Aus der Universitätsklinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der
Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin
Klinikdirektor: Professor Dr. J. M. Müller

DISSERTATION

Prospektiv randomisierte, kontrollierte, einfach verblindete Studie zum Vergleich postoperativer Schmerzen nach mikrolaparoskopischer und laparoskopischer Cholezystektomie.

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charitè
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Rudolf Motz
aus Karaganda/Kasachstan
Berlin 2001

Dekan: Prof. Dr. med. Dr.h.c. R. Felix

Gutachter:

1. Priv. Doz. Dr. med. W. Schwenk
   Universitätsklinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin
2. Prof. Dr. med. M. Welte
   Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin
3. Prof. Dr. med. J. Radke
   Universitätsklinikum der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Datum der letzten Prüfung: 30.05.02

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 1

2 AUFGABENSTELLUNG 1

3 METHODIK 1

3.1 Studienhypothese und Fallzahlschätzung 1

3.2 Zielkriterien 2

3.3 Studienpatienten 2
3.3.1 Einschlusskriterien 2
3.3.2 Ausschlusskriterien 2
3.3.3 Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen 2

3.4 Meßmethoden und Meßparameter 4
3.4.1 Patientenkontrollierte Analgesie (PCA) und Analgetikaverbrauch 4
3.4.2 Visuelle Analogskala (VAS) 4
3.4.3 Fatigue 6
3.4.4 Kosmetik 6
3.4.5 Arbeitsunfähigkeitsdauer 6
3.4.6 Intra- und postoperative Komplikationen. 6

3.5 Operationstechnik 9
3.5.1 Laparoskopische Gruppe 9
3.5.2 Mikrolaparoskopische Gruppe 11
3.5.3 Perioperatives anästhesiologisches Management: 11

3.6 Studienablauf 11

3.7 Datenverarbeitung und statistische Analyse 12
3.7.1 Registrierung und Randomisierung. 12
3.7.2 Datenbank und Dateneingabe. 13
3.7.3 Datenanalyse 13

3.8 Einwilligungserklärung/Ethikkommission 13

4 ERGEBNISBESCHREIBUNG 14

4.1 Patientengut und Perioperative Daten 14
4.1.1 Patientenzahl und die Ausschlussgründe 14
4.1.2 Epidemiologische Daten 15
4.1.3 Konversionen 15
4.1.4 Begleiterkrankungen und Voroperationen 15
4.1.5 Perioperative Daten 16
4.1.6 Die graphischen Ergebnisdarstellungen 17

4.2 Schmerzen 18

4.3 Patienten kontrollierte Analgesie (PCA) 21

4.4 Visuell-analoger Fatiguescore 25

4.5 Kosmetisches Ergebnis 26

5 DISKUSSION 27

6 ZUSAMMENFASSUNG 33

7 SCHLUSSFOLGERUNG 34

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: MIKROLAPAROSKOPISCHEN UND LAPAROSKOPISCHEN CHOLEZYSTEKTOMIEN3
TABELLE 2 DEFINITIONEN DER LOKALEN KOMPLIKATIONEN VON PATIENTEN NACH MIKROLAPAROSKOPISCHEN UND LAPAROSKOPISCHEN CHOLEZYSTEKTOMIEN 7
TABELLE 3: PERIOPERATIVER UNTERSUCHUNGSPLAN BEI LAPAROSKOPISCHEN UND MIKROLAPAROSKOPISCHEN CHOLEZYSTEKTOMIEN 12
TABELLE 4: AUSSCHLUSSGRÜNDE UND ZAHL DER AUSGESCHLOSSENEN PATIENTEN NACH MIKROLAPAROSKOPISCHEN UND LAPAROSKOPISCHEN CHOLEZYSTEKTOMIEN 14
TABELLE 5: GESCHLECHT, ALTER, BMI UND KONVERSIONEN DER PATIENTEN NACH MIKROLAPAROSKOPISCHEN UND LAPAROSKOPISCHEN CHOLEZYSTEKTOMIEN 15
TABELLE 6: RISIKOFAKTOREN UND SONOGRAPHISCHER BEFUND DER PATIENTEN NACH MIKROLAPAROSKOPISCHEN UND LAPAROSKOPISCHEN CHOLEZYSTEKTOMIEN 16
TABELLE 7: PERIOPERATIVE DATEN DER PATIENTEN NACH MIKROLAPAROSKOPISCHEN UND LAPAROSKOPISCHEN CHOLEZYSTEKTOMIEN.....16
TABELLE 8: NICHTVERGLEICHENDE ODER VERGLEICHENDE NICHT RANDOMISIERTE STUDIEN.....30
TABELLE 9: VERGLEICHENDE RANDOMISIERTE STUDIEN 31

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 VISUELLE ANALOGSKALA FÜR SCHMERZEN 5
ABBILDUNG 2: FASSZANGE UND TROKARHÜLSEN 10 MM, 5 MM UND 2,5 MM 10
ABBILDUNG 3: VISUELL-ANALOGER SCHMERZSCORE IN RUHE NACH LAPAROSKOPISCHEN UND MIKROLAPAROSKOPISCHEN CHOLEZYSTEKTOMIEN.....18
ABBILDUNG 4: VISUELL-ANALOGER SCHMERZSCORE BEIM HUSTEN NACH LAPAROSKOPISCHEN UND MIKROLAPAROSKOPISCHEN CHOLEZYSTEKTOMIEN 19
ABBILDUNG 5: VISUELL-ANALOGER SCHMERZSCORE BEIM AUFRICHTEN NACH LAPAROSKOPISCHEN UND MIKROLAPAROSKOPISCHEN CHOLEZYSTEKTOMIEN 20
ABBILDUNG 6: KUMULATIVE MORPHINDOSIS DER PATIENTEN NACH MIKROLAPAROSKOPISCHEN UND LAPAROSKOPISCHEN CHOLEZYSTEKTOMIEN (MG/KG KÖRPERGEWICHT) 21
ABBILDUNG 7: KUMULATIVE FREQUENZ VERABREICHTER SCHMERZMITTELBOLI DER PATIENTEN NACH MIKROLAPAROSKOPISCHEN UND LAPAROSKOPISCHEN CHOLEZYSTEKTOMIEN.....22
ABBILDUNG 8: FREQUENZ DER SCHMERZMITTELANFORDERUNGEN DER PATIENTEN NACH MIKROLAPAROSKOPISCHEN UND LAPAROSKOPISCHEN CHOLEZYSTEKTOMIEN 23
ABBILDUNG 9: . KUMULATIVE FREQUENZ VERGEBLICHER SCHMERZMITTELANFORDERUNGEN DER PATIENTEN NACH MIKROLAPAROSKOPISCHEN UND LAPAROSKOPISCHEN CHOLEZYSTEKTOMIEN 24
ABBILDUNG 10: VISUELL-ANALOGER FATIGUESCORE DER PATIENTEN NACH MIKRO-LAPAROSKOPISCHEN UND LAPAROSKOPISCHEN CHOLEZYSTEKTOMIEN 25
ABBILDUNG 11: VISUELL-ANALOGER SCORE DES KOSMETISCHEN ERGEBNISSES DER PATIENTEN NACH MIKROLAPAROSKOPISCHEN UND LAPAROSKOPISCHEN CHOLEZYSTEKTOMIEN (MEDIAN UND 95% KONFIDENZINTERVAL).....26

1 Einleitung

Die Entfernung einer Gallenblase mit der laparoskopischen Standardausrüstung am Menschen wurde erstmals von Mouret (66,62) 1987 durchgeführt und durch Dubois und Perissart (65,68,69) bekannt und verbreitet. Zuvor hatte jedoch schon Mühe (Böblingen) 1985 das Verfahren in die Klinik eingeführt, allerdings mit einem modifizierten, mit Optik ausgestatteten Rektoskop und CO_2-Insufflation (65,62). Seitdem hat die laparoskopische Cholezystektomie weltweite Verbreitung gefunden und hat somit den entscheidenden Anstoß für die Entwicklung der minimal-invasiven Chirurgie gegeben.

Seit den ersten Berichten über die laparoskopische Cholezystektomie hat sich dieses Verfahren in den Industrieländern rasch als neuer Standard bei der elektiven chirurgischen Therapie des symptomatischen Gallensteinleidens durchsetzen können. Die wesentlichen Vorteile der laparoskopischen Cholezystektomie gegenüber der konventionellen oder der durch eine Minilaparotomie durchgeführte Cholezystektomie wurden in verschiedenen Studien mehrfach belegt: 1. Verminderung der postoperativen Schmerzen (21,22), 2. geringere Beeinträchtigung der Lungenfunktion (1,2,3,4), 3. Reduktion der postoperativen Fatigue (31,35,36) und 4. besseres kosmetisches Ergebnis (53).

Der technische Fortschritt führte in jüngster Vergangenheit zur Neuentwicklung kleinerer Kamerasysteme und laparoskopischer Instrumente. So ist seit einiger Zeit die Durchführung der Cholezystektomie durch Inzisionen von 2-5 mm Größe (mikrolaparoskopische Cholezystektomie) anstatt der sonst üblichen 5-10 mm großen Hautschnitte (laparoskopische Cholezystektomie) möglich. Sollte die sogenannte mikrolaparoskopische Cholezystektomie im Vergleich zu einfach laparoskopische Cholezystektomie mit weiteren Vorteilen im postoperativen Verlauf einhergehen, wäre dies ein wesentlicher Fortschritt in der chirurgischen Therapie der Cholezystolithiasis.

2 Aufgabenstellung

In einer randomisierten, kontrollierten, einfach verblindeten Studie sollte untersucht werden, ob die mikrolaparoskopische Cholezystektomie im Vergleich zu laparoskopischen Cholezystektomie zu klinisch relevanten Vorteilen im postoperativen Verlauf führt. Dazu wurden die perioperativen Schmerzen, Fatigue und das kosmetische Resultat untersucht.

3 Methodik

3.1 Studienhypothese und Fallzahlschätzung

Die zur Fallzahlschätzung formulierte Nullhypothese (H_0) der Studie lautete, dass der postoperative Schmerzmittelverbrauch nach der mikrolaparoskopischen und der laparoskopischen Cholezystektomie nicht unterschiedlich sind
Die zur Fallzahlschätzung formulierte Alternativhypothese (H_A) lautete, dass die mikrolaparoskopische Cholezystektomie im Vergleich zur laparoskopischen Technik zu einem unterschiedlichen postoperativen Schmerzmittelverbrauch führt.

Die Fallzahl wurde mit einem zweiseitigen Test und einem $\alpha = 0{,}05$ und einem $\beta = 0{,}2$ (Power = 0,8) unter folgenden Bedingungen geschätzt

1. Die Anwendung der mikrolaparoskopischen Technik reduziert den Schmerzmittelverbrauch von der Operation bis zum Morgen des 3. postoperativen Tages im Vergleich zur Kontrollgruppe der laparoskopisch operierten Patienten um 20%
2. Die Standardabweichung des Schmerzmittelverbrauchs in der Kontrollgruppe beträgt 25%.

Zum Nachweis eines derartigen Unterschiedes zwischen beiden Gruppen wären 25 Patienten in jeder Gruppe erforderlich.

3.2 Zielkriterien

Das Hauptzielkriterium der Studie, anhand deren auch die Fallzahlschätzung erfolgte, war der postoperative Schmerzmittelverbrauch während einer patientenkontrollierten Analgesie (PCA). Nebenzielkriterien der Studie waren:

1. das subjektive Schmerzempfinden, ermittelt mit einer visuell-analogen Schmerzskala
2. die postoperative Fatigue, gemessen mit einer visuell-analogen Müdigkeitsskala
3. die Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation, gemessen mit einer visuell-analogen Zufriedenheitsskala

Zusätzlich wurden folgende Daten erfasst : die Häufigkeit von Konversionen, die Dauer des operativen Eingriffs, der postoperative Krankenhausaufenthalt, die postoperative Arbeitsunfähigkeitsdauer und die Inzidenz perioperativer Komplikationen.

3.3 Studienpatienten

3.3.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden volljährige Patienten mit symptomatischer Cholezystolithiasis aufgenommen, bei denen eine elektive laparoskopische Cholezystektomie durchgeführt werden sollte. Der Allgemeinzustand der Patienten musste der Klasse I bis III der American Society of Anesthesiolgy (ASA) entsprechen.

3.3.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit Organversagen, die der ASA Klasse IV zugeordnet wurden, und Patienten bei denen die Cholezystektomie wegen einer akuten Cholezystitis erfolgen musste, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Patienten mit bekannter Koagulopathie, Thrombozytopenie von weniger als 60.000 pro ml, Thrombinzeit von mehr als 20 Sekunden oder einer Thromboplastinzeit, die länger als 50 Sekunden betrug, wurden dann ausgeschlossen, wenn sie präoperativ nicht ausreichend substituiert werden konnten. Weiterhin wurden Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen, chronischem Schmerzmittel- oder Alkoholabusus aus der Studie ausgeschlossen, da bei diesen Patienten von einem erhöhten Schmerzmittelbedarf oder einer stärkeren postoperativen Fatigue ausgegangen werden muss. Eine Adipositas per magna (BMI>32 kg/m^2) und durch Sonographie erfassten Gallensteine von mehr als 2 cm Durchmesser führten ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie. Weder die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Rasse, noch zu einem Geschlecht waren ein Ausschlusskriterium.

3.3.3 Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen

Bei allen Patienten wurde die Anamnese und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Anamnestische und körperliche Auffälligkeiten wurden bei Bedarf in Kooperation der Klinik für Kardiologie und Pneumologie der Charitè (Klinikdirektor: Prof. Dr. Baumann) oder der Klinik für Gastroenterologie der Charitè (Klinikdirektor: Prof. Dr. Lochs) abgeklärt. Danach wurden die Begleiterkrankungen und Risikofaktoren der Patienten nach der Definition der Klinikdokumentation der Universitätsklinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Medizinischen Fakultät Charité dokumentiert. (Tabelle 1)

Tabelle 1: mikrolaparoskopischen und laparoskopischen Cholezystektomien

Kardiale Begleiterkrankungen	Therapiebedürftige koronare Herzerkrankungen, Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz
Arterielle Hypertonie	Dauerhafte Erhöhung des Blutdruckes, die eine medikamentöse Therapie erforderlich macht
Pulmonale Begleiterkrankungen	Alle therapiebedürftigen Ventilationsstörungen
Diabetes mellitus	Glukose-Stoffwechselstörung, die eine Medikamentöse Therapie erforderlich macht
Renale Begleiterkrankungen	Alle Erkrankungen, die Nierenfunktion deutlich (Kreatinin > 130 µmol/l, oder Harnstoff>10 mmol/l) einschränken

Im Studienbuch jedes Patienten wurden preoperativ folgende Daten erfasst: Begleiterkrankungen, Voroperationen, Symptome, paraklinische Daten (Hämatokrit, Leukozyten, CRP) und der sonografische Befund.

3.4 Meßmethoden und Meßparameter

3.4.1 Patientenkontrollierte Analgesie (PCA) und Analgetikaverbrauch

Zur adäquaten Schmerzlinderung während der frühen postoperativen Phase wurde eine patientenkontrollierte Analgesie (PCA) mit Morphinsulfat verabreicht. Die PCA erlaubt die exakte Titrierung des Analgetikums nach den individuellen Erfordernissen des Patienten. Die Anwendung der PCA führt dabei nicht nur zu einer subjektiven Verbesserung der postoperativen Schmerztherapie sondern auch zu einer Reduktion postoperativer pulmonaler Komplikationen und Verwirrtheitszustände(26-30).

Die intravenöse Applikation des Analgetikums erfolgt bei der patientenkontrollierten Analgesie durch eine elektronisch gesteuerte Spritzenpumpe. Der Vorschub dieser Pumpe wird intermittierend durch einen separaten Schalter ausgelöst. So kann sich der Patient nach eigenem Ermessen durch Knopfdruck einen vordefinierten Bolus verabreichen. Die PCA-Pumpe wurde vom Arzt präoperativ programmiert. Dabei galten folgende Definitionen: Bolus - das Volumen, das durch einen Knopfdruck von der Spritzenpumpe an den Patienten abgegeben wird; Bolusdosis - Dosis des Analgetikums, die in einem Bolus enthalten ist, bezogen auf das Körpergewicht des Patienten; Basalrate - die Geschwindigkeit, mit der die Pumpe kontinuierlich d.h. auch ohne Anforderung durch den Patienten eine Basismenge des Analgetikums abgibt; Unterbrechungsintervall - das Zeitintervall, für das die Pumpe nach Abgabe eines Bolus gesperrt bleibt. Innerhalb dieser Sperrfrist lässt sich auch auf erneute Anforderung kein weiterer Bolus verabreichen. Durch das Unterbrechungsintervall und die Programmierung der maximalen Gesamtdosis in einem größeren Zeitraum (z.B. 4–6 Std.) wird die Analgetikaüberdosierung verhindert. Dabei werden zusätzliche frustrane Analgetikaanforderungen, die während des Unterbrechungsintervalls erfolgen (also keinen Bolus auslösen) registriert.

Alle Patienten erhielten PCA-Pumpe im Rahmen der patientenkontrollierten Analgesie für 72 Stunden mit folgenden Einstellungen: 1. keine Basalrate, 2. Bolusdosis 0,02 mg MSO_4(MSI 10, Mundipharma®)/kg Körpergewicht, 3. Unterbrechungsintervall 10 Minuten. Zusätzliche Gaben peripher oder zentral wirkender Analgetika waren nicht vorgesehen

Da der Patient bei der PCA das Analgetikum bei Bedarf abfordert, ist es möglich, den Schmerzmittelbedarf zu bestimmen. Zu diesem Zweck wurde die Gesamtdosis des Analgetikums in einem bestimmten Zeitraum und die Anzahl der vergeblichen Analgetikaanforderungen gemessen.
Die Gesamtdosis an Analgetika, die Anzahl an Nachfragen (unbefriedigte und tatsächlich vorgenommene Applikationen) und die subjektive Schmerzbewertung wurden zur Evaluation der postoperativen Schmerzen ausgewertet. Die subjektive Schmerzbewertung in Ruhe war dabei als Maß der Effektivität der Schmerztherapie angesehen. Die Analgesie wurde bei Bedarf alle 8 Stunden den Bedürfnissen der Patienten angepasst.

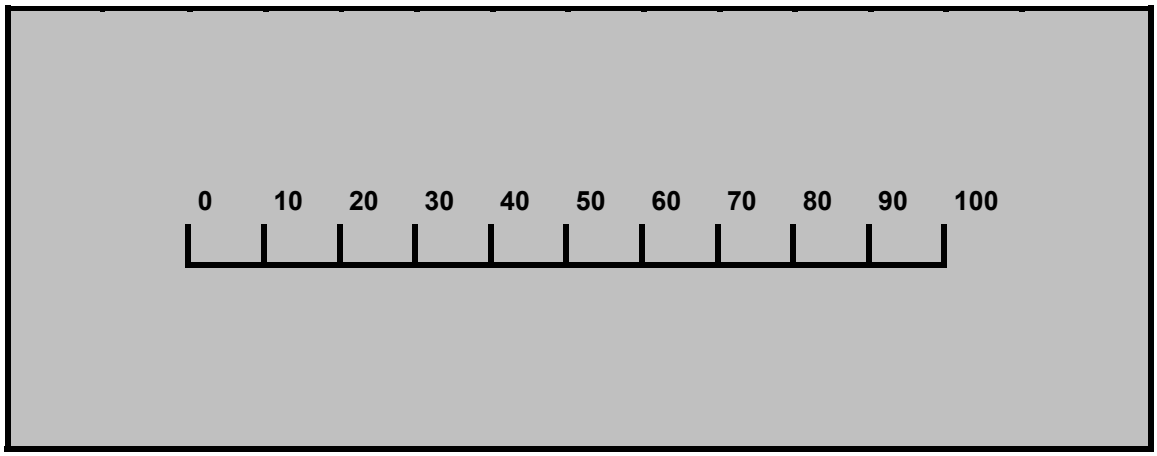
3.4.2 Visuelle Analogskala (VAS)

Die visuelle Analogskala ist ein einfaches Hilfsmittel, mit dem der Patient sein subjektives Schmerz- bzw. Müdigkeitsempfinden ausdrücken kann (27,28). Zwei Querstriche sind im Abstand von zehn Zentimetern auf eine Plastikleiste aufgetragen. Der erste Strich, steht für den beschwerdefreien Idealzustand. Die zweite Markierung ist der Ausdruck der maximal vorstellbaren Schmerzen, bzw. maximal ausgeprägte Müdigkeit. Der Patient wird gebeten, sein momentanes Schmerz- bzw. Fatigue mit einem an der Leiste angebrachten Schieber zwischen den beiden erläuterten Querstrichen einzustellen. Auf der Rückseite, für den Patienten nicht sichtbar, ist die zehn Zentimeter lange Strecke in gleich große Abschnitte skaliert. Dadurch kann die subjektive Schmerzeinstellung des Patienten aufgrund der Übertragbarkeit in Zahlenwerte für einen aussagekräftigen Vergleich beider Methoden herangezogen werden. (54,55,56)

Es wurde eine Messung vor der Operation und mehrere Messungen postoperativ durchgeführt. Ziel der wiederholten Messungen war es, anhand des ersten, preoperativ festgestellten Bezugswertes, die Entwicklung des Schmerz- bzw. Müdigkeitsscore zu erstellen, und Vergleiche zwischen den beiden Gruppen durchzuführen.

Die Patienten bestimmten selbst die Schmerzintensität mittels einer visuell-analogen Schmerzskala vor der Operation, am Operationstag um 20.00 Uhr, am 1. und 2. Tag um 8.00, 14.00 und 20.00 Uhr, am 3. Tag um 8.00 Uhr und am 7. postoperativen Tag. Alle Schmerzeinschätzungen erfolgten in Ruhe, nach einem Hustenstoß und nach dem Aufsetzen aus dem Liegen auf die Bettkante. Auf der visuell-analogen Schmerzskala waren folgende verbale Hilfen verzeichnet: 0 - keine Schmerzen, 100 - stärkster vorstellbarer Schmerz

Abbildung 1 Visuelle Analogskala für Schmerzen



Zum Untersucher gewendete Seite

Zum Patienten gewendete Seite

3.4.3 Fatigue

Die Messung der postoperativen Müdigkeit oder Fatigue (POF) der Patienten erfolgte im gleichen Rahmen mit Hilfe einer visuell-analogen Müdigkeitsskala nach Christensen (33,36). Diese POF-Skala wurde mit folgenden verbalen Hilfen versehen : 0 - kräftig, Ermüdung nur durch starke körperliche Belastung, 100 - erschöpft, kann keine Hausarbeit verrichten, kurze Spaziergänge sind ermüdend, erheblich erhöhtes Schlafbedürfnis.

Die Bestimmungen des Müdigkeitsscores erfolgten zu folgenden Zeitpunkten: preoperativ, am Operationstag um 20.00 Uhr, am 1. und 2. Tag um 8.00 Uhr, 14.00 Uhr und 22.00 Uhr, am 3. Tag um 8.00 Uhr und am 7. postoperativen Tag.

3.4.4 Kosmetik

Die Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation wurde frühestens 30 Tage nach der Entlassung des Patienten aus der Behandlung mit der Hilfe einer visuell-analogen Zufriedenheitsskala abgefragt. Diese Skala wurde mit verbalen Hilfen unterstützt : 0 - gar nicht zufrieden, 10 - absolut zufrieden.

3.4.5 Arbeitsunfähigkeitsdauer

Die Dauer der Arbeitsunfähigkeit wurde durch telefonische Nachfrage bei den Hausärzten erfragt.

3.4.6 Intra- und postoperative Komplikationen.

Alle intra- oder postoperativen Komplikationen wurden sorgfältig dokumentiert. Dabei wurden allgemeine Komplikationen von lokalen Komplikationen im postoperativen Verlauf unterschieden. Intraoperativ wurden Komplikationen, Konversionsindikationen, Operationszeiten und intraoperative Zusatzbefunde erfasst. Die Definitionen der Komplikationen folgen denen der Klinikdokumentation der Universitätsklinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité. (Tabelle 2)

Tabelle 2 Definitionen der lokalen Komplikationen von Patienten nach mikrolaparoskopischen und laparoskopischen Cholezystektomien

Subkutaner Wundinfekt	lokale Rötung, Schwellung, Überwärmung, putride Wundsekretion
Hämatokritwirksame Nachblutung	Nachblutung aus dem Wundgebiet, die einen Hämatokritabfall von mehr als 5% verursacht
Ileus	Klinischer und radiologischer Nachweis einer Störung der Darmpassage
Intraabdomineller Abszess	Ansammlung von Eiter in einem nicht vorgebildeten, sondern durch Gewebeeinschmelzung entstandenen, allseits abgeschlossenen Gewebehohlraum, die durch Sonographie und / oder Computertomographie bestätigt wird
Gallengangsverschluss	Klinisch manifester (Ikterus, Bilirubinerhöhung) und sonographisch nachgewiesener Verschluss des Gallenganges
Peritonitis	Klinische Zeichen einer Peritonitis, die im Rahmen einer Laparotomie oder Laparoskopie bestätigt werden.

Tabelle 2: Definitionen der lokalen Komplikationen von Patienten nach mikrolaparoskopischen und laparoskopischen Cholezystektomien

Herzinsuffizienz	medikationsbedürftige Funktionsstörung des Herzens ohne Anhalt für Myokardinfarkt oder Herzrhythmusstörungen
Myokardinfarkt	Akuter anhaltender nitrorefraktärer Brustschmerz retrosternal oder linksthorakal, Bestätigung durch CK-MB-Anstieg auf > 6%, Troponin-T-Anstieg und Infarktzeichen im EKG
Lungenembolie	Thorakale Beschwerden und szintigraphischer oder computertomographischer
Pneumothorax	Bestätigung durch radiologische Thoraxuntersuchung
Pneumonie	Radiologischer Nachweis eines pulmonalen Infiltrats bei gleichzeitiger Leukozytose > 12.000GPT und Körpertemperatur >38 Grad Celsius bei Ausschluss anderer Infekte
Harnwegsinfekt	Dysurie, Polyurie und Nachweis einer Bakteriurie und Leukozyturie
Makrohämaturie	Makroskopisch sichtbare Erythrozyturie, Bestätigung durch Urinsediment
gastrointestinale Blutung	Blutung mit Hkt-Abfall und Nachweis der Blutungsquelle durch Gastroskopie/Koloskopie
Bein/Beckenvenen-Thrombose	Lokalisierte Blutgerinnselbildung in den Bein/Beckenvenen, bestätigt durch Sono/Phlebographie
Neurologische/Psychiatrische Störung	Apoplex, TIA, therapiebedürftiges Durchgangssyndrom

Alle Komplikationen mussten vom Studienleiter oder dessen Stellvertreter als solche bezeichnet werden.

3.5 Operationstechnik

3.5.1 Laparoskopische Gruppe

Die Cholezystektomien erfolgten in der im Operationsstandard der Universitätsklinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Medizinischen Fakultät Charité angegebenen Technik durch insgesamt 4 Trokarhülsen.

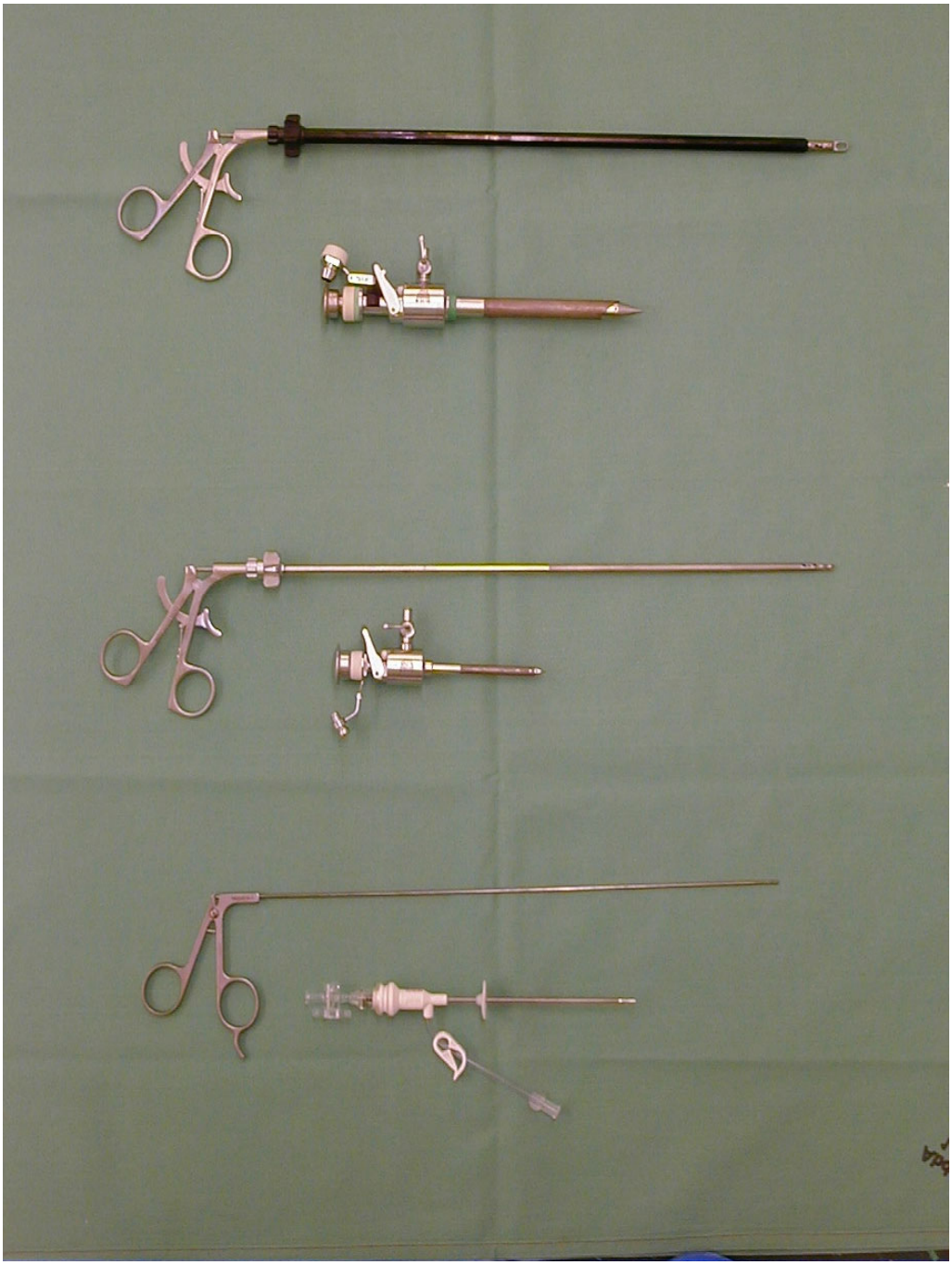
Nach Einleiten der Allgemeinnarkose wurden die Patienten in Rückenlage gelagert. Über die Inzision am Unterrand des Nabels wurde die Verresnadel unter Anheben der Bauchdecken eingebracht. Nach Überprüfung der intraperitonealen Lage wurde das Abdomen mit CO_2 bis zu einem Druck von 12-14 mm Hg insuffliert. Über die Einstichstelle der Verresnadel wurde dann eine 10mm Trokarhülse in die Bauchhöhle eingebracht. Durch diese Führungshülse wurde eine 30°-Optik eingeführt. Die drei übrigen Trokarhülsen wurden unter Sicht plaziert. Zwei Trokarhülsen (5mm) wurden subkostal im rechten Oberbauch und die vierte Trokarhülse (10mm) subxiphoidal rechts positioniert. Diese wurde für Arbeitsgeräte wie Hakenelektrode, Schere, Clipapplikator, Saug- und Spülrohr verwendet. Nach Inspektion der Bauchhöhle und Fassen der Gallenblase, wurde unter Zurückdrängen der Leber nach kranial monopolar mit der Hakenelektrode das Calot`sche Dreieck sorgfältig präpariert. Nach sicherer Identifizierung der Arteria cystica und des Ductus cysticus wurden diese Strukturen geklippt und durchtrennt. Die Gallenblase wurde subserös aus dem Leberbett gelöst. Die so ausgeschälte Gallenblase wurde nach Umsetzen der Optik in einem Bergebeutel durch die infraumbilikale Inzision geborgen. Konnte die Gallenblase nicht in toto aus dem Bauch gezogen werden, bestand die Möglichkeit, die Gallenblase im Bergebeutel zu eröffnen, den Inhalt abzusaugen und Konkremente manuell zu zertrümmern. Eine sorgfältige Inspektion, Blutstillung und subhepatische Einlage einer 12-Charriere Robinsondrainage durch die rechtslaterale Trokarinzision beendeten die Operation. Um eine möglicht geringere Streuung des Intervalls zwischen Operationsende und Untersuchungszeitpunkt zu gewährleisten, wurden alle Operationen jeweils am Vormittag durchgeführt.

Abbildung 2: Fasszange und Trokarhülsen 10 mm, 5 mm und 2,5 mm

10 mm

5 mm

2,5 mm



3.5.2 Mikrolaparoskopische Gruppe

Die mikrolaparoskopische Cholezystektomie erfolgt ebenfalls in der im Operationsstandard der Universitätsklinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité, angegebenen Technik durch insgesamt 4 Trokarhülsen. Die Trokarposition war mit der der laparoskopischen Gruppe identisch. Im Unterschied zur laparoskopischen Technik wurden jedoch kleinere Trokarhülsen verwendet. Dabei wurden 5-mm Trokarhülsen infraumbilikal und im Epigastrium eingebracht. Zwei 2-mm Trokarhülsen wurden unterhalb des rechten Rippenbogenrandes in Medioklavikularlinie und vorderer Axillarlinie platziert. Am Ende der Operation wird eine 12-Charriere Robinsondrainage durch die rechtslaterale Trokarinzision eingelegt. Da die 5 mm Visiports derzeit nicht vorliegen, wurde die erste 5 mm Trokarhülse durch eine Minilaparotomie eingeführt.

Für die Operateure wurde vor dem Beginn der Studie eine Lernphase eingeplant. Alle Studienpatienten wurden von Chirurgen operiert, die mit den mikrolaparoskopischen Instrumenten vertraut waren.

3.5.3 Perioperatives anästhesiologisches Management:

Die im Rahmen der Studie angewendeten Narkosetechniken sind als Routineverfahren in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charitè (Direktor: Prof. Dr. Dr. med. W. Kox) eingeführt. Allen Patienten wurde vor Beginn der Operation eine Magensonde gelegt, es erfolgte keine Spinal- oder Periduralanästhesie. Alle Narkosen wurden in standardisierter Technik durchgeführt, es wurde niemals N_2O verwendet. Die intraoperative Analgesie erfolgte mit Fentanyl. Die Beatmung erfolgte kontrolliert nach endotrachealer Intubation mit einer FiO_2 von 50% bei einem PEEP von 5 cm H_20. Das Atemminutenvolumen wurde so adaptiert, dass eine durch Resorption des CO_2 aus dem Pneumoperitoneum entstehende Hyperkapnie durch Hyperventilation ausgeglichen wurde. Zu diesem Zweck erfolgten die kontinuierliche Messung des endexspiratorischen CO_2-Partialdruckes. Alle Patienten wurden unmittelbar postoperativ extubiert.

3.6 Studienablauf

Patienten, bei denen eine elektive laparoskopische Cholezystektomie erfolgen sollte, wurden über die Studie informiert und aufgeklärt. Erst wenn der Patient die Einwilligungserklärung unterschrieben hatte, wurde er vorläufig in die Studie aufgenommen. Jeder Patient wurde preoperativ ausführlich über den Studienablauf durch den Stationsarzt oder einen die Studie betreuenden Arzt aufgeklärt. Die Patienten wurden über die patientengesteuerte Analgesie und die visuell-analogen Schmerz- und Fatigueskalen eingehend informiert. Die Patienten wurden über einen vorhergehenden Narkotika- oder Schmerzmittelabusus und chronische Schmerzsymptome befragt, gleichzeitig erfolgte die Bestimmung des Fatigue- und Schmerzscores. Am Tag vor der Operation erfolgte die Randomisierung des Patienten, das Ergebnis der Randomisierung wurde intraoperativ einem blickdichten Umschlag entnommen.

Alle operativen Eingriffe wurden unter Aufsicht eines Facharztes für Chirurgie durchgeführt. Alle Informationen über den chirurgischen Eingriff, intraoperative Komplikationen, Dauer der Operation und Anästhesie wurden dokumentiert. Insbesondere die Ursachen für die Konversion des mikrolaparoskopischen Eingriffs zur laparoskopischen Operation oder für die komplette Konversion zur konventionellen Cholezystektomie wurden vom Operateur unmittelbar am Ende der Operation ausführlich beschrieben. Die Dauer der Operation wurde festgehalten, die nasogastrale Sonde wurde am Ende der Operation entfernt. Die Verbände der Patienten wurden so angelegt, dass nicht zu erkennen war, welcher Gruppe der Patient zugeordnet worden war.

Alle Patienten wurden in der postoperativen Phase in derselben Weise behandelt. Die PCA-Therapie wurde unmittelbar nach Wiederaufnahme der Patienten auf die Station begonnen. Alle Patienten erhielten am Tag der Operation 2000 ml Sterofundin-BG5. Die Drainage wurde am

Morgen des 1. Tages entfernt, anderenfalls musste der Grund für das Belassen der Drainage dokumentiert werden. Am ersten postoperativen Tag wurde allen Patienten strenge Grunddiät ohne zusätzliche Infusionen verabreicht. Postoperativ erfolgten am Operationstag um 22.00 Uhr, sowie am 1. und 2. Tag um 8.00, 14.00, 20.00 Uhr, am 3. Tag um 8.00 Uhr und bei der Wiedervorstellung am 7. Tag die Bestimmung der Schmerzen und Fatigue mit den visuell-analogen Skalen. Die PCA wurde bis zum Morgen des 3. Tages angewendet. Alle Patienten sollten am 3. postoperativen Tag in die häusliche Umgebung entlassen werden. Falls ein Patient später entlassen wurde, musste der Grund für die spätere Entlassung dokumentiert werden.

Am 7. Tag erfolgte die Nachuntersuchung zur Kontrolle der Wundverhältnisse. Frühestens 30 Tage nach dem Eingriff wurde der Patient telefonisch kontaktiert und nach dem Zufriedenheitsgrad mit dem kosmetischen Ergebnis gefragt. Die Dauer der Arbeitsunfähigkeit wurde ebenso telefonisch beim Hausarzt des Patienten erfragt.

Tabelle 3: Perioperativer Untersuchungsplan bei laparoskopischen und mikrolaparoskopischen Cholezystektomien

Zeitpunkt	**Uhrzeit**	**Ärztliche Untersuchung/Messung**
preoperativ		Aufklärung, Anamnese, Randomisierung, Erläuterung der PCA-Pumpe und der visuell-analoger Skala, Messung der VAS Schmerz und Fatigue
OP-Tag	22.00	PCA-Daten, VAS Schmerz und Fatigue
1. Tag	8.00	PCA-Daten, VAS Schmerz und Fatigue
	14.00	PCA-Daten, VAS Schmerz und Fatigue
	20.00	PCA-Daten, VAS Schmerz und Fatigue
2. Tag	8.00	PCA-Daten, VAS Schmerz und Fatigue
	14.00	PCA-Daten, VAS Schmerz und Fatigue
	20.00	PCA-Daten, VAS Schmerz und Fatigue
3. Tag	8.00	PCA-Daten, VAS Schmerz und Fatigue
7. Tag		VAS Schmerz und Fatigue
Frühestens 30 Tage postoperativ		VAS Kosmetik, Arbeitsunfähigkeitsdauer

3.7 Datenverarbeitung und statistische Analyse

3.7.1 Registrierung und Randomisierung.

Patienten, die für die Studie geeignet waren, mussten vor der Operation eine Einwilligungserklärung unterschreiben. Der Studienkoordinator oder sein Stellvertreter überprüften

anhand einer Checkliste, ob alle Bedienungen für eine Aufnahme in die Studie erfüllt waren und keine Ausschlußkriterien vorlagen. Als klinisch relevante Stratifizierungsmerkmale wurden das Alter, das Geschlecht und der Body Mass Index angesehen. Da bei relativ kleinen Stichprobenumfängen eine Balanciertheit in den Behandlungsarten nur schwer zu ereichen ist, wenn unabhängig innerhalb jedes Stratifizierungsschemas randomisiert wird (43), erfolgte eine adaptive Randomisierung, unter Verwendung der Methode der Minimierung (43-45). Dabei wurde die Wahrscheinlichkeit der Zuordnung eines Patienten im Sinne der Minimierung der Unbalanciertheit in Bezug auf die Behandlungsgruppen geändert.

Alle Studienpatienten wurden über ein Computerprogramm randomisiert (51) und entweder dem laparoskopischen oder dem microlaparoskopischen Arm der Studie zugeordnet. Erschien die mikrolaparoskopische Operation nicht durchführbar, wurde die Gallenblase laparoskopisch oder konventionell entfernt. Die Gründe für diese Konversion wurden ausführlich dokumentiert. Konvertierte Patienten verblieben als „intent to treat“ in der jeweiligen Gruppe, in die sie zuerst randomisiert worden waren.

3.7.2 Datenbank und Dateneingabe.

Die erhobenen Befunde, Messergebnisse, Begleiterscheinungen und alle gemäß Prüfplan erhobenen Daten wurden in einem Studienbuch erfasst. Zur Sammlung der Daten wurde eine relationale dBase IV-kompatible Datenbank (Paradox für DOS 3.5) auf einem Personalcomputer verwendet.

3.7.3 Datenanalyse

Um den gesamten postoperativen Verlauf einzelner Parameter zusammenfassend beurteilen zu können, wurde die Fläche unter der Verlaufskurve („Area under the Curve“(71)) für die einzelnen Parameter berechnet und zwischen beiden Gruppen verglichen. Durch diesen umfassenden statistischen Vergleich des gesamten beobachteten Verlaufes konnte auf wiederholte statistische Tests verzichtet werden.

Für alle Zielgrößen wurden die Befunde zunächst exploratorisch untersucht und deskriptiv ausgewertet (47-53). Als konfirmatorische Auswertungsmethode wurden Vergleiche der mittleren Tendenz (Median) und beider Verteilungen (95% Konfidenzinterval) verwendet. Bei normalverteilten Parameter erfolgten die Gruppenvergleiche mit dem t-Test, bei nichtnormalverteilten Parameter mit dem Mann-Whitney-U-Test (15, 47-53).

Die Auswertung der Daten und die statistische Verarbeitung erfolgte mit dem Statistical Analysis System (SAS 6.12® für Windows 95) in der Universitätsklinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin.

3.8 Einwilligungserklärung/Ethikkommission

Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden über die Studie aufgeklärt und hatten eine Einwilligungserklärung unterschrieben.

Die gesamte Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Charitè (Leiter: Professor Dr. med. Übelhack) vorgelegt und von ihr genehmigt (Vorgang Nr.: 714).

4 Ergebnisbeschreibung

4.1 Patientengut und Perioperative Daten

4.1.1 Patientenzahl und die Ausschlussgründe

Von Dezember 1997 bis November 1998 wurden an der Chirurgischen Klinik Charite 94 Patienten cholezystektomiert. Davon konnten 50 Patienten (53%) unter Beobachtung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen werden. 25 Patienten wurden nach Randomisierung der laparoskopischen Gruppe und weitere 25 der mikrolaparoskopischen Gruppe zugeordnet. Die Gründe für den Ausschluss von Patienten und die Anzahl der ausgeschlossenen Patienten sind in der Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Ausschlussgründe und Zahl der ausgeschlossenen Patienten nach mikrolaparoskopischen und laparoskopischen Cholezystektomien

Ausschlussgründe	**n**	**(%)**
Fehlende Einverständniserklärung	9	9,6
Adipositas mit BMI>32 kg/m^2	7	7,4
Nichtverfügbarkeit einer PCA-Pumpe	3	3,2
Konkrement größer als 2 cm	1	1,1
Multiple operative Eingriffe	4	4,3
ASA Klasse >III	4	4,3
Akute Cholezystitis	5	5,3
Sonstige	11	11,7

4.1.2 Epidemiologische Daten

Aufgrund der gewichteten Randomisierung traten zwischen beiden Gruppen keine klinisch relevanten Unterschiede im Durchschnittsalter, Body Mass Index und der Geschlechtsverteilung auf. (Tabelle 5)

Tabelle 5: Geschlecht, Alter, BMI und Konversionen der Patienten nach mikrolaparoskopischen und laparoskopischen Cholezystektomien

	laparoskopische (n=25)	**mikrolaparoskopische (n=25)**	**p-value**
Weiblich	17	18	
Männlich	8	7	1,0
Alter(Jahre)	52(38-55)	44(32-57)	0,6
BMI(kg/m^2)	27,5(23,8-28,4)	24,7(23,6-25,6)	0,5
Konversionen	1	1	

4.1.3 Konversionen

In jeder Gruppe erfolgte jeweils eine Konversion. Ein Patient der laparoskopischen Gruppe musste konventionell cholezystektomiert werden, da überraschend eine akute Cholezystitis vorlag und die Anatomie laparoskopisch nicht eindeutig zu identifizieren war. Die Konversion von der mikrolaparoskopischen zu laparoskopischen Cholezystektomie erfolgte, weil eine entzündlich verdickte Gallenblase mit den 2 mm-Instrumenten nicht zu manipulieren war. Die konvertierten Patienten verblieben gemäß des „intent to treat“- Prinzips in den jeweiligen Gruppen, denen sie durch die Randomisierung zugeordnet worden waren.

4.1.4 Begleiterkrankungen und Voroperationen

Bei 19 (38%) der 50 Studienpatienten wurden Begleiterkrankungen diagnostiziert. Davon gehörten 12 (24%) Patienten der mikrolaparoskopischen und 7 (14%) Patienten der laparoskopischen Gruppe an ($p>0,05$). 21 (42%) aus der microlaparoskopischen und 17 (34%) Patienten aus der laparoskopischen Gruppe waren bereits zuvor an anderen Organen voroperiert worden. Begleiterkrankungen gemäß Tabelle 2 wiesen 7 (14%) Patienten aus der laparoskopischen und 5 (10%) Patienten aus der mikrolaparoskopischen Gruppe auf.

Bei allen 50 Patienten dieser Studie erfolgte präoperativ routinemäßig eine Oberbauchsonographie. Bei jeweils 5 (10%) Patienten jeder Gruppe fanden sich Zeichen einer chronischen Cholecystitis. Lediglich bei 4 (8%) Patienten der laparoskopischen und 5 (10%) Patienten der mikrolaparoskopischen Gruppe wurde ein solitäres Konkrement dargestellt. Bei den restlichen Patienten wurden multiple Konkremente diagnostiziert. (Tabelle 6).

Tabelle 6: Risikofaktoren und sonographischer Befund der Patienten nach mikrolaparoskopischen und laparoskopischen Cholezystektomien

	Laparoskopische Gruppe	**Mikrolaparoskopische Gruppe**
Begleiterkrankungen	7(14%)	12 (24%)
Voroperationen	17(34%)	21(42%)
Sonografischer Befund		
Multiple Konkremente	21(42%)	20(40%)
Solitäres Konkrement	4(8%)	5(10%)
Chron. Cholecystitis	5(10%)	5(19%)

4.1.5 Perioperative Daten

Die Eingriffs- und die Narkosedauer zeigte für das mikrolaparoskopische und laparoskopische Verfahren keine wesentlichen Unterschiede. In der mikrolaparoskopischen Gruppe betrug die Operationszeit 70(60-85) und in der laparoskopischen Gruppe 70(60-87) Minuten. Die mikrolaparoskopisch operierten Patienten befanden sich durchschnittlich 122(67-235) Minuten im Operationssaal. Der Aufenthalt im Operationssaal der laparoskopisch operierten Patienten dauerte 127(67-235) Minuten. (Tabelle 7).

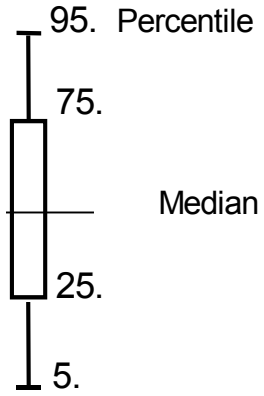
Tabelle 7: Perioperative Daten der Patienten nach mikrolaparoskopischen und laparoskopischen Cholezystektomien

	Laparoskopische Gruppe	**Mikrolaparoskopische Gruppe**
Begleiterkrankungen	7(14%)	12 (24%)
Voroperationen	17(34%)	21(42%)
Intraop. Analgesie (Fentanyl/mg)	0,25(0,2-0,3)	0,25(0,2-0,3)
Eingriffsdauer (Min)	70(60-85)	70(60-87)
Narkosedauer (Min)	127(67-235)	122(67-235)
Postop. AWR-Aufenthalt (Min)	50(45-60)	45(40-70)
Postop. KH-Aufenthalt (Tage)	6,3	5,3
Postop. AU-Dauer (Tage)	23,6	21,1

Es war keine Letalität zu verzeichnen. Keiner der Studienpatienten wurde postoperativ intensivmedizinisch nachbehandelt. Die Art und Menge der intraoperativ verabreichten Opiate, sowie die Länge des postoperativen Aufenthaltes im Aufwachraum (AWR) waren in beiden Gruppen vergleichbar. Nach einer laparoskopischen Cholezystektomie kam es zu einer hämatokritwirksamen Nachblutung, die aber keine Eröffnung des Situs oder Transfusionen verlangte. Sie wurde durch eine bereits liegende subhepatische Drainage abgeleitet und sistierte. Eine unkomplizierte Wundinfektion trat bei einem Patienten der laparoskopischen Gruppe auf. Die wurde konservativ behandelt und heilte nach kurzer Zeit ab. Der stationäre Aufenthalt und die Dauer der Arbeitsunfähigkeit (AU) unterschieden sich nicht zwischen beiden Gruppen (Tabelle 7).

4.1.6 Die graphischen Ergebnisdarstellungen

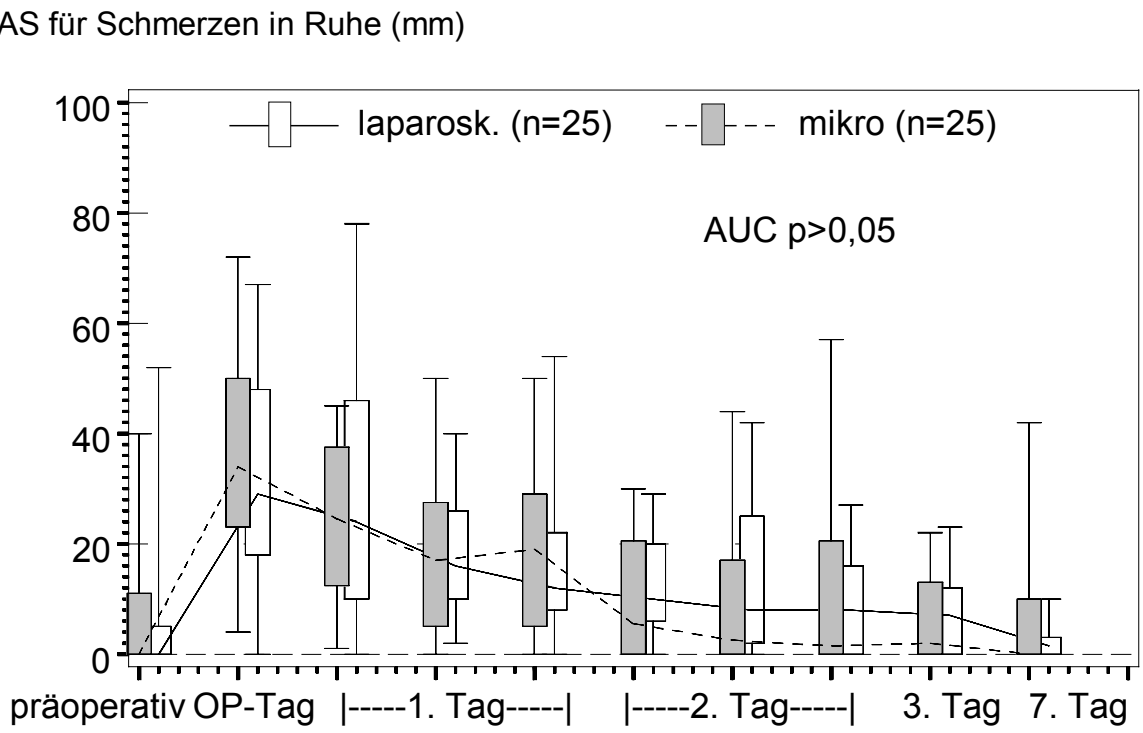
Die graphischen Ergebnisdarstellungen erfolgten in Form sogenannter Box and Wiskerplot (72).



4.2 Schmerzen

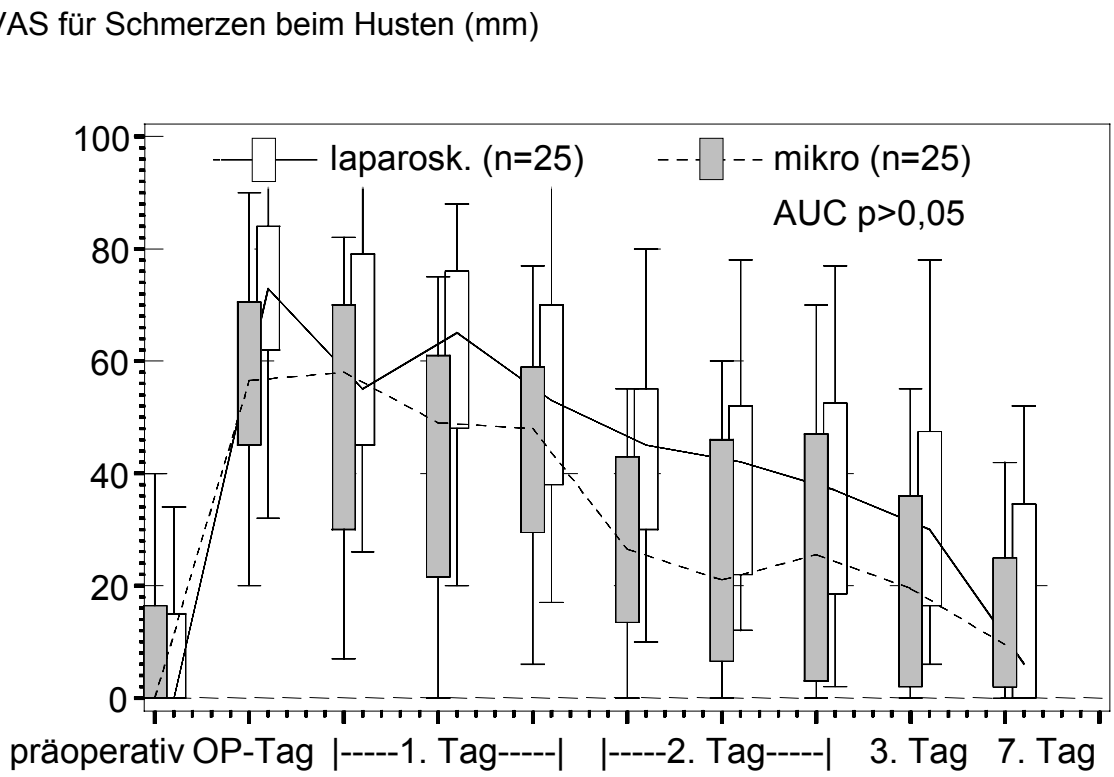
Die präoperative Selbsteinschätzung bestehender Schmerzen in Ruhe ergab keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Innerhalb der ersten drei postoperativen Tage war ein rascher Rückgang des Schmerzempfindens zu verzeichnen.

Abbildung 3: Visuell-analoger Schmerzscore in Ruhe nach laparoskopischen und mikrolaparoskopischen Cholezystektomien



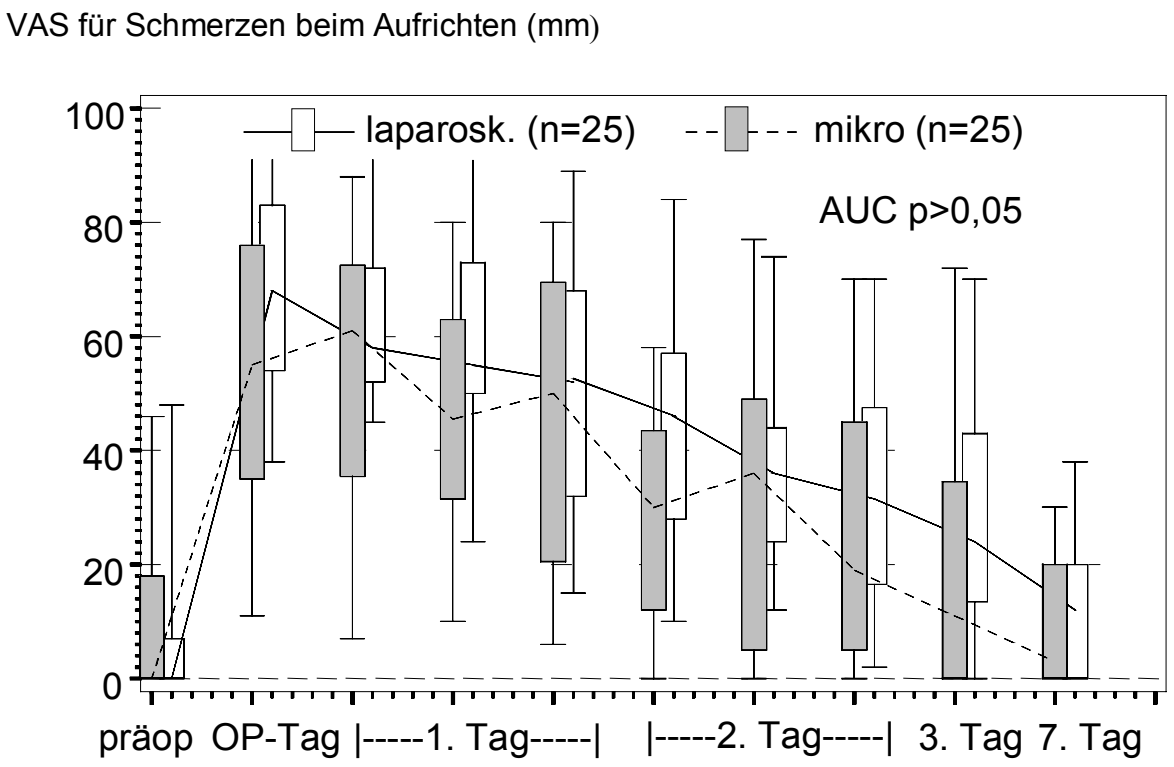
Während am ersten Tag nach der Operation der überwiegende Teil der Patienten noch über deutliche Schmerzen in der Ruhe klagte (laparoskopischen Gruppe 29(22-46); mikrolaparoskopischen Gruppe 34(24-50)), nahm die Schmerzintensität rasch ab. Am siebenten postoperativen Tag bestanden keine wesentlichen Schmerzen mehr: (mikrolaparoskopische Gruppe 0(0-6); laparoskopische Gruppe 1,5(0-2)). Die Berechnung der AUC-Werte ergaben für den gesamten postoperativen Verlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Abbildung 4: Visuell-analoger Schmerzscore beim Husten nach laparoskopischen und mikrolaparoskopischen Cholezystektomien



Wie erwartet, war der VA-Schmerz-Score beim Hustenstoß deutlich höher, als der VA-Schmerz-Score in der Ruhe. Der maximale postoperative VA-Schmerz-Score beim Husten war in der mikrolaparoskopischen Gruppe mit 56,5(46-68) geringer als in der laparoskopischen Gruppe mit 73(62-84)($p<0,05$). Diese Unterschiede hielten teilweise bei den nachfolgenden Messungen an (siehe Abbildung 4), so dass der kumulative Schmerzscore beim Husten in der laparoskopischen Gruppe nach 7 Tagen 406(357-514), jedoch in der mikrolaparoskopischen Gruppe nur 340,5(204-410)($p<0,05$) betrug. Die Berechnung der AUC-Werte für den gesamten postoperativen Verlauf ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

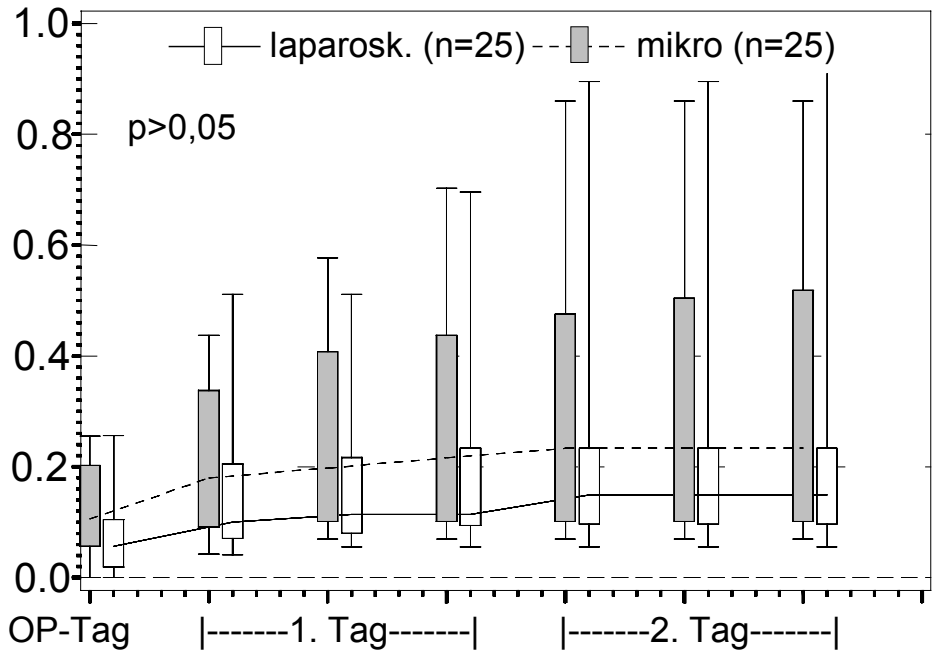
Abbildung 5: Visuell-analoger Schmerzscore beim Aufrichten nach laparoskopischen und mikrolaparoskopischen Cholezystektomien



Die Spitze des VA-Schmerz-Scores beim Aufrichten in der mikrolaparoskopischen Gruppe 61(37-72) war am ersten postoperativen Tag um 8.00 Uhr zu beobachten, während in der laparoskopischen Gruppe der höchste Wert 68(55-78) am Operationstag um 22.00 Uhr registriert wurde. Ebenso wie die Schmerzen beim Hustenstoß war auch das Schmerzempfinden beim Aufrichten innerhalb der ersten drei postoperativen Tage rasch rückläufig. Der kumulative Score aller Messungen war in beiden Gruppen vergleichbar (laparoskopische Gruppe 381(286-503); mikrolaparoskopische Gruppe 350(187-414)(p>0,05)). Die Berechnung der AUC-Werte ergaben für den gesamten postoperativen Verlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

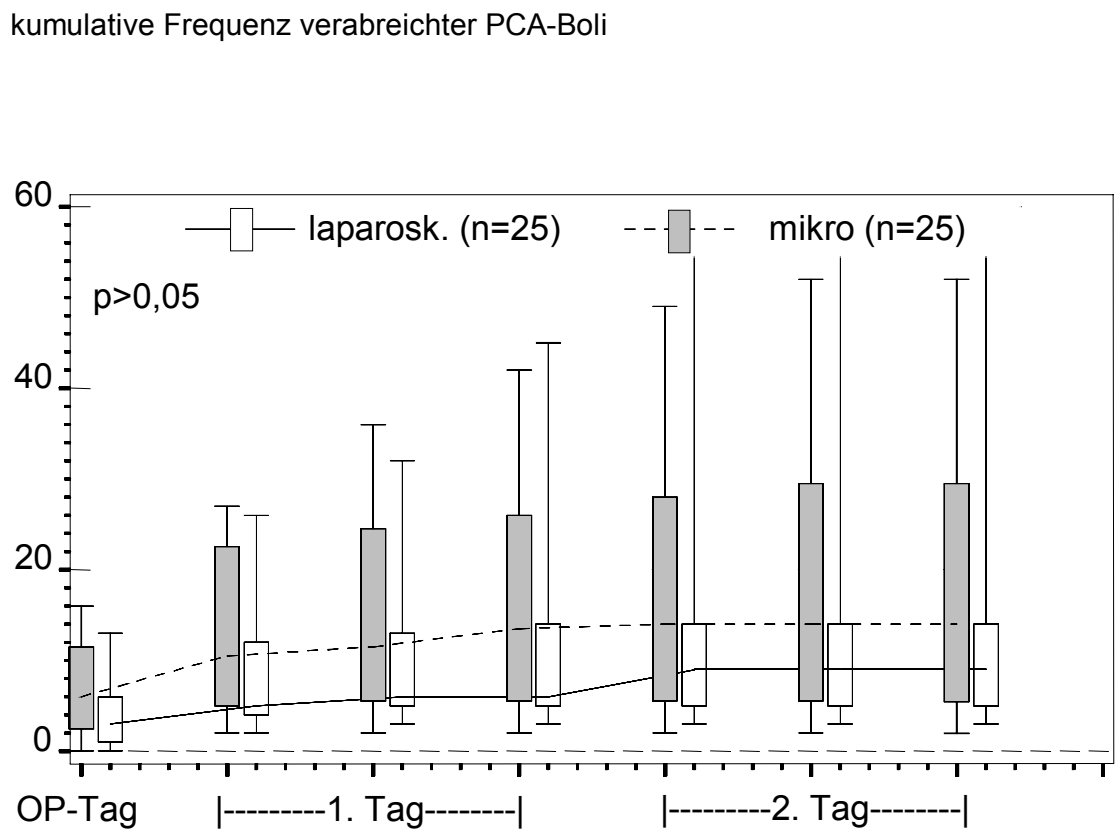
4.3 Patienten kontrollierte Analgesie (PCA)

Abbildung 6: Kumulative Morphindosis der Patienten nach mikrolaparoskopischen und laparoskopischen Cholezystektomien (mg/kg Körpergewicht)



Zum Vergleich des Analgetikabedarfs zwischen beiden Gruppen wurde die kumulative PCA-Morphindosis (in mg/kg KG) von der Operation bis zum Zeitpunkt der jeweiligen PCA-Ablesung verglichen. Am Operationstag verbrauchten die Patienten der mikrolaparoskopischen Gruppe 0,1(0,06-0,9) mg/kg KG etwas mehr Schmerzmittel, als Patienten der laparoskopischen Gruppe 0,06(0,02-0,1)($p<0,05$). Im weiteren Verlauf verringerte sich der Unterschied zwischen den beiden Gruppen, so dass bei keinen der folgenden Messungen relevante Unterschiede nachweisbar waren. Es bestanden keine wesentlichen Unterschiede für die kumulative Analgetikadosis bis zum 3. postoperativen Tag zwischen der mikrolaparoskopischen Gruppe 0,2(0,1-0,46) und der laparoskopischen Gruppe 0,2(0,1-0,23)($p>0,05$).

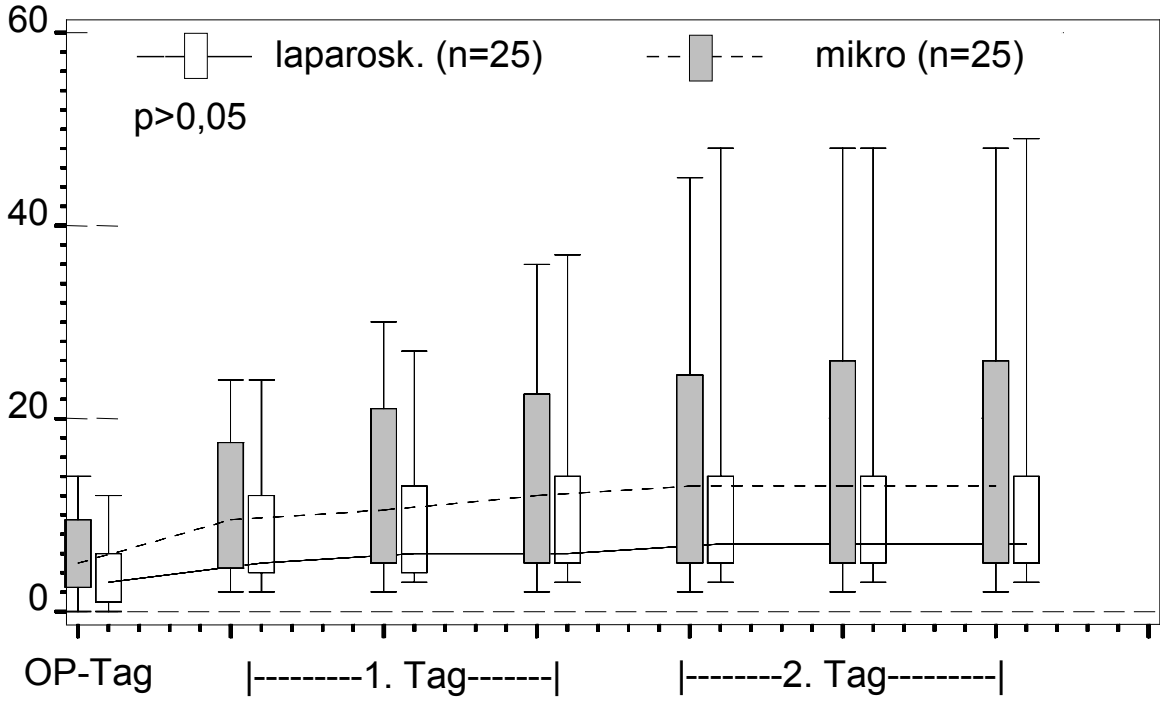
Abbildung 7: Kumulative Frequenz verabreichter Schmerzmittelboli der Patienten nach mikrolaparoskopischen und laparoskopischen Cholezystektomien



Am Operationstag bis 22.00 Uhr bekamen die Patienten der laparoskopischen Gruppe 3(1-5) etwas seltener einen Schmerzmittelbolus als die Patienten der mikrolaparoskopischen Gruppe 5(3-9)($p<0,05$). Bei den weiteren Ablesungen wurde aber kein relevanter Unterschied mehr nachgewiesen. Die kumulative Frequenz aller verabreichten Schmerzmittelboli betrug bis zum 3.Tag für die mikrolaparoskopische Gruppe 13(5-22) und für die laparoskopische Gruppe 7(5-11)($p>0,2$).

Abbildung 8: Frequenz der Schmerzmittelanforderungen der Patienten nach mikrolaparoskopischen und laparoskopischen Cholezystektomien

kumulative Frequenz angeforderter PCA-Boli

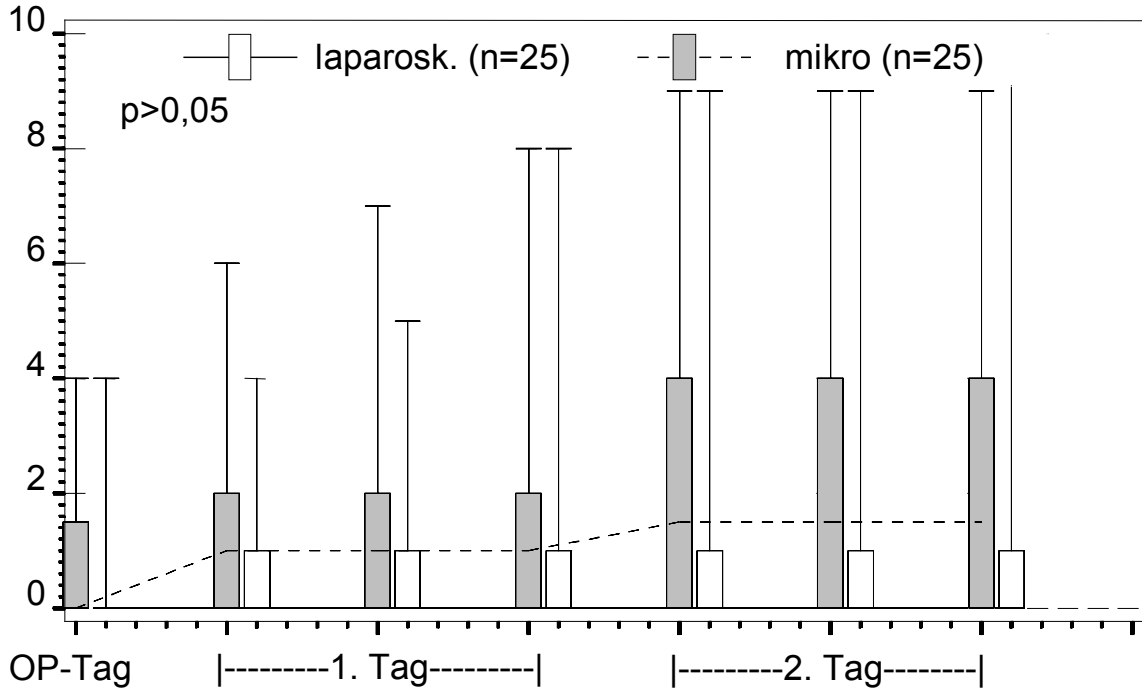


Beobachtungszeitpunkt

Am Operationstag forderte die laparoskopische Gruppe 3(1-6) etwas weniger Schmerzmittelboli als die Patienten der mikrolaparoskopische Gruppe 6(3-11); ($p<0,05$) an. Bei den weiteren Ablesungen wurde aber kein wesentlicher Unterschied mehr nachgewiesen. Ab dem Morgen des 2. postoperativen Tages forderten jeweils 14 (28%) Patienten der beiden Gruppen keinen Schmerzmittel mehr an. Die Summe aller innerhalb der ersten 3 Tage angeforderten Schmerzmittelboli betrug für die mikrolaparoskopische Gruppe 9(5-11) und 14(6-27)($p>0,05$) für die laparoskopische Gruppe.

Abbildung 9: **.** kumulative Frequenz vergeblicher Schmerzmittelanforderungen der Patienten nach mikrolaparoskopischen und laparoskopischen Cholezystektomien

kumulative Frequenz frustraner PCA-Bolusanforderungen



Beobachtungszeitpunkt

Die kumulative Anzahl der vergeblichen Analgetikaanforderungen, die während des 10 minütigen Sperrintervalls der PCA-Pumpe nach einem zuvor gegebenen Analgetikabolus erfolgten, war in der mikrolaparoskopischen Gruppe 0(0-1) nicht höher, als in der laparoskopischen Gruppe 1,5(0-4)(p>0,05).

4.4 Visuell-analoger Fatiguescore

VA-Fatiquescore

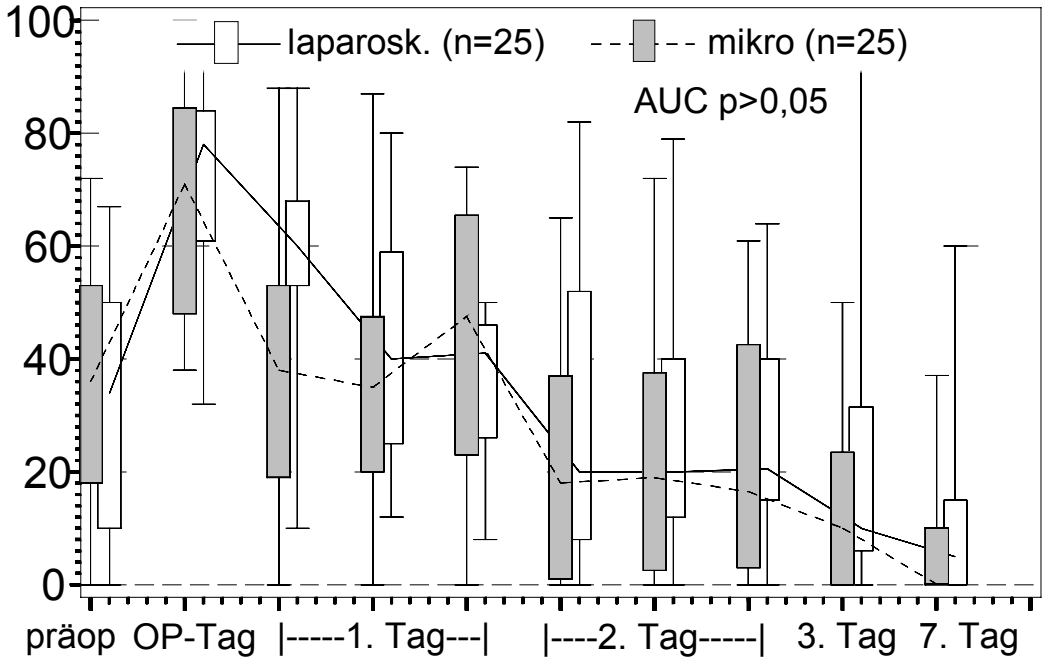


Abbildung 10: Visuell-analoger Fatiguescore der Patienten nach mikro-laparoskopischen und laparoskopischen Cholezystektomien

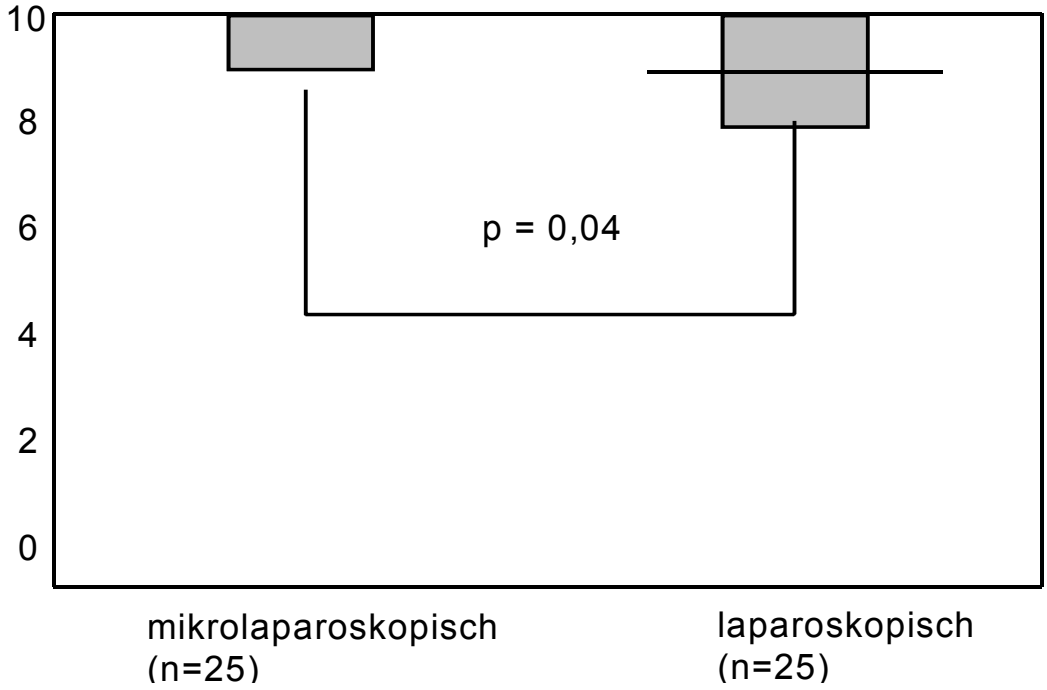
Beobachtungszeitpunkt

Die präoperative Selbsteinschätzung der Fatigue mit Hilfe der visuell-analogen Müdigkeitsskala zeigte in beiden Gruppen vergleichbare Werte (laparoskopische Gruppe 34(12-49), mikrolaparoskopische Gruppe 36(22-53); ($p>0,05$)). Der maximale Wert der postoperativen Fatigue wurde für beide Gruppen am Operationstag um 22.00 Uhr ermittelt (mikrolaparoskopische Gruppe 71(50-83), laparoskopische Gruppe 78(62-83); ($p<0,05$)). Im weiteren Verlauf traten keine Unterschiede der Fatigue mehr auf. Die Berechnung der AUC-Werte ergaben für den gesamten postoperativen Verlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.5 Kosmetisches Ergebnis

Abbildung 11: Visuell-analoger Score des kosmetischen Ergebnisses der Patienten nach mikrolaparoskopischen und laparoskopischen Cholezystektomien (Median und 95% Konfidenzinterval)

VAS für das kosmetische Ergebnis



Operationstechnik

Frühestens 30 Tage nach der Operation wurde die subjektive Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation abgefragt. Die meisten Patienten der mikrolaparoskopischen Gruppe gaben mit 10(9-10) den höchsten Wert der Zufriedenheit an, während in der laparoskopischen Gruppe einige Patienten geringere Zufriedenheit angaben, so dass der Score in der Gruppe mit 9(8-10) etwas niedriger war. Die Berechnung der AUC-Werte ergab einen Unterschied ($p<0,05$) zugunsten der mikrolaparoskopischen Technik.

5 Diskussion

Postoperative Schmerzen sind eines der häufigsten und bedeutendsten Phänomene in der Chirurgie. Sie stellen nach abdominalchirurgischen Eingriffen nicht nur ein subjektives Problem für den betroffenen Patienten dar, sondern können auch objektiv die Entstehung postoperativen Komplikationen wie Hypoventilation, Atelektasenbildung oder Koronarischämie (27) fördern und zu einer Verlängerung des postoperativen Ileus führen (27).

Zur adäquaten Analgesie werden in der frühen postoperativen Phase in der Regel Morphinderivate verwendet, die nach abdominalchirurgischen Eingriffen auf drei verschiedenen Wegen verabreicht werden können:

1. als i.m. Analgesie auf Anforderung des Patienten
2. als kontinuierliche i. v. Analgesie
3. als Patientenkontrollierte i. v. Analgesie mit Hilfe spezieller Infusionspumpen (PCA)(23,24)

Nachteile der ersten beiden Applikationsformen sind wechselnde Serumspiegel des Opiates mit fehlender analgetischer Wirkung oder opiatbedingter Hypoventilation und Atelektasenbildung (27, 29). Dagegen erlaubt die PCA die exakte Titrierung des Analgetikums nach den individuellen Erfordernissen des Patienten. Die Anwendung der PCA führt dabei nicht nur zu einer subjektiven Verbesserung der postoperativen Schmerztherapie, sondern auch zu einer Reduktion postoperativer pulmonaler Komplikationen und Verwirrtheitszustände (27-30).

Die Schwere des subjektiven Schmerzempfindens kann mit Hilfe psychologischer Fragebögen oder einer einfachen visuellanalogen Schmerzskala zuverlässig und reproduzierbar gemessen werden (22). Die postoperativen Schmerzen korrelieren dabei mit der Art der Operation, dem Alter und dem Geschlecht der Patienten (22).

Die postoperative Erschöpfung (postoperative Fatigue, POF) ist eine bislang unvermeidliche Folge operativer Eingriffe, die bei einem Drittel aller Patienten auch noch nach mehr als einem Monat nachgewiesen werden kann (32). Diese POF stellt eine der wesentlichen Ursachen der verlängerten Rekonvaleszenz und verspäteten Rückkehr von Patienten zur normalen Arbeitstätigkeit nach operativen Eingriffen dar (33). Exakte Erklärungen für die Ursache der POF liegen bislang nicht vor. Manipulationen des postoperativen Verlaufs, wie die frühzeitige enterale Ernährung (25) oder Verbesserungen der postoperativen Schmerztherapie (25) können zwar einige Aspekte der Rekonvaleszenz günstig beeinflussen, zeigen jedoch keinerlei Einfluss auf das Ausmaß und die Dauer die POF. Obwohl das Ausmaß der POF mit einer Veränderung der Muskelfunktion nach operativen Eingriffen einhergeht (25), erscheint diese periphere Veränderung eher als eine Folge, und nicht die Ursache des POF–Syndroms zu sein. Vielmehr wird das POF– vorteilhaft (23,65).

Aus diesen Gründen hat sich die laparoskopische Cholezystektomie in den Industrieländern rasch als neuer Standard bei der elektiven chirurgischen Therapie des symptomatischen Gallensteinleidens durchsetzen können.

Als einer der Vorteile laparoskopischer Operationstechniken wird die Verminderung der postoperativen Schmerzen angegeben. Dabei wird die kleinere Inzision als wesentliche Ursache der geringeren Schmerzen angesehen (22). Detaillierte Untersuchungen zum Ausmaß der postoperativen Schmerzen sind jedoch nur selten durchgeführt worden (22,31). Die stärksten Schmerzen treten nach der laparoskopischen Cholezystektomie am 1. postoperativen Tag im Bereich der Inzisionen und im rechtem Oberbauch auf (22). Dabei waren die Schmerzen bei Frauen größer als bei Männern. Hill und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass der Schmerzscore auf einer visuell-analogen Schmerzskala (0-100) bei Patienten mit laparoskopischer Cholezystektomie nach 6 und 18 Stunden signifikant niedriger war (31 ± 6 bzw. 24 ± 7) als nach Syndrom wahrscheinlich durch eine zentrale Dysregulation in der postoperativen Phase verursacht (25). Das subjektive Ausmaß der POF kann mit Hilfe einer von Christensen bereits

1982 eingeführten visuell-analogen Müdigkeitsskala gemessen werden (33). Der mit Hilfe dieser Skala ermittelte Müdigkeitsscore ist hochkorreliert mit dem Herzfrequenzanstieg in postoperativen Orthostase-Test (33) und wurde gegen andere psychologische Scoring–Tests validiert. (31-34)

Seit der Durchführung der ersten laparoskopischen Appendektomie durch Semm (70) und die erste laparoskopische Cholezystektomie durch Mühe, Mouret und Dubois (66,69,68,) sind Techniken zur Therapie zahlreicher abdominaler Erkrankungen entwickelt worden (67). Die Befürworter der laparoskopischen Chirurgie geben als entscheidenden Argument für die videoendoskopischen OP-Verfahren den günstigen postoperativen Verlauf an.

Im Vergleich zu den konventionellen Operationen senkt die laparoskopische Cholezystektomie die postoperative Schmerzen (23,24), verbessert die Lungenfunktion (23,24) und die postoperative Lebensqualität (23,25), führt zu einer geringeren akute Phase Reaktion (23,24) und ist kosmetisch konventioneller Cholezystektomie (72 ± 20 bzw. 48 ± 24).

Bereits der klinische Vergleich von Patienten nach laparoskopischer oder konventioneller Cholezystektomie vermittelt den Eindruck, dass das Ausmaß der POF nach laparoskopischen Cholezystektomie wesentlich geringer ist als nach konventionellen Operationen. Hill und Mitarbeiter (25) fanden nach laparoskopischer Cholezystektomie signifikant niedrigere POF-Scores als nach konventioneller Cholezystektomie. Während die POF-Scores der laparoskopierten Patienten nach 14 Tagen wieder auf das preoperative Niveau gesunken waren, blieben die POF-Scores nach konventioneller Cholezystektomie für mehr als 28 Tage erhöht. Schulze und Thorup (35) berichteten 1993 über vergleichbare Ergebnisse nach laparoskopischen Cholezystektomien. In einer prospektiven Studie zeigen Jakeways und Mitarbeiter (36) 1994, dass der POF-Score 24 und 48 Stunden nach laparoskopischer Cholezystektomie signifikant niedriger war als nach konventioneller Cholezystektomie.

In einer doppelblinden prospektiv-randomisierten Studie wurde unlängst festgestellt, dass auch nach laparoskopischen Cholezystektomie keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zielkriterien Krankenhausaufenthalt und Arbeitsunfähigkeitsdauer bestehen (26). Allerdings wurde der geringere Schmerzmittelbedarf nach laparoskopischen Cholezystektomien auch in dieser Studie erneut bestätigt (17) .

Seit kurzem berichten mehrere Autoren über Ihre Erfahrungen mit „mini-laparoskopischen“ (5,7), „needleoskopischen“ (6) oder „mikrolaparoskopischen“ (9) Cholezystektomien.

Wanatabe et al. berichteten über die 20 mikrolaparoskopischen Cholezystektomien (9). Er verwendete drei 2 mm Trokarhülsen. Die Daten der Kontrollgruppe wurden mit den Ergebnissen einer retrospektiven Befragung von 600 in den letzten 5 Jahren laparoskopisch cholezystektomierten Patienten verglichen. Diese Arbeitsgruppe stellte fest, dass das Platzieren der kleineren Trokarhülsen leichter und schneller erfolgte. Es wurden jedoch die eingeschränkte intraoperative Sicht sowie die schlechte Manipulation einer entzündeter Gallenblase mit den Mikroinstrumenten bemängelt. Die mikrolaparoskopisch operierten Patienten gaben deutlich weniger Schmerzen an und waren mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation sehr zufrieden. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes blieb jedoch unverändert.

Eine weitere Gruppe japanischer Wissenschaftler verwendete für die mikrolaparoskopische Cholezystektomie eine 5 mm und zwei 3 mm Trokarhülsen (7). Es wurden insgesamt 20 Patienten mit den mikrolaparoskopischen Instrumenten cholezystektomiert. Die Daten der Kontrollgruppe von 20 laparoskopisch cholezystektomierten Patienten wurden ebenso retrospektiv erhoben. Die Operationszeit (107,2 ± 50,0)min, die Komplikationsrate (0%), die Anzahl der Schmerzmitteldosen (0,80 ± 0,83), und der postoperative Krankenhausaufenthalt wiesen keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf. Die Manipulation der Gallenblase mit den Mikroinstrumenten erschien den Autoren nicht komplizierter zu sein als mit laparoskopischen Instrumenten. Das kosmetische Ergebnis wurde nach mikroinvasiver Operation als deutlich verbessert erachtet.

Gagner at al. (6) verglichen in einer nicht randomisierten Studie die so genannte

„needleoskopische“ Cholezystektomie mit der laparoskopischen Cholezystektomien. Für den mikroinvasiven Eingriff wurden Trokarhülsen mit 1,7-2,7 mm-Durchmesser verwendet. Es wurden jeweils 60 Patienten laparoskopisch und mikrolaparoskopisch cholezystektomiert. Die Operationszeit mit 98(40-150)min war in der mikrolaparoskopischen Gruppe länger als in der laparoskopischen Gruppe mit 81(65-115)min, ($p<0,05$). Der Krankenhausaufenthalt der beiden Gruppen war nicht unterschiedlich. Der postoperative Schmerzmittelverbrauch war mit 5(0-17)mg in der „needleoskopischen“ Gruppe deutlich geringer als in der laparoskopischen Gruppe mit 17(0-46)mg, ($p<0,05$). Auch das kosmetische Ergebnis war in der „needleoskopischen“ Gruppe besser als nach der laparoskopischen Cholezystektomie.

Ikramuddin et al. untersuchten die 22 „mini-laparoskopischen“ Cholezystektomien in seiner Klinik (5). Dabei wurden drei 2 mm Trokarhülsen verwendet. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 119 min. Der durchschnittliche Blutverlust überschritt nicht 10 ml und die mittlere Krankenhausaufenthaltdauer war mit 7 Stunden extrem niedrig. Im Bereich der 2 mm Hautinzisionen wurden keine Schmerzen angegeben. Obwohl bei dieser Untersuchung keine Kontrollgruppe vorlag, wurde wegen des deutlich verbesserten kosmetischen Ergebnisses die „mini-laparoskopische“ Technik als attraktive Alternative zur laparoskopischen Cholezystektomie empfohlen.

Unger et. al. (63) publizierten Erfahrungen mit mikrolaparoskopischen Cholezystektomien. Diese Gruppe verwendete zwei 2 mm und zwei 5 mm Trokarhülsen. Den 56 mikrolaparoskopisch operierten Patienten wurden die retrospektiv erhobenen Daten von 226 Patienten gegenübergestellt. Die Operationszeit der Prüfgruppe war mit 72±25 Minuten nicht kürzer als in der Kontrollgruppe mit 79±27 Minuten, ($p=0,1$) und die Konversionshäufigkeit von 2 mm zu den 5 mm Instrumenten betrug in der Prüfgruppe 9(16%). In der Prüfgruppe wurde postoperativ Morphindosis 0,21±0,19 mg/kg Körpergewicht verabreicht und der Krankenhausaufenthalt betrug im Durchschnitt 1,3 Tage. Die Patienten waren mit dem kosmetische Ergebnis sehr zufrieden.

In der Ausgabe 1/2001 der Zeitschrift „der Chirurg“ stellten Steinhilper at al. (73) die Technik der mikrolaparoskopischen Cholezystektomie mit den von ihnen entwickelten 2-mm-Instrumenten dar und berichteten über die ersten 34 Patienten, die mit den neuen Instrumenten operiert wurden. Die Autoren behaupteten den schon bei der laparoskopischen Cholezystektomie Vorteil des großen Komforts für den Patienten mit der neuen Technik noch weiter verbessert zu haben. Als Argument für den erhöhten Komfort gaben Steinhilper et al. den geringen Analgetikaverbrauch, das bessere kosmetische Ergebnis und die verkürzte Krankenhausverweildauer bei vergleichbarer Komplikationsrate an. Es wurde dennoch die zusätzliche Verwendung der 15-mm- oder 20-mm-Trokarhülsen zur Gallenblasenbergung bei 7 Patienten (20,5 %) dokumentiert. Im Unterschied zur herkömmlichen Technik der laparoskopischen Cholezystektomie sah die Technik von Steinhilper et al. einen Kamerawechsel bei der Clipapplikation vor. So bemängelte Schwenk in seinem Kommentar (74) zu der Publikation von Steinhilper das nicht kontrollierte Design der Studie. Die Auswirkungen des intraoperativen Wechsels der Kameragröße und –position bei der Clipapplikation müssen ebenso als problematisch erachtet werden.

Tabelle 8: Nichtvergleichende oder vergleichende nicht randomisierte Studien

Autor	**Watanabe et al.(9)**	**Kimura et al. (7)**	**Steinhilper et al. (73)**	**Unger et al. (63)**	**Gagner et al.(6)**
Durchmesser der Trokarhülsen	3x2 mm	1x5 mm 2x3 mm	4x2 mm	2x5 mm 2x2 mm	1x10 mm 3x1,7-2,7 mm
Studienart	vergleichend retrospektiv	vergleichend retrospektiv	vergleichend petrospektiv	vergleichend petrospektiv	vergleichend petrospektiv
Prüfgruppe	20	20	34	56	60
Kontrollgruppe	600	20	267	226	60
Nachteile der Mikrolaparoskopischen					
Vorteile der Mikrolaparoskopischen Cholezystektomie	Kosmet. Ergebnis, postoperativer Schmerz, Schmerzmittelverbrauch	kosmet. Ergebnis	kosmet. Ergebnis Krankenhausaufenthalt Schmerzmittelverbrauch	kosmet. Ergebnis	kosmet. Ergebnis Schmerzmittelverbrauch
Cholezystektomie	technische Schwierigkeiten				Operationsdauer

Obwohl es sich um nichtvergleichende oder vergleichende Studien mit nicht randomisierten Kontrollgruppen handelt, waren die meisten der obengenannten Autoren der Ansicht, dass die mikrolaparoskopische Cholezystektomie ein schonendes, sicheres und elegantes Verfahren sei. Bezüglich der Schmerzempfindung, des Schmerzmittelverbrauches, der Bequemlichkeit der Mikroinstrumenten waren die Daten jedoch nicht einheitlich. Unter Anderem können die fehlende Kontrollgruppe, retrospektive Datenerhebung und verschiedene Operationstechniken die Ergebnisse beeinflussen. Das Evidenzlevel aller dieser Studien ist nach den Leitlinien der „Evidence based medizin“ sehr niedrig. Direkte Schlussfolgerungen für die neuartigen Techniken können durch derartige Studien nur mit einer erheblichen Irrtumswahrscheinlichkeit gezogen werden. Aufgrund dieser Vorbehalte und der methodischen Probleme der genannter Studien zweifelte Berci (10) in einem Editorial zur Publikation von Kimura et. al (7) die angeblichen Vorteile der mikrolaparoskopischen Cholezystektomie an. Als wesentliche potentielle Nachteile der mikrolaparoskopischen Cholezystektomie nannte er die schlechte Manipulation der Gallenblase und den Qualitätsverlust der Optik. Svanvik (11) schlug vor in einem weiteren Kommentar zu einer nicht kontrollierten Studie, das mikrolaparoskopische Regime in einer randomisierten kontrollierten Studie mit der laparoskopischen Cholezystektomie zu vergleichen. Derartige prospektiv

randomisierte Untersuchungen wurden bislang nur vereinzelt durchgeführt.

Im Gegensatz zur strengen Überprüfung neuer pharmakologischen Substanzen (61) können die neuen Operationstechniken prinzipiell ohne größere Erprobungs- und Genehmigungsverfahren entwickelt und eingesetzt werden (59). So wurden in den letzten Jahren einige laparoskopische Operationsverfahren ohne den Nachweis substantieller Vorteile gegenüber den konventionellen Techniken eingeführt (59). Trotz der methodischen Problemen wird die prospektiv randomisierte, kontrollierte Studie zur kritischen Evaluation neuer Operationstechniken heute auch in der Chirurgie als „Gold – Standard“ angesehen (58,59,60).

Bisher sind mindestens zwei kontrollierte, randomisierte Studien zum Vergleich des postoperativen Verlaufs nach videoendoskopischen Cholezystektomie durch unterschiedlich große Trocarincisionen publiziert worden (20, 64).

Tabelle 9: Vergleichende randomisierte Studien

Autor	**Bisgaard et al. (64)**	**Golder et al. (20)**	**Charitè**
Art der Studie	prospektiv randomisierte doppelblinde Studie	prospektiv-randomisierte Studie	prospektiv randomisierte einfach geblindete Studie
Durchmesser der Trokarhülsen	eine 10 mm	eine 10mm	zwei 5 mm
	drei 2 mm	drei 5 mm	zwei 2,5 mm
Mikrogruppe	13	27	25
Kontrollgruppe	13	26	25
Vorteile der Mikrolaparo-skopischen Cholezystektomie	subjektive Schmerzen	kosmetisches Ergebnis	kosmetisches Ergebnis, Schmerzen beim Husten
Nachteile der Mikrolaparo-skopischen Cholezystektomie	Operationszeit Konversions-häufigkeit		

Zunächst verglichen Golder et al. (20) in einer prospektiv randomisierten doppelblinden Studie den Einfluss der Größe der epigastrischen Trokarhülsen (5 vs. 10 mm) auf den postoperativen Verlauf. Für die von Golder et al. vorgestellte Technik trifft der Terminus „mikroinvasiv/mikrolaparoskopisch“ allerdings nicht zu, da eine 10 mm und drei 5 mm Trokarhülsen benutzt wurden, also keine Instrumente, die kleiner als 5 mm waren. Die Operationszeit in der mit dem 5 mm Laparoskop operierten Gruppe war mit 73(33-125)min nicht länger als in der mit dem 10 mm Laparoskop operierten Gruppe (70(43-108)min). Auch der Schmerzmittelverbrauch war mit 10(0-34)mg für die 10 mm Gruppe und 10(0-46)mg für die 5 mm Gruppe nicht unterschiedlich. Der Krankenhausaufenthalt in beiden Gruppen betrug im Durchschnitt 24 Stunden. Angesicht der fehlenden objektiven postoperativen Unterschiede in den Gruppen konnten die Autoren der Studie

die Verwendung der 5 mm Optik nicht empfehlen. Im Einklang mit dieser Studie konnten wir auch in der eigenen Untersuchung keine Unterschiede bezüglich des Krankenhausaufenthaltes, Operationsdauer und Schmerzmittelverbrauches nachweisen. Bei der Verwendung kleinerer Inzisionen konnten wir allerdings die auch von Golder beschriebenen erwartungsgemäß besseren kosmetischen Ergebnisse bestätigen.

Bisgaard et al. (64) verwendete für die mikrolaparoskopische Cholezystektomie drei 2 mm und eine 10 mm Trokarhülse. Ursprünglich wurden für die Randomisierung der doppelblinden, kontrollierten Studie 50 Patienten eingeplant. Die Untersuchung wurde jedoch abgebrochen, nachdem 5 der 13 Patienten der Prüfgruppe zur laparoskopischen Cholezystektomie konvertiert werden mussten. Bisgaard et al. räumten selbst ein, dass für eine valide klinisch relevante statistische Analyse mindestens 20 Patienten pro Prüfgruppe zu untersuchen sind. Die Daten der 26 zu dem Zeitpunkt in die Studie aufgenommenen Patienten wurden nach „intent to treat"- Prinzip analysiert. Die Operationsdauer war in der Prüfgruppe mit 85(45-155) min signifikant länger als in der Kontrollgruppe mit 55(30-180) min. Der statistische Vergleich des Visuell-analoger Schmerzscore zu dem Zeitpunkt ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Es wurde jedoch eine Tendenz zur Schmerzreduktion nach der mikrolaparoskopischen Cholezystektomie bemerkt. Die Autoren schlussfolgerten anhand dieser Daten, dass die mikrolaparoskopische Cholezystektomie zu einer klinisch relevanten Schmerzreduktion führen könnte. Die mikrolaparoskopische Technik wurde jedoch nicht empfohlen, da die Konversionsrate von 38% zu hoch sei. Die hohe Konversionsrate konnten wir in eigener Untersuchung nicht bestätigen. So hatten wir in unseren Prüf- und Kontrollgruppe jeweils eine Konversion von 4%. Allerdings belegen eigene nicht dokumentierten subjektiven Erfahrungen der Operateure die erhöhten technischen Anforderungen bei der Durchführung der mikrolaparoskopischen Cholezystektomie. Die von Bisgaard beschriebenen Unterschiede der Operationsdauer und der postoperativen Schmerzen konnten wir nicht bestätigen. Als problematisch empfinden wir die geringe Patientenzahl in der Untersuchung von Bisgaard. Die so niedrige Fallzahl ist bei sehr hohen Variabilität von Schmerzdaten nicht in der Lage kleinere aber relevante Unterschiede zwischen beiden Gruppen nachzuweisen.

Wir führten eine prospektive, randomisierte, einfach geblindete Studie durch, die die kurzfristigen Unterschiede zwischen den laparoskopischen und der mikrolaparoskopischen Cholezystektomien untersuchen sollte. In einer prospektiv randomisierten, doppelblinden Studie (16) zu den klinischen Unterschieden zwischen der laparoskopischen und der konventionellen Cholezystektomie gab es Hinweise darauf, dass die Kenntnis der Patienten über die Operationstechnik die Ergebnisse der Studie erheblich beeinflussen können. Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, analysierten wir den Schmerzmittelverbrauch, die subjektiven Schmerzen und das kosmetische Ergebnis in einer geblindeten Patientenpopulation. Ursprünglich planten wir eine doppelblinde Studie, bei der weder den Patienten noch den behandelnden Ärzten, noch dem Pflegepersonal die Art der Operationstechnik bekannt sein dürfte. Es erschien aber unmöglich in der klinischen Routine unserer Klinik die Studie als eine doppelblinde Untersuchung durchzuführen. Die Manipulation der Gallenblase mit den Mikroinstrumenten war nach der nicht dokumentierten Meinung aller Operateure schwieriger als mit den konventionellen laparoskopischen Instrumenten. Die Auswertung der Studiendaten ergab, dass die mikrolaparoskopische Cholezystektomie nur geringe Vorteile gegenüber der laparoskopischen Cholezystektomie mit sich bringt. Somit konnte die Nullhypothese (H_0) der Studie nicht verworfen werden.

6 Zusammenfassung

Von Dezember 1997 bis November 1998 wurden an der Universitätsklinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Medizinischen Fakultät Charité 94 Patienten laparoskopisch cholezystektomiert. Davon konnten 50 Patienten (53%) unter Beobachtung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen werden. 25 Patienten wurden nach Randomisierung der laparoskopischen Gruppe und 25 der mikrolaparoskopischen Gruppe zugeordnet. Das Hauptzielkriterium der Studie war der postoperative Schmerzmittelverbrauch unter der patienten-kontrollierten Analgesie untersucht. Zusätzlich wurden die Häufigkeit von Konversionen, die Dauer des operativen Eingriffs, der postoperative Krankenhausaufenthalt, die perioperativen Schmerzen, die Fatigue, das kosmetische Resultat und die postoperative Arbeitsunfähigkeitsdauer untersucht. Alter, Body Mass Index und die Geschlechtsverteilung beider Gruppen waren vergleichbar. In jeder Gruppe erfolgte jeweils 1 Konversion (mikrolaparoskopische Cholezystektomie zur laparoskopischen Cholezystektomie; laparoskopische zu konventionellen Cholezystektomie). Der postoperative Krankenhausaufenthalt, die postoperative Arbeitsunfähigkeitsdauer, die Eingriffs- und die Narkosedauer zeigten für das mikrolaparoskopische und laparoskopische Verfahren keine wesentlichen Unterschiede. Die subjektive Schmerzwahrnehmung war beim Husten mit 340,5(204-410) in der mikrolaparoskopischen Gruppe niedriger als in der laparoskopischen Gruppe mit 406(357-514)($p<0,05$). Das kosmetische Ergebnis war in der mikrolaparoskopischen Gruppe mit 10(9-10) etwas besser als in der laparoskopischen Gruppe mit 9(8-10)($p<0,05$). Der postoperative Schmerzmittelverbrauch und die postoperative Fatigue zeigten keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen.

7 Schlussfolgerung

Die neue Technik führt bei erfahrenen laparoskopischen Operateuren nicht zu einer Verlängerung der Operationszeiten. Die mikrolaparoskopische Cholezystektomie hat keinen wesentlichen Einfluss auf den postoperativen Schmerzmittelverbrauch und Fatigue. Die mikrolaparoskopische Cholezystektomie reduziert die postoperativen Schmerzen geringfügig und verbessert das kosmetische Ergebnis im geringen Maße.

Da die mikrolaparoskopische Cholezystektomie einige geringe Vorteile im Vergleich zu der laparoskopischen Cholezystektomie bietet, kann sie bei folgenden Indikationen empfohlen werden: Konkremente<2 cm, keine akute Cholezystitis, BMI<32 kg/m^2.

Anhand der vorliegenden Studie können keine Aussagen zur Indikation der mikrolaparoskopischen Cholezystektomie bei adipösen Patienten oder bei Patienten mit Konkrementen > 2cm getroffen werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Paulin EC, Mamazza J, Breton G, Fortin CL, Wabha R, Ergina P. Evaluation of pulmonarv function in laparoscopic cholecystectomy. Surg Laparosc Endosc 1992;*2*:292-296.

2. Schauer PR, Luna J, Chiatas AA, Glen ME, Warren JM, Sirinek KR. Pulmonary function after laparoscopic cholecystectomy. Surgery 1993;*114*:389-399.

3. Peters JH, Ortega A, Lehnerd SL, et al. The physiology of laparoscopic surgery: pulmonary function after laparoscopic cholecystectomy. Surg Laparosc Endosc 1993;*3*:370-374.

4. Frazee RC, Roberts JW, Okeson GC, et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy. A comparison of postoperative pulmonarv function. Ann Surg 1991:*213*:651-654.

5. Ikramuddin S, Gourash W, Nguyen N, Luketich J, Schauer P. Mini-laparoscopic cholecystectomy is a safe alternative to ihe standard laparoscopic approach. Surg Endosc 1998:*12*:504.

6. Gagner M, Henniford BT, Mayes JT, Garcia-Ruiz A, Crook S, Malm J. Needleoscopic cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy. A comparative study. Surg Endosc 1998;*12*:502.

7. Kimura T, Sakuramachi S, Yoshida M, Kobayashi T, Takeuchi Y. Laparoscopic cholecystectomy using fine-caliber instruments. SurgEndosc 1998;12:283-286.

8. Queiroz-Medeiros MJ, Menezes-Silva A, Raposo d'Almeida JR, Vasconcoles Dias H, Nunes JL, Balhuna C. Gasless laparoscopic cholecystectomy with mini-instruments (2mm) video. Br J Surg 1998;*85* Suppl 2:204.

9. Watanabe Y, Sato M, Ueda S, et al. Microlaparoscopic cholecystectomy- the first 20. cases: Is it an alternative to conventional LC?. Eur J Surg 1997;164:623-625.

10. Berci G. Laparoscopic cholecystectomy using fine-caliber instruments. Surg Endosc 1998:*12:*197.

11. Svanvik J. Microlaparoscopic Cholecystectomy - the first 20 cases: Is it an alternative to conventional laparoscapic cholecystectomy? - Editorial commentary. Eur J Surg 1998;164:625.

12. Altman DG. Practical statistics for medical research. 1. Auflage London: Chapman and Hall, 1991.

13. Kum CK, Eypasch E, Aljaziri A, Troidl H. Randomized comparison of pulmonarv function after the “French” and “American” techniques of laparoscopic cholecystectorny. Br J Surg 1996;83:938-941.

14. American Thoracic Society. Standardization of spirometry - 1987 update. Am Rev Respir Dis1987:*136*:1285-1298.

15. SAS Institute Inc. SAS STAT User`s Guide, Release 6.03 Edition. Cary, NC: SAS Institue Inc. 1988.

16. Majeed AW, Troy G, Nicholl JP, et al. Randomised, prospective, single-blinded comparison of laparoscopic verus small-incision cholecystectomy.. Lancet 1996;*347*:989-994.

17. Squirrel DM, Majeed AW, Troy G, Peacock JE, Nicholl JP, Johnson AG. A randomized, prospective, blinded comparison of postoperative pain, metabolic response, and perceived health after laparoscopic and small incision cholecystectomy. Surgery 1998;*123*:485-495.

18. McMahon AJ, Russell IT, Ramsay G, et al. Laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy: a randomized trial comparing postoperative pain and pulmonarv function. Surgery 1994;*115*:533-539.

19. Schulze S, Thorup J. Pulmanarv function, pain, and fatigue after laparoscopic cholecystectomy. Eur J Surg 1993;*159*:361-364.

20. Golder M, Rhades M. Prospective randomized trial of 5- and 10-mm epigastric ports in laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 1998;*85*;1066-1067.

21. Farrow HC, Fletcher DR, Jones RM. The morbidity of surgical accesss: a study of open versus laparoscopic cholecystectomy. Aust N Z J Surg 1993; *63*:952-954.

22. Ure BM, Troidl H, Spangenberger W, Dietrich A, Lefering R, Neugebauer E. Pain after laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 1994;*8*:90-96.

23. Schulze S, Thorup J. Pulmonary function, pain, and fatigue after laparoscopic cholecystectomy. Eur J Surg 1993;*159*:361-364.

24. McMahon Aj, Russel IT, Ramsay G, et al. Laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy : a randomized trial comparing postoperative pain and pulmonary function. Surgery 1994;*115*:533-539.

25. Hill A, Finn P, Schroeder D. Postoperative fatigue after laparoscopic surgery. Aust N Z J Surg 1993;*63*:946-951.

26. Majeed AW, Troy G, Nicholl JP, et al. Randomised, prospective, single-blinded comparison of laparoscopic verus small-incision cholecystectomy. Larzcet 1996;*347*:989-994.

27. Egbert AM, Parks LH, Shot LM, Burnett ML. Randomized trial of postoperative PCA versus IM narcotic in post frail elderly men. Arch Intern Med 1990;*150*: 1897-1903.

28. De Kock M, Scholtes JL. Postoperative PCA in abdominal surgery. Analysis of 200 consecutive patients. Acta Anesthesiol Belgica 1991*;41*:85-91.

29. Hansen LA, Noyes MA, Lehman ME. Evaluation of patient-controlled analgesia (PCA) versus PCA plus continuous infusion in postoperative cancer patients. J Pain Symptom Manage 1991*;6*:4-14.

30. Wasylak TJ, Abbott FV, English MJM, Jeans M. Reduction of postoperative morbidity following patient controlled morphine. Can J Anasth 1990;*37*:726-731.

31. Zucker KA, Pitcher DE, Martin DT, Ford RS. Laparoscopic-assisted colon resection. Surg Endosc 1994;*8*:12-18.

32. Anonymous Postoperative fatigue. Lancet 1979;*1*:84-85.

33. Christensen T, Bendix T, Kehlet H. Fatigue and cardiorespiratory function following abdominal surgery. Br J Surg 1982;*69*:417-419.

34. Schroeder D, Hill GL. Predicting postoperative fatigue: Importance of preoperative factors.

World J Surg 1993;*17*:226-231.

35. Schulze S, Thorup J. Pulmonary function, pain, and fatigue after laparoscopic cholecystectomy. Eur J Surg 1993;*159*:361-364.

36. Jakeways MSR, Mitchell V, Hashim IA, et al. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 1994;*81*:127-131.

37. Schwenk W. Unterschiede im kurzfristigen Verlauf nach laparoskopischen und konventionellen Resektionen kolorektaler Tumoren. 1997; Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Charitè.

38. Junghaus T, Böhm B, Gründel K, Schwenk W. Effects of pneumoperitoneum with carbon dioxide, argon or helium on hemodynamic and respiratory function. Arch Surg 1997;*132*:272-278.

39. Junghaus T, Böhm B, Gründel K, Schwenk W. Does pneumoperitoneum with different gases, body positions and intraperitoneal pressures renal and hepatic blood flow? Surgery 1997;*121*:206-211.

40. Bauwens K, Schwenk W, Böhm B, Müller JM. Prospektiv-randomisierte Blindstudie zur Dauer der Arbeitsunfähigkeit nach laparoskopischen und konventionellen Appendektomien. 1997; Der Chirurg.

41. Grant SP. Handbook of total parenteral nutrition. Philadelphia: Sauders, 1980.

42. Dripps RD, Lamout A, Eckenhoff JE. The role of anesthesia in surgical mortality. Jama 1961;*178*:261-266.

43. Pocock SJ. Clinical Trials. New York: J. Wiley, 1983.

44. Schemper M. Randomisierung für kontrollierte Therapiestudien. Wien Klein Woschr 1982;*94*:103-105.

45. Taves DR. Minimization: A New Method of Assigning Patients to Treatment and Control Groups. Clin Phar Ther 1974;*15*:443-453.

46. Kracht M, Kundt G, Töwe J, Fink W. Randomisierungstechniken für kontrollierte Therapiestudien. Z Klein Med 1986;*41*.

47. Hoaglin DC, Mosteller F, Turkey JW. Understanding Robust and Exploratory Data Analysis. New York: J. Waley, 1983.

48. Harting J, Elpelt B. Statistik. München: Oldenbourg, 1993.

49. Sachs L. Angewandte Statistik. Berlin: Springer Verlag, 1992.

50. Wernecke K-D. Vergleich zweier unabhängiger Stichproben und Prüfung einer theoretischen Verteilung – zwei Varianten des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Z ärztl Fortbildung 1988;82.

51. Bock J, Toutenberg H. Sample Size Determination in Clinical Research. In Rao CR, Chakraborty R, eds. Handbook of Statistics, Vol. 8. Elsevier Publ. 1991.

52. Hitze L. PASS (NCSS series). Kaysville, Utah: 1991.

53. Fleiss JL. Statistical Methods for Rates and Proportiones. New York: J. Wiley, 1981.

54. Bangert J, Tolksdorf W. Schmerzdiagnostik und Schmerzerfassung Anästh. Intensivth. Notfallm 1984;*19*:221-225.

55. Huskisson; E. C. Measurement of pain. The Lancet 1974*;9*:1127-1131.

56. Troidl H, Neugebauer E. Akuter Schmerz in der Chirurgie. Chirurg 1990*;61*:485-493.

57. Böhm B, Schwenk W, Müller JM Langzeitergebnisse nach laparoskopischer Resektion kolorektaler Carcinome. Chirurg 1999,*70*:453-455.

58. Horton R. Surgical research or comic opera: questions, but few answers. Lancet 1996;*347*:984-5.

59. McLeod RS. Wright JG, Solomon MJ, Hu X, Walters BC, Lossing A. Randomized controlled trials in surgery. Issues and problems. Surgery 1996;*119(5*):483-6.

60. Van der Linden W. Pitfalls in randomized surgical trials. Surgery 1980;*87(3*):258-262.

61. Spitzer S, Kieswetter H, Bach R, Gutensohn J, Jung F, Schieffer H, Kleinsorge H. Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice). Neuorientierung der klinischen Forschung. Dtsch Med Wschr 1993;*118*:838-43.

62. G. Bueß, A. Cuschieri, J. Pèrissat. Operationslehre der Endoskopischen Chirurgie. Springer-Verlag.

63. S. W. Unger, J. C. Paramo, M. Perez. Microlaparoscopic cholecystektomy. Surg Endosc (2000) *14:* 336-339.

64. T. Bisgaard, B. Klarskov, R. Trap, H. Kehlet, J. Rosenberg. Pain after microlaparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc (2000) *14*: 340-344.

65. Perissat J, Collet D, Belliard C: Die laparoskopische Cholezystektomie. Operationstechnik und Ergebnisse der ersten 100 Operationen. Chirurg (1990) *61*: 723-728.

66. Mouret P. How I developed laparoscopic cholecystectomy Ann Acad Med Singapore 1996 Sep;*25(5*):744-7.

67. Perissat J, Collet D, Monguillon N. Advances in laparoscopic surgery. Digestion. 1998 Aug;*59(5):*606-18.

68. Dubois F, Berthelot G, Levard H. Laparoscopic cholecystectomy: historic perspective and personal experience. Surg Laparosc Endosc 1991 Mar;*1(1*):52-7.

69. Dubois F, Berthelot G, Levard H. Laparoscopic cholecystectomy. Technique and complications. Report of 2,665 cases Bull Acad Natl Med 1995 May;*179(5*):1059-66; discussion 1066-8.

70. Semm K. Endoscopic appendectomy.Endoscopy. 1983 Mar;*15(2*):59-64.

71. Spilker B. Pharmacokinetic Principles. In: Guide to Clinical Trials, edited by B. Spilker, New York:Raven Press Ltd, 1991, p. 115-123.

72. Douglas G. Altman. Practical statistics for medical Reserch. Chapman and Hall, London, New-York, 1991, *33*, 430-433

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD. Dr. med. W. Schwenk für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit. Seine intensive Betreuung, wertvollen Anregungen und konstruktive Kritik haben das Gelingen dieser Arbeit erst ermöglicht.

Abschließend möchte ich mich auch insbesondere bei meiner Familie für die Unterstützung und Rücksichtnahme bedanken.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass die vorliegende Arbeit von mir selbständig verfasst und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel erstellt wurde. Sie wurde an der Medizinischen Fakultät der Humboldt Universität zu Berlin unter der wissenschaftlichen Betreuung von Herrn PD. Dr. med. Wolfgang Schwenk angefertigt.

Diese Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Stelle zum Zwecke eines Promotions- oder anderen Prüfungsverfahrens vorgelegen.

Berlin, 01.01.2001 Rudolf Motz