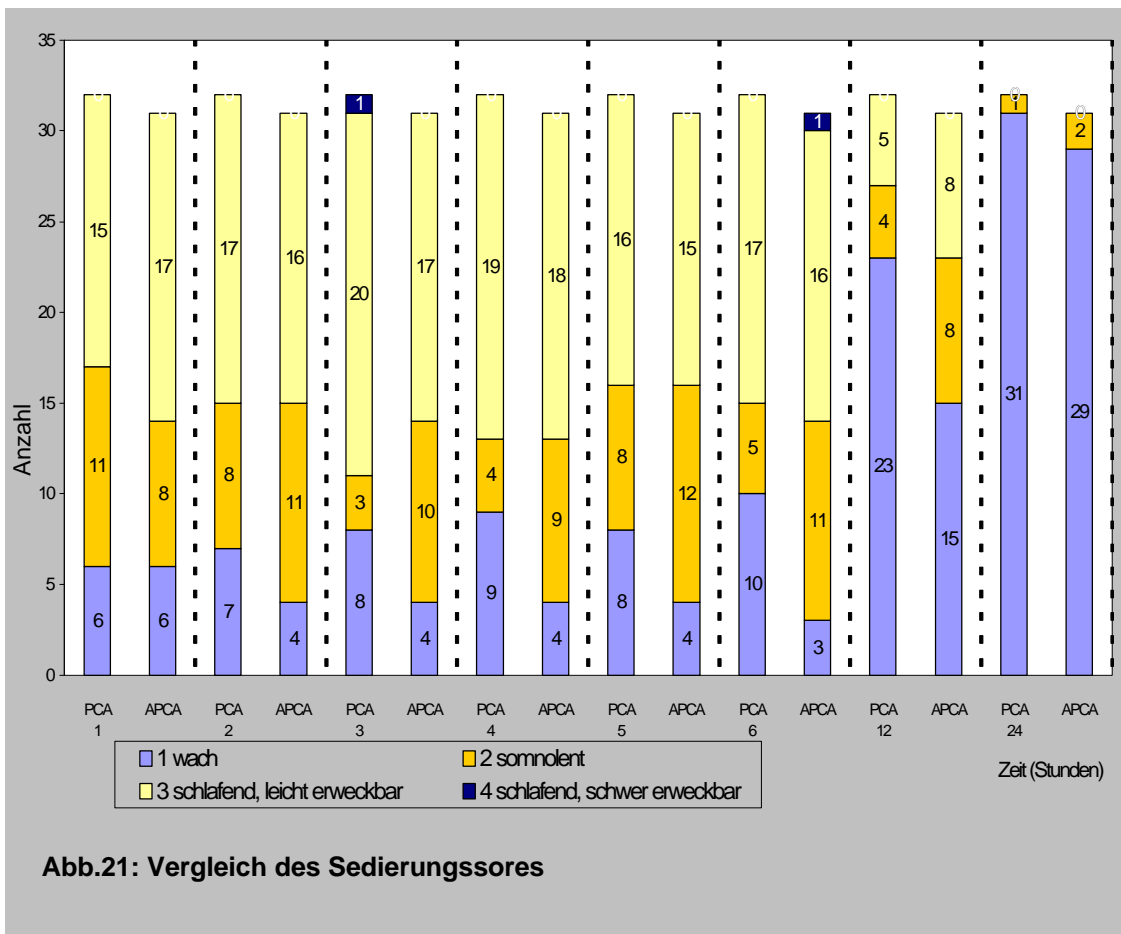
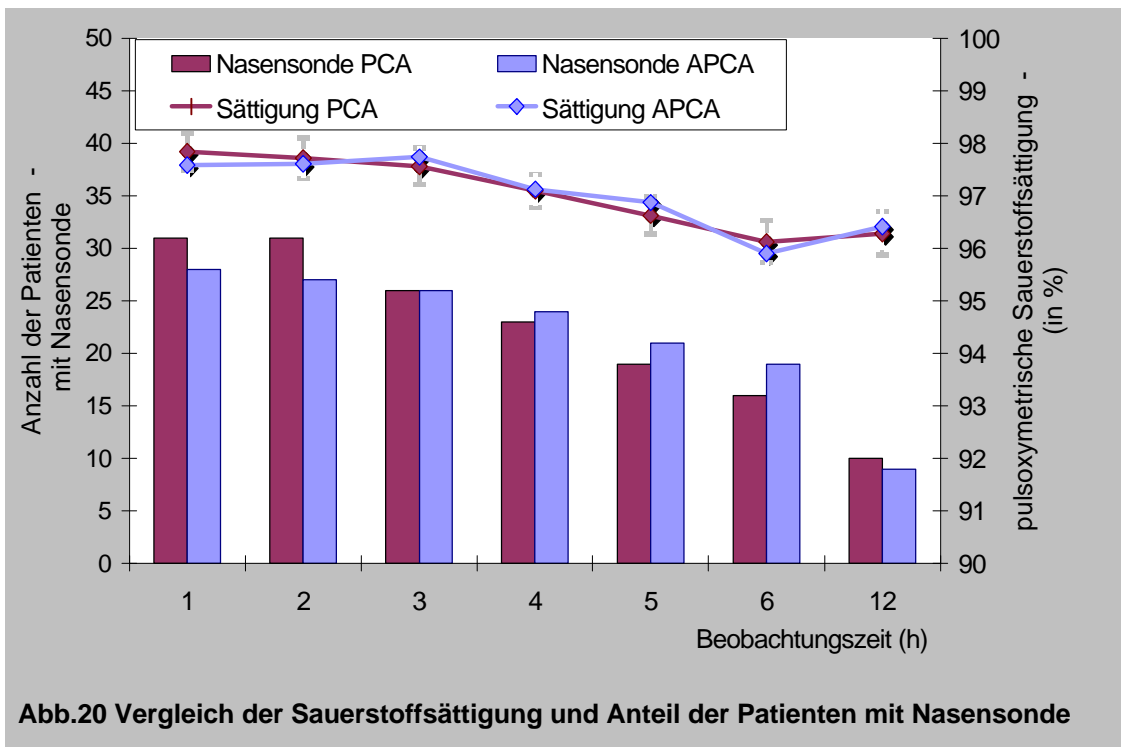
Tab. 8 Vergleich der Atemfrequenzen				
<i>(MW± SD)</i>				
	<i>APCA</i>		<i>PCA</i>	
1.Stunde	18,00	± 3,21	17,22	± 2,79
2.Stunde	17,77	± 3,63	17,84	± 3,64
3.Stunde	16,68	± 2,48	17,50	± 3,57
4.Stunde	16,23	± 3,41	17,59	± 3,01
5.Stunde	17,06	± 3,21	17,81	± 2,63
6.Stunde	16,48	± 3,77	17,41	± 3,12
12.Stunde	17,35	± 3,05	19,50	± 3,30
24.Stunde	18,10	± 2,01	18,81	± 1,91

Alle Patienten hatten ständig eine pulsoximetrisch gemessene Sauerstoffsättigung über 90%. Im Verlauf der Therapie ist eine sinkende Tendenz der Sauerstoffsättigung zu beobachten. Der Grund dürfte der geringere Anteil der Patienten mit Sauerstoffnasensonde sein, die in den ersten Stunden routinemäßig allen Patienten gegeben und in der Folge entfernt wird(häufig auf Wunsch des Patienten, der die Sonde als störend empfindet.)- s.

Abb.20

Im erhobenen Sedierungsscore ist ersichtlich, dass die meisten Patienten (≥ 50% in beiden Gruppen) in den ersten 6 Stunden postoperativ schliefen, was für die ausreichende Analgesie spricht und in den ersten Stunden postoperativ normal ist.

Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich dieser Parameter wurden nicht gefunden (Abb. 21).



3.2.6 Retrospektive Patientenbefragung

Zum Abschluss der Therapie wurden die Patienten beider Gruppen über ihre Schmerzen im Verlauf der Therapie, eventuelle Nebenwirkungen und ihre Zufriedenheit mit der Schmerztherapie befragt.

Die Schmerzbekämpfung wurde überwiegend mit gut eingeschätzt. Die Patienten der PCA-Gruppe haben tendenziell häufiger starke Schmerzen angegeben. Ein signifikanter Unterschied ließ sich jedoch nicht nachweisen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 9 dargestellt.

Tab.9: Patientenbefragung: retrospektive Einschätzung der Schmerzen im Verlauf der Therapie (Score n. K.A.Lehmann[31])			
	<i>PCA</i>	<i>APCA</i>	<i>Gesamt</i>
keine Schmerzen	1	1	2
ständig mäßige Schmerzen	20	24	44
gelegentlich starke Schmerzen	7	4	11
ständig mäßige, gelegentlich starke Schmerzen	4	2	6
Therapie unwirksam	0	0	0
Gesamt	32	31	63

Auch bei der Beurteilung der Nebenwirkungen während der Therapie gab es keine signifikanten Unterschiede. Die häufigste „Nebenwirkung“ war die Müdigkeit.

Über die Hälfte der Patienten in beiden Gruppen gab mäßige bis starke Müdigkeit an. Die Müdigkeit ist sicher auch durch die allgemeinen Umstände erklärbar- transperitoneale Operation, mittleres Alter > 55 Jahre, Aufwachraum und Intensivstation.

Über mäßige bis starke Übelkeit klagten 12 Patienten der PCA-Gruppe und 9 Patienten der APCA-Gruppe. Jeweils zwei Patienten gaben Erbrechen (mäßig) und ein Patient in der APCA-Gruppe starkes Erbrechen an (Tabelle 10).

Tab.10 Retrospektive Patientenbefragung: Aufgetretene Nebenwirkungen				
		<i>PCA</i>	<i>APCA</i>	<i>total</i>
Müdigkeit	<i>keine</i>	14	11	25
	<i>mäßig</i>	16	18	34
	<i>stark</i>	2	2	4
Übelkeit	<i>keine</i>	20	21	41
	<i>mäßig</i>	11	7	18
	<i>stark</i>	1	2	4
Erbrechen	<i>kein</i>	30	28	58
	<i>mäßig</i>	2	2	4
	<i>stark</i>	0	1	1

Die Zufriedenheit und Akzeptanz der PCA-Therapie war, wie in anderen PCA-Studien bekannt [13], in beiden Gruppen sehr groß. 80% der Patienten waren mit der Schmerztherapie sehr zufrieden, jeweils 20% teilweise.

4 Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein etabliertes Verfahren zur patientenkontrollierten Analgesie mit einem neuen Verfahren verglichen. Das neue Verfahren, die Adaptive Patientenkontrollierte Analgesie (APCA), zeichnet sich dadurch aus, dass auf der Grundlage eines pharmakokinetischen Zweikompartimentmodells des Opioids Fentanyl dem Patienten auf Anforderung (Demand) Boli in variablen Dosierungen verabreicht werden. Die Bolusdosis ist abhängig von der Intervallzeit zwischen der vorhergehenden Bolusapplikation und der aktuellen Anforderung.

Durch die Einführung einer maximalen virtuellen Rate zur Begrenzung der applizierten Gesamtmenge konnten Sperrzeiten entfallen – der Patient erhielt bei jeder Anforderung auch tatsächlich einen Bolus.

Der APCA-Algorithmus berücksichtigt die inter- und intraindividuellen Variabilitäten der Patienten.

4.1 Interindividuelle Variabilität

Die interindividuelle Variabilität kennzeichnet den unterschiedlichen Opioidverbrauch der Patienten, um eine ausreichende Analgesie, eine Plasmakonzentration des Opioids über der minimalen analgetischen Konzentration (MEAC), zu erreichen. Etches [16] spricht von einer bis zu 10-fachen Variabilität der MEAC in inhomogenen Patientengruppen, Lehmann et.al. [30] geben in einer Untersuchung die postoperative MEAC von Fentanyl mit 0,2 – 8,0 ng/ml an, Woodhouse [73] mit 0,23 – 0,99 ng/ml (allerdings auch nur bei 5 Patienten, da die Studie dann wegen logistischer Probleme abgebrochen werden musste).

Die Entwicklung der PCA machte diese enorme Variabilität deutlich [26,36]. Die Lösungsvorschläge blieben aber in den Ansätzen stecken. Ein etabliertes Verfahren ist die Gabe einer Initialdosis [16, 67, 76]. Sie sollte durch den behandelnden Arzt per Hand bis zur Schmerzfreiheit des Patienten titriert werden. Erst nach dieser Basisanalgesie wird die PCA-Pumpe angeschlossen. Die Initialdosis ist wirkungsvoll, aber sie erfordert Zeit, die im Routinebetrieb nicht vorhanden ist.

Die Einstellung der PCA-Parameter ist ein weiteres Problem.

Dosisfindungsstudien belegen, dass die ideale Bolusgröße und Sperrzeit noch nicht gefunden sind [1, 10, 45] .

Auch Prädiktoren für den zu erwartenden Opioidverbrauch sind eher ungenau. Die besten Ergebnisse lieferte die Orientierung am Alter, nicht aber an Größe, Gewicht oder Geschlecht [13, 16, 67].

Stamer et. al. [59] unterteilten die Patienten häufig schon nach der Initialdosis in Responder und Non-Responder für die PCA-Therapie.

Die Non-Responder zeichneten sich durch einen deutlich höheren Opioidverbrauch und durch einen höheren Schmerzscore aus. Als Escape-Medikation zur PCA erhielten sie Morphin! (waren es doch nur Patienten mit einer niedrigeren Opioidsensibilität?).

Einige Autoren bieten Lösungen neben der konventionellen PCA an:

Love et. al. [38] berichten 1996 von einer "variable dose patient-controlled analgesia (VDPCA)". Hier konnten die Patienten mit einem speziellen Handstück über drei verschiedene Bolusgrößen entscheiden. Ein Vergleich mit einer konventionellen PCA ergab keinen Unterschied im Opioidverbrauch, Schmerzscore oder Zufriedenheit.

Eine Weiterentwicklung dieser Idee beschreiben Rudolph et. al. 1999[54]. Sie benutzen ein speziell entwickeltes Handstück in Form einer linearen Skala von 0 bis 10, worauf die Patienten ihren Schmerzscore einstellen und nach dem zugrunde liegenden Algorithmus einen diesem Score entsprechenden Bolus und eine

variable Basalrate erhalten. Es wird so die direkte Verbindung von VAS und Demandknopf hergestellt.

In einer Pilotstudie konnten, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, im Vergleich zu einer herkömmlichen PCA bessere Schmerzscore bei höherem Verbrauch erzielt werden.

Es wurde auch versucht mit Hilfe von PCA-Pumpen, deren Algorithmus auf pharmakokinetischen Modellen beruht, die Plasmakonzentrationen der Patienten im analgetischen Niveau zu halten.

So berichtete Stoffregen 1985[61] von einem therapeutischen System CODIC (= **computerized infusion control**), welches pharmakokinetische Gesetzmäßigkeiten für die PCA-Therapie nutzt.

Das System besteht aus einer ansteuerbaren Pumpe IMED-929 und einer externen Steuereinheit CODIC. Das System kann in zwei verschiedenen Modi betrieben werden. Der „No-Demand“-Modus ermöglicht vom Arzt vorgegebene Infusionsprofile abzuarbeiten.

Im „On-Demand“-Modus gibt der Arzt nur Patientendaten (Größe, Gewicht, Altersbereich) ein. Daraus errechnet die Steuerung die Körperoberfläche und zwei interne Steuerungsparameter („C- und R-Faktor“). Der „C-Faktor“ stellt die „maximale medikamentöse Aufladung“ des Patienten dar, der „R-Faktor“ dient der Anpassung eines Standardinfusionsprofils an die individuellen Gegebenheiten.

Nach einer 5-minütigen Initialinfusion wird die kontinuierliche Infusion auf eine niedrige Erhaltungsrate abgesenkt. Der Patient hat nun die Möglichkeit zusätzliche Boli in Form von zweiminütigen erhöhten Infusionsraten abzufordern. Die Sperrzeit beträgt standardisiert 4 Minuten. Diese Demandinfusionen verändern sich im Verlauf der Therapie entsprechend des programmierten, pharmakokinetischen Algorithmus' exponentiell. So wurde es den Patienten im Verlauf der Therapie immer schwieriger, Schmerzspitzen ausreichend zu therapieren, denn auf zusätzlichen Bedarf ober- oder unterhalb des steady state konnte das System nicht mehr reagieren. Der Patient muss sich also dem Gerät anpassen und nicht umgekehrt, was sicher sinnvoller wäre. Unbefriedigende Schmerzscores zum Ende der Therapie bei Untersuchungen von Lehmann 1987[29] bestätigen dies.

Die Arbeitsgruppe um Hill[23,25] veröffentlichte 1991 ein anderes auf pharmakokinetischen Prinzipien beruhendes System zur patientenkontrollierten Analgesie. Die PKPCA (*pharmacokinetically based PCA*) genannten Pumpen basierten auf den Erfahrungen des BET-Algorithmus (*BET= Bolus Elimination Transferrate*)[24].

Der Patient gibt sich nicht direkt Boli, sondern steuert konstante steady state Konzentrationen. Per Knopfdruck ist er in der Lage diese bei Schmerzen in vorgegebenen Stufen zu erhöhen. Nach jeder Erhöhung ist eine Sperrzeit von einer Stunde (!) abzuwarten, bis erneut erhöht werden kann. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann der Plasmaspiegel jederzeit reduziert werden.

Eine Studie mit Morphin bei Patienten mit Mukositis nach Knochentransplantationen ergab eine gute Übereinstimmung der gemessenen

und errechneten Plasmaspiegel[23]. Auch hier zeigte sich die große Variabilität in den Plasmakonzentrationen (22 – 95 ng/ml Morphin). Jedoch erscheint das System mit einer Sperrzeit von einer Stunde für Patienten mit zeitlich relativ konstanten Schmerzen, wie in der obigen Studie beschreiben, gut geeignet, aber für die postoperative Schmerztherapie mit doch recht schnell wechselnden Schmerzzuständen eher ungeeignet.

Durch die fehlende Sperrzeit sind die Patienten mit dem APCA-System in der Lage sich selbst schnell in ein Niveau oberhalb der MEAC zu titrieren und sich dann Boli entsprechend ihren Bedürfnissen, die sich aus den Intervallzeiten ergeben, zu applizieren.

So erhalten Patienten mit einem hohen Analgetikabedarf höhere Boli als Patienten mit einem niedrigeren Bedarf.

Das soll an jeweils 2 Patienten mit einem hohen und geringen Fentanylverbrauch illustriert werden:

Studiennummer	Gesamtverbrauch in 24 Stunden	Anzahl der Boli	
		bis 21 µg	Ab 24 µg
NB/2/26	3,20 mg	53	66
NB/2/33	3,41 mg	12	112
NB/2/59	1,37 mg	31	23
NB/2/36	1,13 mg	49	10

Die Grenze von 21 µg wurde aufgrund des Mittelwertes der Bolusgröße von 20,68 µg in der APCA-Gruppe gewählt. Es ist ersichtlich, dass die Patienten mit einem höheren Fentanylbedarf auch überwiegend größere Boli bekommen haben und umgekehrt Patienten mit geringerem Bedarf auch geringere Boli. Die Abbildung 22 zeigt den Sachverhalt noch einmal grafisch

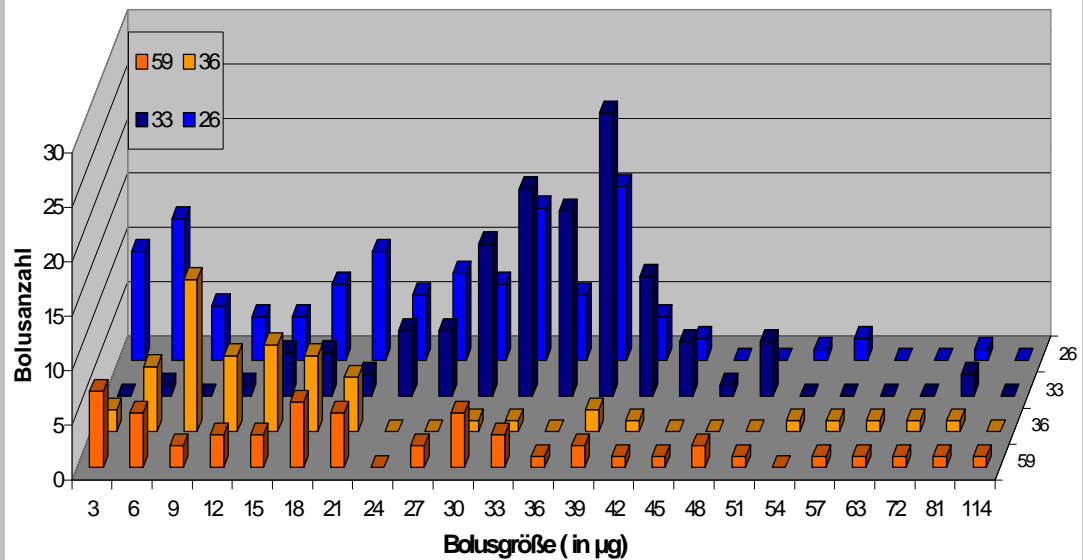


Abb.22: Vergleich der Bolusgrößen zwischen APCA-Patienten mit hohem und niedrigem Fentanylbedarf

4.2 Intraindividuelle Variabilität

Die intraindividuelle Variabilität beschreibt den Verbrauch im Verlauf der Therapie. Es ist ein Sinken des Verbrauchs zu den abnehmenden Schmerzen zu erwarten. Aber durch Manipulationen am Patienten (Verbandswechsel, pflegerische Maßnahmen) und Bewegung des Patienten (Mobilisation, Physiotherapie) sind Schmerzspitzen zu erwarten. Beschrieben ist auch ein zirkadianer Verlauf mit einer Spitze in den Morgenstunden zwischen 8:00 und 10:00 Uhr [16].

Die konventionelle PCA ist kaum in der Lage auf diese Veränderungen zu reagieren. Die Sperrzeit und die Stundenmaximaldosis bzw. die Maximaldosis in 4 Stunden erlauben nur eine begrenzte Flexibilität. Die Folge sind eine erhöhte Anzahl frustrierender Bolusanforderungen und Schmerzen, die die Mobilisation bzw. die Physiotherapie einschränken. Zusätzliche Bolusgaben durch das Personal, entweder durch den Personalbolus an den PCA-Pumpen oder per Hand, sind notwendig.

Von den oben beschriebenen PCA-Systemen berücksichtigen nur die von Love und Rudolph et. al. die Notwendigkeit einer kurzfristigen Änderung der Bolusgröße, indem der Patient auf dem Handstück einen größeren Bolus anfordern kann. Allerdings steigt damit bei Rudolph et.al. auch die kontinuierliche Rate, welche ja per se für die Akutschmerztherapie als obsolet angesehen wird [2,76]. Im Fall von Schmerzspitzen, die nur von kurzer Dauer sind, kann die Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen (insbesondere der zusätzlichen Sedierung) bis zur Atemdepression wachsen.

Das CODIC-System und die PKPCA sind wie oben beschrieben zu unflexibel, um auf Schmerzspitzen zu reagieren.

Das APCA-System hingegen kann sich durch die fehlenden Sperrzeiten und die größer werdenden Boli nach kurzzeitigen Anforderungen gut an die durch Schmerzspitzen veränderte MEAC anpassen.

Die Abbildung 23 demonstriert, dass die Anforderungsfrequenzen in der APCA-Gruppe im Verlauf der Therapie nur minimal variieren – im Gegensatz zur PCA-Gruppe.

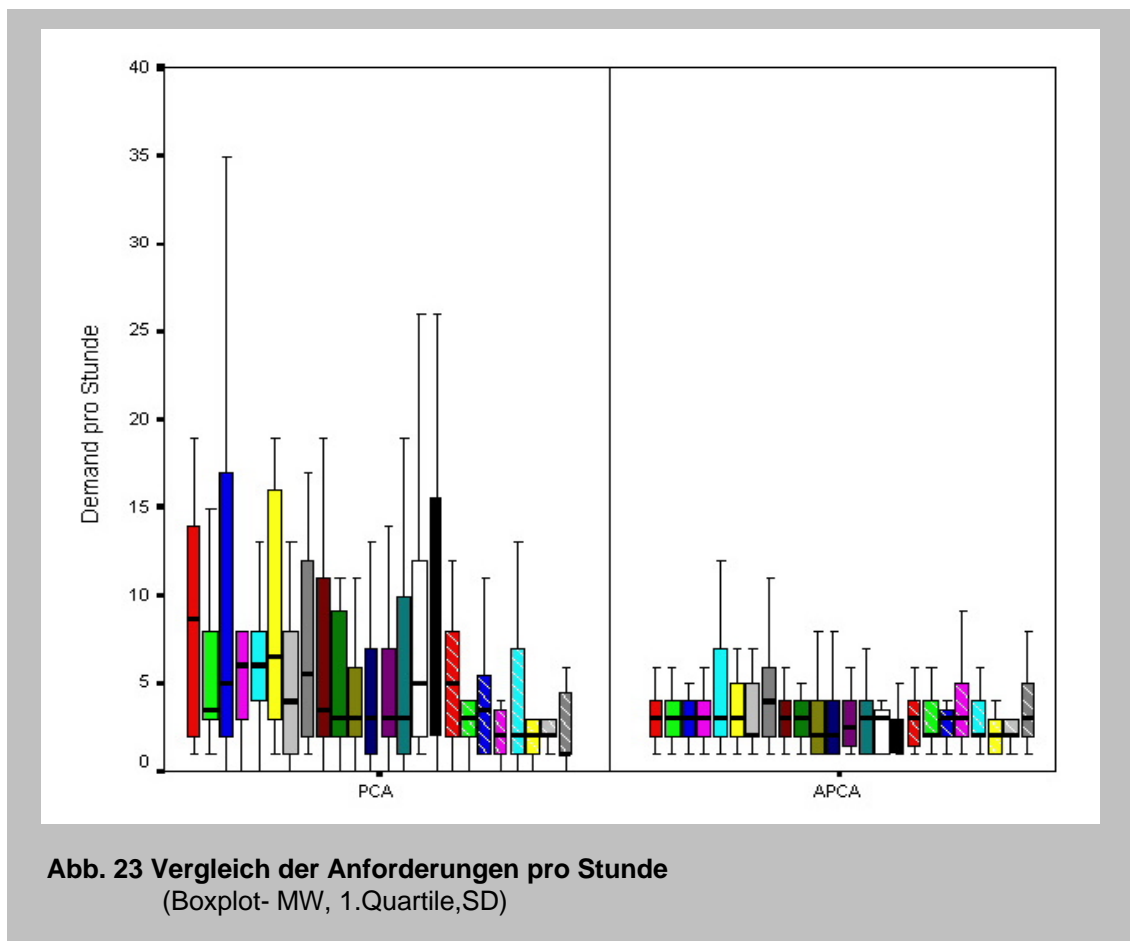


Abb. 23 Vergleich der Anforderungen pro Stunde
(Boxplot- MW, 1.Quartile,SD)

In den Phasen, wo die Patienten der PCA-Gruppe vermehrt frustrane Anforderungen hatten, die Sperrzeit also weitere Bolusgaben verhinderte, konnten sich die APCA-Patienten durch einen erhöhten Verbrauch, der aus größeren Einzelboli bei gleicher Anforderungsfrequenz resultiert, besser therapieren. Das äußert sich in einer **signifikant positiven Korrelation** zwischen den negativen Anforderungen in der PCA-Gruppe und dem Verbrauch in der APCA-Gruppe – der Korrelationskoeffizient n. Spaerman beträgt 0,46 ($p=0,02$).

Das Feedback zwischen Bolusanforderung und analgetischem Effekt ist bei der APCA in den kritischen Situationen erhalten.

Das System der Adaptiven Patientenkontrollierten Analgesie ist in der Lage, durch die Einführung des neuen Algorithmus besser auf die inter- und intraindividuellen Bedürfnisse der Patienten in der postoperativen Phase einzugehen.

Das Resultat der variablen Bolusdosierung ist der höhere Verbrauch an Fentanyl.

Es zeigte sich, dass diese Erhöhung

1. durch Patienten zustande kommt, die einen höheren Schmerzmittelbedarf haben und mit einer konventionellen PCA unterdosiert wären (Non-Responder n. Stamer) und
2. durch einen erhöhten Verbrauch bei Schmerzspitzen, die bei der konventionellen PCA das Eingreifen des Personals zu Folge hätten.

Andererseits können durch die APCA mit den Standardeinstellungen auch Patienten besser therapiert werden, die deutlich weniger Analgetika benötigten, als die Gesamtgruppe. Diese Patienten könnten durch die konventionelle PCA mit einer fixen Bolusgröße schon überdosiert werden.

Als Resultat der optimierten Schmerztherapie konnte in der APCA-Gruppe eine schnellere und suffiziente Schmerztherapie bei einer gleichen Nebenwirkungsrate erzielt werden. Die Inzidenz der Nebenwirkungen kann durch den Einsatz von Nichtopoidanalgetika im Sinne einer balancierten Analgesie reduziert werden[27,49]. Diese Therapieform hatte sich zum Zeitpunkt der Studie noch nicht in der klinischen Praxis durchgesetzt.

Die Adaptive Patientenkontrollierte Analgesie zeigte sich in der vorliegenden Studie als ein sicheres und effektives Mittel zur postoperativen Schmerztherapie.

Mit Standardeinstellungen können sich Patienten individualisiert schmerzarm titrieren. Die APCA ist **eine vom Patienten kontrollierte Analgesie** in Sinne des Wortes, wogegen die konventionelle PCA eigentlich **nur eine durch den Patienten gesteuerte Analgesie** ist, da die entscheidenden Vorgaben zur Therapie und damit die Kontrolle dem Arzt vorbehalten ist.

Die APCA ist aber keine Panacea, sondern muss sinnvoll entsprechend der Indikationen, die denen der herkömmlichen PCA entsprechen, eingesetzt werden.

Es ist eine systemische Therapie mit Opioiden, die ihre spezifischen Nebenwirkungen und Risiken hat.

Unter Beachtung dessen stellt die APCA eine Bereicherung des Repertoires der perioperativ tätigen Ärzte dar.

In diesem Sinne ist es wünschenswert, dass die APCA-Zusatzsteuerung in eine Spritzenpumpe integriert industriell gefertigt wird.

5 Zusammenfassung

Die postoperative Schmerztherapie ist, trotz vieler Fortschritte, immer noch ein Stiefkind der perioperativ tätigen Ärzte.

Dabei gibt es neben der ethischen Verpflichtung, welche Schmerzen, die die Behandlung dem Patienten zufügt, zu lindern, auch viele medizinische und ökonomische Gründe, eine suffiziente Schmerztherapie durchzuführen. Die Linderung der Schmerzen kann die Genesung entscheidend beeinflussen, die Komplikationsrate gesenkt und der Patient früher nach Hause und in die Berufstätigkeit entlassen werden.

Die Möglichkeiten der modernen perioperativen Medizin umfassen Therapieformen der Regionalanästhesie und der systemischen Analgesie. In der systemischen Analgesie hat sich das Prinzip der Patientenkontrollierten Analgesie (PCA) als Goldstandard etabliert.

Das Prinzip besteht darin, dass die Patienten sich selbst durch Betätigung des Demandknopfes einen vom Arzt bestimmten Bolus mittels einer elektronischen Spritzenpumpe injizieren können. Überdosierungen werden durch die Sperrzeit, die Zeit, in der keine Boli abgefordert werden können, verhindert.

Jedoch hat auch die PCA ihre Grenzen, die sie selbst aufgedeckt hat. Denn durch PCA wurde die große Varianz im Schmerzmittelverbrauch nach vergleichbaren Eingriffen deutlich. So sind vor allem zu Beginn der Therapie und bei Schmerzspitzen manuelle Bolusgaben durch das medizinische Personal notwendig, um dem individuellen Schmerzmittelbedarf des Patienten in besonders diesen Situationen gerecht zu werden.

Um diese Problematik zu lösen, wurde eine PCA-Pumpe mit einem neuen Algorithmus entwickelt.

Grundlage dieses Algorithmus ist die Annahme, dass der Patient einen Bolus abfordert, wenn er Schmerzen verspürt, das heißt der Plasmaspiegel des Analgetikums unter die minimale analgetische Konzentration (MEAC) abfällt. Der nun zu applizierende Bolus soll so groß sein, dass er über einen bestimmten, der Pharmakokinetik des Analgetikums entsprechenden Zeitraum (der effektive Wirkdauer) wirksam ist. Danach sollte der Patient wieder einen Bolus abrufen können, wenn die Schmerzschwelle gleich geblieben ist. Fordert er aber früher einen Bolus, so war der vorherige Bolus nicht groß genug, um

über diesen Zeitraum zu wirken. Der nun zu applizierende Bolus muss also größer sein, um wieder die effektive Wirkdauer zu erreichen. Analog, wenn der Patient später einen Bolus abfordert, muss der zu applizierende Bolus kleiner sein. Die Bolusgröße wird von einem Mikroprozessor auf der Grundlage eines pharmakokinetischen Zweikompartmentmodells berechnet.

Durch die Einführung einer oberen Konzentrationsgrenze des Analgetikums, der maximalen virtuellen Rate, konnte auf eine Sperrzeit verzichtet werden. Die maximale virtuelle Rate ist die Konzentration, die im steady state bei einer Dauerinfusion des Analgetikums erreicht werden würde.

Die Anpassung der Boli an die Bedürfnisse des Patienten, die sein Anforderungsverhalten bestimmen, gab diesem System seinen Namen:

Adaptive Patientenkontrollierte Analgesie(APCA).

Nachdem die APCA-Pumpe in einer Pilotstudie bei 15 Patienten gute Ergebnisse erzielte, wurde sie in einer prospektiv randomisierten, einfach verblindeten klinischen Studie mit einer konventionellen PCA-Pumpe verglichen.

In dieser Studie wurden 63 Patienten(32 Patienten in der PCA-Gruppe und 31 Patienten in der APCA-Gruppe) postoperativ mit einer PCA-Therapie nach transperitonealen Eingriffen betreut.

Hauptkriterien des Vergleiches waren der Schmerzscore und die Zeitdauer, welche die Patienten benötigten, um ein akzeptables Schmerzniveau zu erreichen.

Weiterhin wurden die Anzahl der Bolusanforderungen, der Verbrauch an Analgetika und die Nebenwirkungen dokumentiert.

Beide Gruppen waren vergleichbar hinsichtlich der demografischen Daten und der Operationen vergleichbar.

Die APCA-Gruppe konnte sich signifikant früher auf das Zielniveau der Schmerzen in Ruhe ($VAS \leq 30$) titrieren (4,2 Stunden in der APCA-Gruppe vs. 7,6 Stunden in der PCA-Gruppe). Unter Belastung konnte kein signifikanter Unterschied im Erreichen des Zielschmerzscore ($VAS \leq 50$) nachgewiesen werden, aber eine Tendenz zugunsten der APCA (3,5 vs. 4,2 Stunden).

Die Inzidenz der Nebenwirkungen war in beiden Gruppen gleich. Im Verbrauch zeigte sich, dass die APCA-Gruppe signifikant mehr Analgetika verbrauchte, als die PCA-Gruppe. In der Analyse des Verbrauchs konnte nachgewiesen werden,

dass der erhöhte Verbrauch in der APCA-Gruppe zum einen durch die Patienten zustande kam, die einen erhöhten Schmerzmittelgrundbedarf hatten- diese Patienten erhielten mehr Boli, die über der mittleren Bolusgröße lagen. Der zweite Grund für den höheren Verbrauch war, dass sich die Patienten in der APCA-Gruppe bei Schmerzspitzen Boli applizieren konnten, während die Patienten in der PCA-Gruppe vermehrt negative Bolusanforderungen hatten. Durch die konsequente Anpassung der Boli an die individuellen Bedürfnisse ist die APCA in der Lage, die Schmerzen schneller und effektiver zu lindern als die konventionelle PCA.

Unter- und eventuelle Überdosierungen, die in der PCA-Behandlung auftreten, können somit vermieden werden.

Die APCA erwies sich somit als Patientenkontrollierte Analgesie im Sinne des Wortes, wogegen die konventionelle PCA eigentlich nur eine patientengesteuerte Analgesie ist.

Es wäre wünschenswert, wenn die APCA-Steuerung in eine Spritzenpumpe integriert industriell gefertigt und somit einen breiteren Einsatz in der Therapie akuter Schmerzen findet.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Badner NH, Doyle JA, Smith MH, Herrick IA: Effect of varying intravenous patient-controlled analgesia dose and lockout interval while maintaining a constant hourly maximum dose. *J Clin Anesth* (1996) 8: 382-385
- (2) Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, Dear KB, Angelillo IF, Mosteller F: Postoperative patient controlled analgesia: metaanalysis of initial randomized control trials. *J Clin Anesth* (1993) 5: 182-193
- (3) Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF, Mosteller F: The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: Cumulative metaanalyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* (1998) 86: 598-612
- (4) Bhattacharya S, MacLennan F, Hamilton MPR, Templeton A: How effective is patient-controlled analgesia? A randomized comparison of two protocols for pain relief during oocyte recovery. *Human Reproduction* (1997) 12: 1440-1442
- (5) Bonica JJ: Postoperative Pain. In: Bonica JJ (Hrsg): *Textbook of Pain*, 2.Auflage, Philadelphia, Lea & Febiger (1990): 461-480
- (6) Bowen S, Hull CJ: Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil. *Br J Anaesth* (1980) 54: 871-877
- (7) Brodner C, Pogatzki E, Wempe H, Van Aken H: Patientenkontrollierte postoperative Epiduralanalgesie. *Anaesthesist* (1997) 46: S165-S171
- (8) Brodner G, Pogatzki E, Van Aken H.: Ein modernes Konzept zur postoperativen Schmerztherapie. *Anaesthesist* (1997) 46: 124-131

- (9) Brodner G, Van Aken H: Durchbruch in der postoperativen Schmerztherapie.
Anästhesiologie & Intensivmedizin (2000) 41: 808-810
- (10) Camu F, Van Aken H, Bovill JG: Postoperative analgesic effects of three demand-dose size of fentanyl administered by patient-controlled analgesia.
Anesth Analg (1998) 87: 890-895.
- (11) Chin CM, Tay KP, Ng FC, Lim PHC, Chng HC: Use of patient-controlled analgesia in extracorporeal shockwave lithotripsy.
Br J Urol (1997) 79: 848-851
- (12) Choiniere M, Rittenhouse BE, Perreault S, Chartrand D, Rousseau P, Smith B, Pepler C: Efficacy and costs of patient-controlled analgesia versus regularly administered intramuscular opioid therapy.
Anesthesiology (1998) 89: 1377-1388
- (13) Chumbley GM, Hall GM, Salmon P: Why do patients feel positive about patient-controlled analgesia?
Anaesth (1999) 54: 372-392
- (14) Coluzzi PH: Oral patient controlled analgesia.
Seminars in oncology (1997) 24: S16-35 – S16-42
- (15) Cowan T: Patient-controlled analgesia devices.
Professional Nurse (1997) 13: 119-124
- (16) Etches RC: Patient controlled analgesia.
Surg Clin North Am (1999) 79: 297-312
- (17) Filos KS, Lehman KA: Current concepts and practice in postoperative pain management: need for a change?
Eur Surg Res (1999) 31: 97-107
- (18) Freye E: Die Pharmakokinetik der Opioide und ihre Bedeutung für den praktischen Einsatz. In: Freye E, Opioide in der Medizin: Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetika. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York(1995): 229-237

- (19) Griffith JP, Whiteley S, Gough MJ: Prospective randomised study of a new method of providing postoperative pain relief following femoropopliteal bypass.
Br J Surg (1996) 83: 1735-1738
- (20) Hall GM, Salmon P, Patient-controlled analgesia – who benefits?
Anaesth (1997) 52: 401-402
- (21) Hansen LA, Noyes M, Lehman M: Evaluation of Patient-Controlled Analgesia (PCA) versus PCA Plus Continuous Infusion Postoperative Cancer Patients.
J Pain Symptom Manage (1991) 6: 4-14
- (22) Hengstmann JH, Stoeckel H, Schüttler J: Infusion model for fentanyl based on pharmacokinetic analyses.
Br J Anaesth (1980) 52: 1021-1025
- (23) Hill HF, Jacobson RC, Coda BA, Mackie AM: A computer-based System for controlling plasma opioid concentration according to patient need for analgesia.
Clin Pharmacokinet (1991) 20: 319-330
- (24) Hill HF, Mackie A, Coda B, Schaffer R, Jacobson R, Benedetti C: Evaluation of the accuracy of a pharmacokinetically-based patient-controlled analgesia system.
Eur J Clin Pharmacol (1992) 43: 67-75
- (25) Hill HF, Mackie AM, Coda BA, Iverson RN, Chapman CR: Patient-controlled Analgesic Administration. A Comparison of Steady-State Morphine Infusions with Bolus Doses.
Cancer (1991) 67: 873-882
- (26) Keeri-Szanto M: Apparatus for demand analgesia.
Can Anaesth Soc J (1971) 18: 581-582
- (27) Kehlet H, Dahl JB: The Value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment.
Anesth Analg (1993) 77: 1048-1056

- (28) Lehmann KA Opioidagonisten: Spezielle Pharmakologie. In:
Lehmann KA (Hrsg.): Der postoperative Schmerz:
Bedeutung, Diagnose und Behandlung. Springer-Verlag
Berlin, Heidelberg, New York (1994): 220-241
- (29) Lehmann KA, Heinrich C, Van Heiss R: Balanced anaesthesia and
patient-controlled postoperative analgesia with fentanyl :
minimum effective concentrations, accumulation and acute
tolerance.
Acta Anaesth Belg (1988) 39: 11-23
- (30) Lehmann KA, Henn C: Zur Lage der postoperativen
Schmerztherapie in der Bundesrepublik Deutschland:
Ergebnisse einer Repräsentativumfrage.
Anaesthesist (1987) 36: 400-406
- (31) Lehmann KA, Jung C, Hoeckle W: Tramadol und Pethidin zur
postoperativen Schmerztherapie: Eine randomisierte
Doppelblindstudie unter den Bedingungen der intravenösen
On-Demand Analgesie.
Schmerz-Pain-Doleur (1985) 3: 88-100
- (32) Lehmann KA, Jung C, Ribbert N, van Heiss R, Daub D:
Postoperative On-Demand Analgesie: Eine vergleichende
Untersuchung mit fünf Schmerzmitteln.
Anaesthesist (1983) 32: S162 - S163
- (33) Lehmann KA, Mehler O, Grond S: Klinischer Vergleich
verschiedener Infusionsregime im Rahmen der
postoperativen On-Demand Analgesie mit Fentanyl.
Anästh Intensivmed Notfallmed Schmerzther (1992) 27:
346-353
- (34) Lehmann KA, Mehler O: Postoperative On-Demand Analgesie mit
Fentanyl unter Verwendung des Infusionssystems CODIC.
Anaesthesist (1987) 36: 595-598

- (35) Lehmann KA: Beiträge zur Variabilität, Pharmakokinetik und –
dynamik von Fentanyl: Ausmaß, Ursachen und klinische
Bedeutung.
Medizinische Habilitation. Rheinisch-Westfälische
Technische Universität Aachen (1984)
- (36) Lehmann KA: Patient controlled analgesia: An efficient therapeutic
tool in the postoperative setting.
Eur Surg Res (1999) 31: 112-121
- (37) Lehmann KA: Patientenkontrollierte Analgesie. In: Lehmann KA
(Hrsg.): Der postoperative Schmerz: Bedeutung, Diagnose
und Behandlung. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New
York, (1994): 317-356
- (38) Love DR, Owen H, Ilsley AH, Plummer JL, Hawkins RM, Morrison A:
A comparison of variable-dose patient-controlled analgesia
with fixed-dose patient-controlled analgesia.
Anesth Analg (1996) 83: 1060-1064
- (39) Mackenzie JW, Gibb A: Patient-controlled regional anesthesia
Anaesth (1997) 52: 715
- (40) Mangano DT, Wong MG, London MG, Tubau JF, Rapp JA:
Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing
noncardiac surgery II. Incidence and severity during the first
week after surgery. The study of Perioperative Ischemia
(SPI) Research Group.
J Am Coll Cardiol (1991) 17: 851-857
- (41) Marx GF: Die historische Entwicklung der geburtshilflichen
Anästhesie,
Anaesthesist (1987) 15: 537-540
- (42) Mehrkens HH: Periphere Regionalanästhesie, Tutorium im
Rehabilitationskrankenhaus Ulm, 2. erweiterte Auflage, Ulm
(2000)
- (43) Meuser J, Müller T, Knoch M: Adaptive Patientenkontrollierte
Analgesie.
Anaesthesist (1996) 45: A165

- (44) Meuser J: Die Adaptive Patientenkontrollierte Analgesie- Eine neue Methode zur postoperativen Schmerztherapie.
Med Diss, Greifswald, 1996
- (45) Morlion B, Ebner E, Weber AS, Finke W: Influence of bolus size on efficacy of postoperative patient-controlled analgesia with piritramide.
Br J Anaesth (1999) 82: 52-55
- (46) Neugebauer E, Hempel K, Sauerland S, Lempa M, Koch G und die „AG Schmerz“: Situation der perioperativen Schmerztherapie in Deutschland.
Chirurg (1998) 69: 461-466
- (47) Neugebauer E, Wulf H: Empfehlungen und Leitlinien zur perioperativen Schmerztherapie in Deutschland.
Langenbecks Arch Chir (1998)115: 666-671
- (48) O’Neil G, Paech M, Wood F: Preliminary clinical use of a patient controlled intranasal analgesia (PCINA) device.
Anaesth Intens Care (1997) 25: 408-412
- (49) Pogatzki E, Brodner G, Van Aken H: Qualitätsverbesserung durch multimodale postoperative Therapie.
Anaesthesist (1997) 46: 187-193
- (50) Rawal N: 10 years of acute pain services-achievements and challenges.
Reg Anesth Pain Med (1999) 24: 68-73
- (51) Rosenberg J, Kehlet H: Does effective postoperative pain management influence surgical morbidity.
Eur Surg Res (1999) 31: 133-137
- (52) Roth E: Neue Rezepte vom Wunderdokter, 1977
- (53) Rowlingson JC: Just When We Thought We Understood Patient-Controlled Analgesia...
Anesth Analg (1999) 89: 3-6

- (54) Rudolph H, Cade JF, Morley PT, Packer JS, Lee B: Smart technology improves patient-controlled analgesia: a preliminary report.
Anesth Analg (1999) 89: 1226-1232
- (55) Sartain JB, Barry JJ: The Impact of an Acute Pain Service on Postoperative Pain Management.
Anaesth Intens Care (1999) 27: 375-380
- (56) Schäfer M, Stein Ch: Schmerz in der postoperativen Phase.
Anaesthesist (1997) 46: 120-123
- (57) Sechzer PH: Objective measurement of Pain, Progress in Anesthesiology. In: Boulton, T. B., Bryce-Smyth, R., Sykes, M. K., Gillette, G. B., Bevell, A. L.: Proceedings of world Congress of Anaesthesiologists.
Excerpta Medica, Amsterdam (1970): 941-950
- (58) Sechzer PH: Patient-Controlled Analgesia (PCA): A Retrospective.
Anesthesiology (1990) 72: 735-736
- (59) Stamer UM, Grond S, Maier C: Responders and non-responders to post-operative pain treatment: the loading dose predicts analgesic needs.
Eur J Anaesthesiol (1999) 16: 103-110
- (60) Steffen P, Seeling W., Kunz R, Schuhmacher I, Georgieff M: Postoperative Analgesie nach endoskopischen abdominalen Operationen.
Chirurg (1997) 68: 806-810
- (61) Stoffregen J: Das therapeutische System CODIC.
Anästh Intensivther Notfallmed (1985) 20: 210-212
- (62) Striebel HW, Oelmann T, Spie C: Patient controlled intranasal analgesia.
Anesth Analg (1996) 83: 548-551
- (63) Suttman H, Juhl G, Florian W, Dworzak H, Ebentheuer H: Patientenkontrollierte Analgesie; Eine technische Spielerei oder eine Bereicherung der Schmerztherapie?
Anaesthesist (1988) 37: 543-550

- (64) Tsui SL, Law S, Fok M, Lo JR, Ho E, Yang J, Wong J:
Postoperative analgesia reduces mortality and morbidity
after esophagectomy.
Am J Surg (1997) 173: 472-478
- (65) Udelsmann R, Norton J, Jelenich S: Responses of the
hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes
and the sympathetic system during controlled surgical and
anesthetic stress.
J Clin Endocrinol Metab (1987) 64: 986-994
- (66) Ulsenheimer K.: Ethisch-juristische Aspekte der perioperativen
Patientenversorgung.
Anaesthesist (1997) 46: 114-119
- (67) Upton R, Semple T J, Macintyre P E: Pharmakokinetik Optimisation
of Opioid Treatment in Acute Pain Therapy.
Clin Pharmacokinet (1997) 33: 225-244
- (68) von Weizsäcker V: Die Schmerzen. In: Viktor v. Weizsäcker
Gesammelte Schriften, Bd.5, Suhrkamp (1984)
- (69) Wattwill M: Postoperative pain relief in gastrointestinal motility.
Acta Chir Scand (1988) 550: 140-145
- (70) Welchew EA: On-demand analgesia, a double-blind comparison of
on-demand intravenous fentanyl with regular intramuscular
morphine.
Anaesth (1983) 38: 19-25
- (71) Wiebalck A, Strumpf M, Zenz M, Fritz M: Kontra:
Patientenkontrollierte Analgesie (PCA).
Anästh Intensivther Notfallmed Schmerzther (1999) 34:
100-101
- (72) Wiebalck A, Vandermeulen H, Van Aken H, Vandermeersch E:
Ein Konzept zur Verbesserung der postoperativen
Schmerzbehandlung.
Anaesthesist (1995) 44: 831-842

- (73) Woodhouse A, Mather LE: The minimum effective concentration of opioids: a revisitation with patient controlled analgesia fentanyl.
Reg Anesth Pain Med (2000)25: 259-267
- (74) Woodhouse A, Ward ME, Mather LE: Intra-subject variability in post-operative patient-controlled analgesia (PCA): is the patient equally satisfied with morphine, pethidine and fentanyl?
Pain (1999) 80: 545-553
- (75) Wulf H, Neugebauer E, Maier C: Die Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen, Empfehlungen einer interdisziplinären Expertenkommission.
Thieme Verlag, Stuttgart New York (1997)
- (76) Wulf H: Pro: Patientenkontrollierte Analgesie (PCA).
Anästh Intensivther Notfallmed Schmerzther (1999) 34: 102-105

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Torsten Müller

Lebenslauf

PERSÖNLICHE INFORMATION

- **Torsten Müller**
- Familienstand: verheiratet
- Staatsangehörigkeit: Deutsch
- Geburtsdatum: 22. August 1967
- Geburtsort: Templin

AUSBILDUNG

1974-1984	Besuch der Polytechnischen Oberschule Abschluss der 10. Klasse
1984 - 1986	Besuch der ABF - Institut zur Vorbereitung auf das Auslandsstudium der Martin-Luther Universität Halle/ Wittenberg Abschluss mit dem Abitur
1986- 1988	Grundwehrdienst
1988-1994	Studium der Humanmedizin an der Staatliche Medizinische Universität „I.P.Pawlow“ St.Petersburg/Russland, Medizinische Fakultät, Abschluss mit dem Diplom als Arzt

ÄRZTLICHE TÄTIGKEITEN

01.11.1994 –	Arzt im Praktikum an der Klinik für Anästhesiologie und
30.04.1996	Intensivmedizin des Klinikums Neubrandenburg
01.05.1996 –	Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie und
30.05.2001	Intensivmedizin des Klinikums Neubrandenburg
01.01.1997	Erteilung der Approbation als Arzt durch das Sozialministerium des Landes Mecklenburg-Vorpommern
16.05.2001	Facharztprüfung
Seit	Facharzt für Anästhesiologie an der Klinik für Anästhesiologie
31.05.2001	und Intensivmedizin des Klinikums Neubrandenburg

Torsten Müller

Danksagung

Ich danke Herrn Privatdozent Dr. med. habil. M. Knoch für die Überlassung des Themas und die stete Förderung und Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. rer.nat. K.-E. Biebler danke ich für die statistische Konsultation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. J. Meuser für die logistische Hilfe und für die Bereitstellung der APCA-Zusatzsteuerungen, den Firmen Fresenius AG und Graseby Medizintechnik GmbH für die Bereitstellung der PCA-Pumpen.

Den Schwestern und Pflegern im Aufwachraum, auf der Intensivstation I der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin und auf der Intensivstation II der Klinik für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie des Klinikum Neubrandenburg möchte ich ganz herzlich für die tatkräftige Mitarbeit während der Studie danken.