

Randomisierte, kontrollierte, doppelverblindete Studie zur Untersuchung des postoperativen Schmerzverlaufes nach LAVH – Vergleich der Anwendung von erhitztem, befeuchtetem CO₂-Insufflationsgas mit Standard-CO₂-Insufflationsgas zur Aufrechterhaltung des Pneumoperitoneums

Der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften
der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

zur Erlangung des Grades einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

angenommene **Dissertation**

von

Frau Anja Herrmann, geb. Hirschelmann

geboren am 27.06.1985 in Leipzig

Betreuer: Professor Dr. Dr. med. Rudy Leon De Wilde

Klinik: Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und
Gynäkologische Onkologie,
Universitätsklinik für Gynäkologie,
Pius-Hospital Oldenburg

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2019

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	1
1	Einleitung.....	2
2	Methoden	4
2.1	Studiendesign	4
2.2	Probandinnen.....	4
2.3	Intervention	6
2.3.1	Wärmung der Probandinnen und Raumtemperatur im Operationssaal ..	6
2.3.2	Einstellungen am Insufflator.....	7
2.3.3	Narkose und Schmerztherapie.....	7
2.3.4	Durchführung der laparoskopisch assistierten vaginalen Hysterektomie	8
2.4	Endpunkte	11
2.4.1	Primärer Endpunkt.....	11
2.4.2	Sekundäre Endpunkte	12
2.5	Fallzahlbestimmung	14
2.6	Randomisierung.....	14
2.7	Verblindung.....	15
2.8	Statistische Methoden	15
2.9	Ethikkommissionsantrag	17
2.10	Registrierung beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS).....	17
2.11	Publikation.....	17
3	Ergebnisse	18
4	Diskussion.....	25
4.1	Kurze Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse.....	25
4.2	Interpretation relevanter Ergebnisse im Vergleich zu denen aus Studien anderer Untersucher	25
4.2.1	Postoperative Schmerzentwicklung - Grundlagen	25
4.2.2	Postoperative Schmerzentwicklung, Morphinverbrauch und abgelehnte Morphin-Boli – gynäkologische Studien	31
4.2.3	Postoperative Schmerzen und Morphinverbrauch – nicht-gynäkologische Studien	37
4.2.4	Körpertemperatur.....	39
4.2.5	Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum.....	42
4.2.6	Dauer des stationären Aufenthaltes.....	44
4.2.7	Metaanalysen.....	46

4.3	Kritische Diskussion der Ergebnisse im Hinblick auf die Möglichkeit zufälliger und systematischer Fehler	53
4.4	Schlussfolgerung.....	56
4.4.1	Implikationen für weitere Forschung	56
4.4.2	Implikationen für die Anwendung in der Klinik.....	60
5	Zusammenfassung in Deutsch	62
6	Zusammenfassung in Englisch.....	64
7	Literaturverzeichnis	66
8	Anhang.....	73
8.1	Originalartikel	73
8.2	Patienteninformation	85
8.3	Narkose- und Schmerzmittelprotokoll.....	91
8.4	Informationsbogen für das OP-Personal	93
8.5	Informationsbogen für das Stationspersonal	95
8.6	Bedienungsanleitung laparoskopische Gasbefeuchtung.....	97
8.7	Intraoperativer Bogen.....	99
8.8	Schmerzskala.....	101
8.9	CONSORT-Checkliste.....	103
8.10	Prüfbogen (CRF - case report form).....	106
9	Danksagung	110

I Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
ANOVA	analysis of variance
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
IL	Interleukin
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
LAVH	Laparoskopisch-assistierte vaginale Hysterektomie
mg	Milligramm
N ₂ O	Distickstoffmonoxid
OP	Operationssaal
O ₂	Sauerstoff
PCA	patient-controlled analgesia
p.o.	per os
TNF	Tumornekrosefaktor
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in allgemein formulierten Sätzen auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten hierbei gleichwohl für beide Geschlechter. Diese Aussage gilt nicht für die in Zusammenhang mit der Studie genannten Teilnehmerinnen, da die Studienpopulation ausschließlich aus Frauen bestand.

Ebenfalls zur besseren Lesbarkeit wird statt der wiederholten Verwendung des Begriffes „laparoskopische Gasbefeuchtung und – erwärmung“ die alleinige Bezeichnung „laparoskopische Gasbefeuchtung“ verwendet. Hierbei ist, soweit es nicht explizit angegeben ist, immer die Befeuchtung und Erwärmung des Insufflationsgases gemeint. An einigen Stellen wird die Bezeichnung Standardgas verwendet. Hierbei handelt es sich stets um trockenes, raumtemperiertes Insufflationsgas.

1 Einleitung

Während der Laparoskopie wird zur Schaffung und Aufrechterhaltung des Pneumoperitoneums im Normalfall trockenes, raumtemperiertes Kohlenstoffdioxid-Gas verwendet. Dies steht im Gegensatz zu den physiologischen Gegebenheiten der Peritonealhöhle mit 37 °C Körpertemperatur und einer ständigen Befeuchtung des Peritoneums durch die Peritonealflüssigkeit [1]. Es konnte in tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass diese Art des Insufflationsgases negative Auswirkungen auf die peritonealen Zellen hat [2]. Es kommt zu einer Austrocknung und Schädigung des Peritoneums mit Veränderung physiologischer Vorgänge und einer verstärkten Freisetzung entzündungsfördernder Mediatoren [2]. Dies könnte zu einer verstärkten postoperativen Schmerzempfindung führen [3].

In der Klinik für Gynäkologie, Geburtshilfe und Gynäkologischen Onkologie des Pius-Hospitals Oldenburg sollte die laparoskopische Gasbefeuchtung im Jahr 2011 eingeführt werden. Die Datenlage bezüglich eines möglichen Nutzens der laparoskopischen Gasbefeuchtung war zum damaligen Zeitpunkt nicht ausreichend, um eine endgültige Aussage zu treffen. Es wurden in den Jahren zuvor verschiedene Studien zum Einfluss von angefeuchtetem und erwärmtem Insufflationsgas bezüglich der postoperativen Schmerzwahrnehmung der Patienten und der Beeinflussung der Körpertemperatur durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien, sowie die Ergebnisse von durchgeführten Metaanalysen, waren jedoch widersprüchlich. In einer Metaanalyse mit 7 Studien wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass erwärmtes und befeuchtetes Insufflationsgas postoperative Schmerzen reduziert [4]. Eine weitere Metaanalyse mit 10 eingeschlossenen Studien ergab ebenfalls eine Reduktion des postoperativen Schmerzes durch die Verwendung von angefeuchtetem und erwärmtem Insufflationsgas [5]. Dem gegenüber stand eine Cochrane Metaanalyse mit 15 untersuchten Studien, die zu dem Ergebnis gelangte, dass angefeuchtetes und erwärmtes Gas keinen Einfluss auf die postoperative Schmerzentwicklung und auf die intraoperative Veränderung der Körpertemperatur hat [6]. In die Metaanalysen wurden sowohl gynäkologische Studien, als auch Studien aus der Viszeralchirurgie eingeschlossen. Speziell im Bereich der Gynäkologie wurden zum Zeitpunkt der Promotion bisher 4 Studien durchgeführt, in der die laparoskopische Gasbefeuchtung mit der Verwendung von Standardgas verglichen wurde [1, 3, 7, 8]. Diese Studien unterschieden sich bezüglich des Studiendesigns stark und gelangten ebenfalls zu

widersprüchlichen Ergebnissen. Daher sollte im Vorfeld der Einführung der laparoskopischen Gasbefeuchtung in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Gynäkologischen Onkologie des Pius-Hospitals Oldenburg eine Studie zur diesem Thema durchgeführt werden, um einen möglichen direkten Nutzen für die Patientinnen anhand eigener Daten zu prüfen.

Nach entsprechenden Vorbereitungen wurde von April 2012 bis Januar 2013 eine randomisierte, doppelverblindete Studie zur Untersuchung des postoperativen Schmerzverlaufes nach laparoskopisch-assistierter vaginaler Hysterektomie (LAVH) durchgeführt. Hierbei wurde die Verwendung von angefeuchtetem und erwärmtem Kohlenstoffdioxid-Gas (Interventionsgruppe, Studiengruppe) mit der Verwendung von trockenem und raumtemperiertem Kohlenstoffdioxid-Gas (Kontrollgruppe) verglichen. Primärer Endpunkt war die postoperative Schmerzwahrnehmung in Ruhe, in Bewegung, beim Husten sowie Schmerzen in der Schulter jeweils zu den Zeitpunkten 2, 4, 6, 24 und 48 Stunden nach der Operation. Sekundäre Endpunkte waren der Morphinverbrauch, die angeforderten, jedoch durch eine zeitlich begrenzte Sperre abgelehnten Morphin-Boli, die Veränderung der Körpertemperatur während der Operation, die Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum und die Dauer des stationären Aufenthaltes.

Die Planung, Ausführung, Überwachung und Auswertung der Studie sowie das Verfassen der Publikation war Bestandteil meiner Promotion. Die Veröffentlichung der Arbeit erfolgte im Januar 2015 in dem Journal „BioMed Research International“ und ist der Dissertation angehängt (Anhang 8.1). Soweit nicht anders angegeben, habe ich alle im Folgenden beschriebenen Studientätigkeiten unter der Leitung von Professor Dr. Dr. med. Rudy Leon De Wilde selbstständig durchgeführt.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorgelegten Studie handelt es sich um eine monozentrische, doppelverblindete, randomisierte, kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign. Die Studie wurde von April 2012 bis Januar 2013 in der Klinik für Gynäkologie, Geburtshilfe und Gynäkologischen Onkologie des Pius-Hospitals Oldenburg durchgeführt.

2.2 Probandinnen

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 aufgelistet. Bei der Festlegung der Ausschlusskriterien wurde zunächst entschieden, dass Frauen, die nicht mindestens ein Kind vaginal entbunden haben, von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen sind. Die Entscheidung wurde aus der Erfahrung heraus getroffen, dass bei Frauen ohne vaginale Entbindung die Vagina meist enger ist und daher intraoperativ eine stärkere Manipulation notwendig ist. Dies hätte wiederum zu stärkeren postoperativen Schmerzen führen können. Nach 3 ½ Monaten Rekrutierung, in denen lediglich 16 Probandinnen in die Studie eingeschlossen werden konnten, wurde festgestellt, dass Frauen ohne vaginale Entbindung in der Anamnese einen Großteil der zur LAVH geplanten Patientinnen darstellt. Um die Studie in einer realisierbaren Zeitspanne fertigzustellen, wurde entschieden nun auch Patientinnen ohne vaginale Entbindung in der Anamnese einzuschließen. Da anzunehmen war, dass sich die Anzahl der Probandinnen mit und ohne vaginale Entbindung auf beide Gruppen gleichmäßig verteilt, gingen wir nicht davon aus, dass die Änderung dieses Einschlusskriteriums einen Einfluss auf das Gesamtergebnis der Studie haben wird. Im Gegenteil war nun eher anzunehmen, dass hierdurch die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf das gesamte Patientinnenkollektiv der Frauenklinik, welche sich zur LAVH vorstellten, erhöht werden konnte.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">▪ Patientinnen ab 18 Jahren▪ Patientin leidet an einer benignen Erkrankung des Uterus▪ Patientin muss mindestens einmal vaginal entbunden haben▪ sonographische Schätzung des Uterusgewichts unter 400g▪ präoperative Schätzung der Operationsdauer zwischen 1-2 h▪ Die Probandinnen müssen einwilligungsfähig sein, was heißt, sie müssen Art, Bedeutung und Tragweite (Risiken) einer Zustimmung zur Teilnahme an der Studie erfassen können	<ul style="list-style-type: none">▪ Präoperativ geschätztes Uterusgewicht über 400g▪ Voroperationen in der Anamnese und daraus resultierender Verdacht auf Bestehen von ausgedehnten Verwachsungen▪ Längsschnittlaparotomie in der Vorgeschichte▪ aktuell bestehende onkologische Erkrankung▪ gleichzeitig bestehende chronische Erkrankung, welche eine dauerhafte Einnahme von Schmerzmedikamenten erfordert▪ gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie▪ Einnahme / Anwendung nicht erlaubter Begleitbehandlungen

2.2.1 Rekrutierung der Probandinnen

Die Auswahl geeigneter Probandinnen erfolgte anhand eines Wochenplanes der voraussichtlich aufzunehmenden Patientinnen, welcher jeden Morgen bei der Teambesprechung bereit lag. Anhand dieses Planes wurde eine Vorauswahl an passenden Patientinnen getroffen. Die Patientinnen wurden dann zunächst nach der Aufnahme ärztlich untersucht. Durch die Voruntersuchungen und Durchsicht der Anamnese konnte anhand der Ein- und Ausschlusskriterien die Entscheidung über die Eignung getroffen werden. Bei Eignung der Patientinnen erfolgte nach Aushändigung der Patienteninformation (Anhang 8.2), Aufklärung der Patientin durch einen Prüfarzt und Unterzeichnung der Datenschutz- und Einwilligungserklärung die Aufnahme in die Studie.

2.3 Intervention

Die Aufteilung der Probandinnen erfolgte in zwei Gruppen, wobei die Interventionsgruppe zur Etablierung und Aufrechterhaltung des Pneumoperitoneums erwärmtes, angefeuchtetes Insufflationsgas und die Kontrollgruppe raumtemperiertes, trockenes Insufflationsgas erhielt. Um die Beeinflussung der Ergebnisse durch unterschiedliche Ausgangsbedingungen in den Gruppen gering zu halten, wurden die Arbeitsprozesse, wo immer es möglich und sinnvoll erschien, standardisiert.

2.3.1 Wärmung der Probandinnen und Raumtemperatur im Operationssaal

Damit zur Körpertemperatur vergleichbare Aussagen getroffen werden konnten, mussten die Umgebungsbedingungen, soweit möglich, standardisiert werden. Allen Probandinnen sollte ein standardisierter Wärmeerhalt ermöglicht werden, welcher sich folgendermaßen gestaltete: 30 min vor Operationsbeginn WarmTouch™-Oberkörperdecke, intra- und postoperativ WarmTouch™-Oberkörperdecke, Aufwärmung von intravenösen Flüssigkeiten vor der Gabe auf 38°C sowie Verwendung von vorgewärmten Flüssigkeiten zur intraperitonealen Spülung. Die Vorwärmung der Flüssigkeiten wurde mit einem Wärmeschrank gewährleistet, der sich standardmäßig im Bereich der gynäkologischen Operationssäle befand.

Eine weitere Bedingung zur Verwertbarkeit der Körpertemperatur war das Erfassen der Umgebungstemperatur. Dies ist Voraussetzung für eine sinnvolle Interpretation der erhobenen Temperaturdaten. Nur bei annähernd gleicher Umgebungstemperatur während der Eingriffe wäre eine vergleichende Aussage über die gemessene Körpertemperatur in beiden Gruppen möglich. Die Raumtemperatur im Operationssaal wurde manuell auf 15 Grad Celsius eingestellt. Die Aufzeichnung der tatsächlich vorherrschenden Raumtemperatur in den Operationssälen wurde mit einem mobilen elektronischen Thermometer, welches alle 5 Minuten die Temperatur registrierte, gemessen. Diese Daten wurden kontinuierlich an die Haustechnik weitergeleitet. Ein Ablesen der Temperatur erfolgte postoperativ anhand der aufgezeichneten Daten, wobei nur die Temperatur verwendet wurde, welche nach der Hälfte der Operationszeit erfasst wurde.

2.3.2 Einstellungen am Insufflator

Zur Insufflation des Kohlenstoffdioxids wurde der THERMOFLATOR® von KARL STORZ (KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland) verwendet. Die zu erreichende Obergrenze des intraabdominalen Druckes wurde auf 14 mmHg voreingestellt. Die Obergrenze des Flow betrug 6,5 l/min. Um einen intraabdominalen Druck von 14 mmHg aufrechterhalten zu können, passt sich der Flow gerätgesteuert automatisch an. Es wurde daher auf eine Aufzeichnung des Flow im Rahmen der Studie verzichtet.

2.3.3 Narkose und Schmerztherapie

Zur vergleichbaren Bewertung der Schmerzen war es notwendig, dass alle Probandinnen eine standardisierte Narkose und eine standardisierte Verabreichung der Schmerzmedikation vor und nach Anschluss der PCA-Pumpe (patient-controlled analgesia) erhielten. Hierzu wurde im Vorfeld ein entsprechendes Protokoll festgelegt (Anhang 8.3). Dieses wurde sowohl im OP als auch auf den Stationen im Vorfeld besprochen und auf einem gut sichtbar angebrachten Bogen mit weiteren Informationen zur Studie festgehalten (Anhang 8.4 und 8.5).

2.3.3.1 Narkose

Die Probandinnen erhielten eine Intubationsnarkose, die mit Propofol, Esmeron und Fentanyl eingeleitet und anschließend mittels Propofol aufrechterhalten wurde. Intraoperativ wurden allen Probandinnen zur Schmerzprophylaxe 2,5 g Metamizol i.v. bzw. 1 g Paracetamol i.v. bei Metamizol-Allergie verabreicht.

2.3.3.2 Schmerztherapie im Aufwachraum

Im Aufwachraum erhielten die Probandinnen Morphin titriert bis sie auf der Numerischen Rating Skala einen Wert von 3 angaben. Bei Bedarf konnten die Probandinnen 1 g Metamizol i.v. bzw. 1 g Paracetamol i.v. bei Metamizol-Allergie

erhalten. Aufgrund der analgetischen Wirkung von Clonidin war die Gabe dieses Medikamentes nicht gestattet.

Der Anschluss der PCA-Pumpe erfolgte, wenn durch die Gabe von Morphin und gegebenenfalls der Bedarfsmedikation weitestgehend Schmerzfreiheit erzielt wurde (Wert von 3 auf der Numerischen Rating Skala). Die Probandinnen konnten sich nun selbst, zusätzlich zu den fest angesetzten Schmerzmedikamenten, Morphin per Knopfdruck verabreichen. Die Pumpe enthielt eine 50 ml Spritze mit Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %) und Morphin in einer Konzentration von 1 mg/ml. Pro Bolus erhielten die Probandinnen 1,5 mg Morphin. Im Anschluss an eine Bolusgabe war eine Sperrzeit von 10 Minuten bis zur nächsten möglichen Bolusgabe programmiert. Die maximal mögliche selbstverabreichbare Morphindosis betrug 30 mg Morphin in 4 Stunden.

2.3.3.3 Schmerztherapie auf Station

Die Probandinnen erhielten am OP-Tag um 24:00 Uhr 1g Metamizol i.v. bzw. 1g Paracetamol i.v. bei Metamizol-Allergie. Vom ersten bis zum dritten postoperativen Tag erhielten die Probandinnen 4 x 40 Tropfen Metamizol p.o. (entsprechend 4 x 1g Metamizol) zu festen Zeitpunkten (6:00 Uhr, 12:00 Uhr, 18:00 Uhr und 24:00 Uhr) bzw. bei Metamizol-Allergie 4 x 1g Paracetamol p.o.). Die PCA-Pumpen konnten bis zum 3. postoperativen Tag angeschlossen bleiben, jedoch wünschten alle Probandinnen eine Entfernung spätestens am 2. postoperativen Tag.

Während des Studienzeitraums durfte keine weitere Bedarfsmedikation zur Schmerzreduktion angeordnet werden, da die Schmerzbekämpfung über die zusätzliche Gabe eines Morphin-Bolus aus der PCA-Pumpe erfolgen sollte.

2.3.4 Durchführung der laparoskopisch assistierten vaginalen Hysterektomie

Die LAVH wurde als Studienoperation ausgewählt, da die Operationsschritte im Wesentlichen bei jeder Patientin in gleicher Weise erfolgen. Somit konnte davon ausgegangen werden, dass bei allen Probandinnen ein vergleichbares operationsbedingtes Gewebetrauma und somit eine vergleichbare Ausgangssituation bezüglich der postoperativen Schmerzen vorlag.

Der Ablauf der LAVH in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Gynäkologischen Onkologie des Pius-Hospitals Oldenburg im Allgemeinen ist im Folgenden kurz dargestellt:

Zunächst erfolgt eine Kontrolle auf die korrekte Lagerung der Patientin. Nach Desinfektion und Abdecken des OP-Gebietes wird die Harnblase katheterisiert. Es folgt eine Narkoseuntersuchung sowie die Anlage des Portiobesteckes. Anschließend wird eine Laparoskopie in typischer Weise durchgeführt. Hierfür sind drei Inzisionen für den abdominalen Zugang notwendig: eine 10 mm Inzision am Umbilikus zum Einsetzen des Kameratrokars sowie zwei 5 mm Inzisionen im rechten und linken Unterbauch zum Einsetzen der Arbeitstrokare. Bei unauffälligem intraabdominalen Situs erfolgen nun die Bikoagulation und das Absetzen der Adnexabgänge. Im Falle einer LAVH mit ein- oder beidseitiger Adnexektomie erfolgt stattdessen die ein- oder beidseitige Durchtrennung des Ligamentum infundibulopelvicum. Abschließend wird der Operationssitus auf Bluttrockenheit kontrolliert. Das Instrumentarium wird nun in situ belassen und die Patientin zum vaginalen Teil der Operation umgelagert. Die vaginale Entfernung des Uterus wird wie folgt durchgeführt: Anhaken der Portio seitlich mit zwei Kugelzangen; circuläre Umschneidung; Abschieben der Blase nach cranial; Eröffnung der Excavatio rectouterina und schrittweises Absetzen der Sacrouterinligamente, der Parametrien und der Uterinagefäße über gebogenen Klemmen und Durchstichligaturen; Eröffnung der Excavatio vesicouterina und Absetzen der oberen Parametrien unter Vereinigung des vorderen und hinteren Latumblattes sowie Durchstichligaturen; Stürzen des Uterus vor die Vulva und Absetzen von den Adnexverbindungen (falls nicht schon vollständig durch den laparoskopischen Teil geschehen); die unauffälligen Adnexen verbleiben in situ; im Falle einer ein- oder beidseitigen Adnexektomie Entfernung der Adnexe; Kontrolle auf Bluttrockenheit; Circuläre Peritonealisierung; Scheidenstrumpfverschluss durch Einzelknopfnähte. Im Anschluss wird eine Kontroll-Laparoskopie durchgeführt. Hierbei sollte sich das Peritoneum geschlossen zeigen und Bluttrockenheit herrschen. Es erfolgt die Einlage einer Douglas-Redondrainage. Das Pneumoperitoneum wird abgelassen und das Instrumentarium unter Sicht entfernt. Die Inzisionsstellen werden mittels Einzelknopfnähten und steriler Verbände versorgt. Es wird eine Zystoskopie durchgeführt, um die Funktion der Ureteren zu überprüfen. Zum Abschluss erhält die

Patientin einen transurethralen Dauerkatheter sowie eine vaginale Tamponade für 24 Stunden.

Die Operation kann somit in drei Teilabschnitte untergliedert werden. Der erste laparoskopische Teil dauert im Idealfall circa 15 Minuten. Bei Vorliegen zusätzlicher Pathologien, wie zum Beispiel Adhäsionen oder Endometrioseherde, kann dies durch die eventuell notwendige Entfernung der Pathologien entsprechend zur Verlängerung des ersten Teiles der Operation führen. Der zweite Teil der Operation besteht aus der vaginalen Entfernung des Uterus. Die abschließende Kontrolllaparoskopie ist der dritte Teil der Operation und dauert circa 5 Minuten falls keine zusätzliche ausgedehntere Blutstillung notwendig ist.

Die LAVH wurde auch im Rahmen der Studie wie oben beschrieben durchgeführt. Im Unterschied zur regulären Durchführung wurde jedoch, nachdem sich die Probandin in Narkose befand, der blickdichte Umschlag mit der Zuteilung zur jeweiligen Studiengruppe durch das OP-Personal geöffnet. Sollte erwärmtes und angefeuchtetes Insufflationsgas verwendet werden, erfolgte vor Beginn des ersten laparoskopischen Operationsabschnittes der Aufbau der laparoskopischen Gasbefeuchtung durch das OP-Personal (Anhang 8.6). Für die Befeuchtung und Erwärmung des Kohlenstoffdioxidgases wurde das HumiGard™ MR 860 Gasbefeuchtungssystem für chirurgische Eingriffe (Fisher & Paykel Healthcare Limited, Auckland, Neuseeland) verwendet. In der Kontrollgruppe erfolgte die Etablierung und Aufrechterhaltung des Pneumoperitoneums mit raumtemperiertem, nicht angefeuchtetem Kohlenstoffdioxidgas. Bei diesem Insufflationsgas handelt es sich um das Standardinsufflationsgas, welches für alle laparoskopischen Eingriffe in der Klinik für Gynäkologie, Geburtshilfe und Gynäkologischen Onkologie des Pius-Hospitals Oldenburg verwendet wird.

Während aller im Rahmen der Studie durchgeführten Operationen notierte das OP-Personal wichtige Parameter, welche zum Vergleich der Gruppen notwendig waren (Anhang 8.7).

Um eine eventuelle Verzerrung der Ergebnisse durch unterschiedliche Erfahrungen der Operateure zu vermeiden, wurden die Operationen ausschließlich von Oberärzten ausgeführt, welche eine langjährige Erfahrung in der Durchführung der LAVH besaßen.

2.4 Endpunkte

2.4.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war die postoperative Schmerzentwicklung nach 2, 4, 6, 24, 48 Stunden. Es wurden hierbei folgende Schmerzarten in der genannten Reihenfolge erhoben: Schmerzen in Ruhe, Schmerzen in Bewegung, Schmerzen in der Schulter, Schmerzen beim Husten. Die Festlegung der zeitlichen Abstände der Schmerzdokumentation erfolgte auf Grundlage vorhandener Studien, da diese einen hauptsächlichen Effekt innerhalb der ersten Stunden nach der Operation zeigten. Da sich die Schmerzen in der Schulter jedoch oft erst später manifestieren, wurden die Erhebungspunkte 24 und 48 Stunden nach der Operation hinzugefügt.

Schmerzen in Ruhe

Nach Verlegung der Probandin auf die Station erfolgte die Erhebung der Schmerzen in Ruhe nach einer Ruhepause von mindestens 30 min. Die Schmerzerhebung nach 24 und 48 Stunden erfolgte vor dem ersten Aufstehen am Morgen.

Schmerzen in Bewegung

Während des Aufenthaltes im Aufwachraum wurden die Schmerzen in Bewegung erhoben nachdem die Probandin sich sowohl auf die linke als auch auf die rechte Körperseite gedreht hat. Die Schmerzerhebung nach 24 und 48 Stunden erfolgte nach dem ersten Aufstehen am Morgen.

Schmerzen in der Schulter

Es wurden nach der Operation neu aufgetretene Schmerzen im Bereich der Schulter Spitze (im Weiteren auch Schulter Spitzenschmerz genannt), die in Zusammenhang mit einer Gasansammlung stehen konnten, erhoben. Hierzu zählten ebenfalls ein Druckgefühl unterhalb des Rippenbogens sowie Brustschmerzen während der Atmung oder bei Bewegung. Falls es Hinweise darauf gab, dass die

Schulderschmerzen eine orthopädische Ursache haben konnten, wurden diese nicht auf der Visuellen Analogskala (VAS) bewertet.

Schmerzen beim Husten

Die Probandin wurde aufgefordert, zweimal kräftig zu husten.

Visuelle Analogskala

Zur Erhebung der Schmerzen wurde eine Visuelle Analogskala (Anhang 8.8) verwendet. Bei der Visuellen Analogskala handelt es sich um eine grade Linie deren Endpunkte extreme Zustände darstellen. Im Rahmen der Schmerzerfassung entsprechen diese Endpunkte auf der linken Seite der Linie dem Zustand „Kein Schmerz“ und auf der rechten Seite der Linie dem Zustand „Stärkster Schmerz“. Die Probandinnen wurden bereits am Vortag der Operation mit der VAS vertraut gemacht, so dass sie diese in der Situation zwei Stunden nach der Operation bereits kannten. Die Skala wurde ihnen zusätzlich nochmals kurz vor der Erhebung erklärt. Die Probandinnen wurden gebeten einen Strich an der Stelle der Linie zu machen, an der sie ihre Schmerzintensität einschätzten. Mit Hilfe eines Lineals wurde auf der Schmerzskala der Zahlenwert des Schmerzes in Zentimeter abgelesen. Die Skalierung reichte hierbei von 0 cm („Kein Schmerz“) bis 10 cm („Stärkster Schmerz“). Die Erhebung der Schmerzen erfolgte durch die Doktorandin, die in Bezug auf die durchgeführte Behandlung verblindet war.

Anders als im Informationsbogen für das Personal auf Station (Anhang 8.5) angegeben („Sondersituation Wochenende“), erfolgte die Befragung im tatsächlichen Studienablauf auch am Wochenende durch die Doktorandin, da sonst eine vollständige Erhebung der Daten nicht gewährleistet werden konnte.

2.4.2 Sekundäre Endpunkte

Die von vornherein geplanten sekundären Endpunkte waren der postoperative Schmerzmittelverbrauch, die Veränderung der Körpertemperatur während der

Operation, die Dauer des Aufenthalts im Aufwachraum und die Dauer des stationären Aufenthalts.

Postoperativer Schmerzmittelverbrauch

Der Schmerzmittelverbrauch im Aufwachraum wurde anhand des Anästhesieprotokolls erhoben.

Die Erfassung des postoperativen Schmerzmittelverbrauchs nach Anschluss der PCA-Pumpe erfolgte mit Hilfe der gespeicherten Daten der PCA-Pumpe. Die Daten über die gesamte pro Tag verabreichte Menge Morphin wurde mit Hilfe einer speziellen Software ausgelesen.

Veränderung der Körpertemperatur während der Operation

Als Grundlage für die Berechnung der Veränderung der Körpertemperatur zwischen Beginn und Ende der Operation wurden die prä- und postoperative Körpertemperatur mit einer nasalen Temperatursonde gemessen und durch das Anästhesiepersonal aufgezeichnet.

Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum

Die Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum bezog sich auf die Zeit zwischen Ankunft der Probandin im Aufwachraum und Ankunft der Probandin auf Station.

Dauer des stationären Aufenthaltes

Die Dauer des stationären Aufenthaltes bezog sich auf die Zeit zwischen stationärer Aufnahme und Entlassung der Probandin.

Abgelehnte Morphin-Boli

Im Laufe der Studie wurde der sekundäre Endpunkt „abgelehnte Morphin-Boli“ hinzugefügt. Durch die Auswertung der PCA-Pumpenprotokolle wurde festgestellt, dass die Software der PCA-Pumpe angeforderte, jedoch durch die vorgegebene

Sperrzeit nicht applizierte Boli, registrierte. Es zeigte sich, dass viele Probandinnen innerhalb der vorgegebenen Sperrzeit versuchten, einen Schmerzmittelbolus abzurufen, was als Ausdruck eines zu diesem Zeitpunkt bestehenden erhöhten Schmerzempfindens gewertet werden musste. Dies konnte im Vorfeld der Studie nicht geplant werden, da das Auslesen der PCA-Pumpenprotokolle im Normalfall nicht erfolgt und es daher keine Kenntnis über die Möglichkeit der Bolusaufzeichnung gab.

2.5 Fallzahlbestimmung

Der primäre Endpunkt war die Untersuchung der postoperativen Schmerzen mittels einer VAS mit den Werten zwischen 0 und 10. Es wurde in beiden Gruppen eine Normalverteilung mit gleicher Standardabweichung angenommen. Die zur Berechnung der Power verwendete Standardabweichung wurde auf Grundlage vorhandener Studien auf 2,5 festgelegt [6].

Ein Unterschied von 1,5 Punkten auf der VAS wurde als klinisch relevant angesehen. Das Signifikanzniveau sollte $\alpha = 5\%$ betragen. Die Wahrscheinlichkeit einen Fehler zweiter Art (β) zu begehen sollte 20% betragen. Die Poweranalyse wurde sowohl mit einer Formel aus dem Buch: „Statistische Datenanalyse“ von Wolf-Michael Kähler [9] als auch zur Bestätigung des Ergebnisses mit einer frei zugänglichen Software, der Internetplattform G*Power [10], durchgeführt. Beide Resultate ergaben keine Unterschiede. Für eine Power von $1-\beta = 80\%$ mussten 44 Probandinnen pro Studienarm rekrutiert werden.

2.6 Randomisierung

Die Zuteilung der Probandinnen zu dem jeweiligen Behandlungsarm erfolgte mit Hilfe einer computergenerierten Randomisierungsliste, welche durch die Software RITA (Randomization in Treatment Arms, Version 1.27, [11]) erstellt wurde. Aufgrund der kleinen Fallzahl wurde eine Blockrandomisierung mit Blocklängen von 4 und 6 Probandinnen vorgenommen. Die Randomisierungsliste wurde im Sekretariat der Klinik aufbewahrt und so vor unberechtigtem Zugang geschützt. Mit Hilfe der Liste wurden blickdichte Umschläge von einer an der Studie nicht beteiligten Person vorbereitet. Alle Umschläge wurden mit der jeweiligen Nummer der

Randomisierungsliste beschriftet (Probandin 1, 2, 3, etc.). In dem Umschlag befand sich die Zuordnung zur jeweiligen Behandlungsgruppe auf dickem Papier in heller Schrift gedruckt, was als zusätzlicher Sichtschutz diente. Die Ausgabe der Umschläge erfolgte durch die Doktorandin jeweils kurz vor der Operation an einen der Operateure. Die Öffnung des Umschlages erfolgte durch das OP-Personal im Operationssaal nach Narkose der Probandin.

2.7 Verblindung

Die Erhebung der postoperativen Schmerzen wurde doppelverblindet durchgeführt. Die Erhebung der Schmerzen mittels VAS erfolgte durch die Doktorandin, die in Bezug auf die erfolgte Behandlung verblindet war. Alle an der Studie Beteiligten wurden ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sowohl die Probandinnen als auch die Doktorandin keine Kenntnis über die Art der Behandlung erhalten durften. Die Probandinnen wurden in der Probandinneninformation und im Aufklärungsgespräch über die Verblindung aufgeklärt.

2.8 Statistische Methoden

Die Auswertung der Daten erfolgte zunächst mit dem Statistikprogramm SPSS 18 (herausgegeben 2009; PASW Statistics for Windows; Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.).

Der primäre Endpunkt der Studie war die Untersuchung des postoperativen Schmerzmittelverbrauchs.

Die Nullhypothese H_0 lautete:

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2$$

μ : Mittelwert des Wertes auf der VAS Skala

oder:

Die Mittelwerte der postoperativ erhobenen Schmerzen in der Gruppe der Probandinnen mit laparoskopischer Gasbefeuchtung und ohne laparoskopische Gasbefeuchtung unterscheiden sich nicht.

Die dazugehörige Alternativhypothese H_1 lautet:

$$H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$$

oder:

Die Mittelwerte der postoperativ erhobenen Schmerzen in der Gruppe der Probandinnen mit laparoskopischer Gasbefeuchtung und ohne laparoskopische Gasbefeuchtung unterscheiden sich.

Es handelte sich um ein zweiseitiges Testproblem sowie um zwei unverbundene Stichproben. Zur Überprüfung, ob eine Normalverteilung der erhobenen Parameter vorlag, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Bei Normalverteilung und Gleichheit der Varianz in beiden Gruppen wurde der Zwei-Stichproben t-Test durchgeführt. Im Falle von nicht normalverteilten Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Mit den Daten der Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum, der Dauer des stationären Aufenthaltes und des Schmerzmittelverbrauchs sowie der abgelehnten Morphin-Boli wurde in gleicher Weise verfahren. Da es sich bei den Daten der Körpertemperaturmessung um eine wiederholte Messungen bei einer Probandin handelt, wurde eine ANOVA (analysis of variance) mit Messwiederholungen durchgeführt. Falls eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse–Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.

Die Ergebnisse wurden bei Normalverteilung als Mittelwerte mit Standardabweichung und bei nicht normalverteilten Daten als Median mit Minimum und Maximum angegeben. Das Signifikanzniveau α betrug bei allen Test 5 %. Es waren keine Subgruppen- oder Interimsanalysen geplant.

Um sicher zu gehen, dass die statistische Auswertung der Studie korrekt ist, wurden die Ergebnisse der Auswertung einem Statistiker zur Kontrolle vorgelegt. Der Statistiker führte die Berechnungen mit dem Programm Genstat V.16 (VSN International Ltd.) aus. Mit diesem Programm konnte neben der regulären Angabe der

Signifikanz ein „upper one-sided value“ und ein „two-sided value“ angegeben werden. Mit dem „upper one-sided value“ wird die Hypothese getestet, dass ein Parameter größer oder höher als der Vergleichsparameter ist. Dahingegen wird mit dem „two-sided value“ nur die Hypothese getestet, dass ein Parameter unterschiedlich vom Vergleichsparameter verteilt ist, ohne Aussage dazu, ob es sich dabei um einen höheren oder niedrigeren Vergleichswert handelt. Zudem waren die mit dem Programm Genstat erstellten Graphiken ansprechender als die mit Hilfe von SPSS erstellten Graphiken. Da der Fokus auf der ordentlichen Veröffentlichung der Daten und nicht auf dem Erstellen einer Dissertation lag, wurde entschieden, das Programm des Statistikers für die Veröffentlichung der Daten zu wählen. Dennoch wird bekräftigt, dass alle Berechnungen im Vorfeld von der Doktorandin eigenständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt wurden, wobei alle hierbei berechneten Ergebnisse und Signifikanzen denen des Statistikers entsprachen.

2.9 Ethikkommissionsantrag

Die Studie wurde vor Beginn von der Ethikkommission der Universität Göttingen genehmigt (Antragsnummer 16/2/12).

2.10 Registrierung beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS)

Vor Beginn der Studientätigkeiten wurde die Studie im Deutschen Register Klinischer Studien angemeldet (DRKS-ID: DRKS00003853). Hierbei handelt es sich um ein von der WHO anerkanntes Primärregister. Die Erfassung in diesem Register erfolgte zum einen auf der Grundlage guter klinischer Praxis und zum anderen als Voraussetzung für die Veröffentlichung in zahlreichen Journals.

2.11 Publikation

Auf die Fertigstellung aller Berechnungen folgte das Verfassen der dazugehörigen Publikation, die sich strikt an dem CONSORT Statement orientierte (Anlage 8.9) [12]. Der Artikel wurde im Oktober 2014 bei dem Journal „BioMed Research International“ eingereicht und im Januar 2015 online veröffentlicht. Bei dem Journal handelt es sich

um ein peer-reviewed, Open Access Journal, welches Originalarbeiten und Übersichtsarbeiten in verschiedenen Bereichen der Wissenschaften veröffentlicht [13]. Zum Zeitpunkt des Einreichens hatte das Journal einen Impact Factor von 1,579. Der aktuelle Impact Factor beträgt 2,476. Die auf der Internetseite des Journals propagierte allgemeine Annahmerate eines Artikels betrug 29 %.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum April 2012 bis Januar 2013 wurden insgesamt 193 Patientinnen bezüglich der Eignung zur Studienteilnahme bewertet (Abbildung 1). Bei 63 Patientinnen fanden sich ein oder mehrere Ausschlusskriterien. Hierbei handelte es sich bei einem Großteil der Patientinnen um die Notwendigkeit von zusätzlichen Operationen wie zum Beispiel der Durchführung von vaginalen Plastiken zur Zystozelen- oder Rektozelenkorrektur. Die Teilnahme zur Studie verweigerten 12 Patientinnen. Weitere 14 Patientinnen konnten aus anderen Gründen nicht in die Studie eingeschlossen werden. Hierrunter zählten organisatorische Gründe, starke psychische Belastung, Ablehnung der PCA-Pumpe und Rollstuhlpflichtigkeit aufgrund einer Multiplen Sklerose. Somit wurden 104 Patientinnen in einen der beiden Studienarme randomisiert. Alle Probandinnen erhielten die ihnen zugeteilte Behandlung. Es gab insgesamt sieben Drop-outs, hiervon vier in der Interventionsgruppe und drei in der Kontrollgruppe (Gründe siehe Flussdiagramm Abbildung 1). Die Ergebnisse konnten bei 48 Probandinnen in der Interventionsgruppe und 49 Probandinnen in der Kontrollgruppe ausgewertet werden.

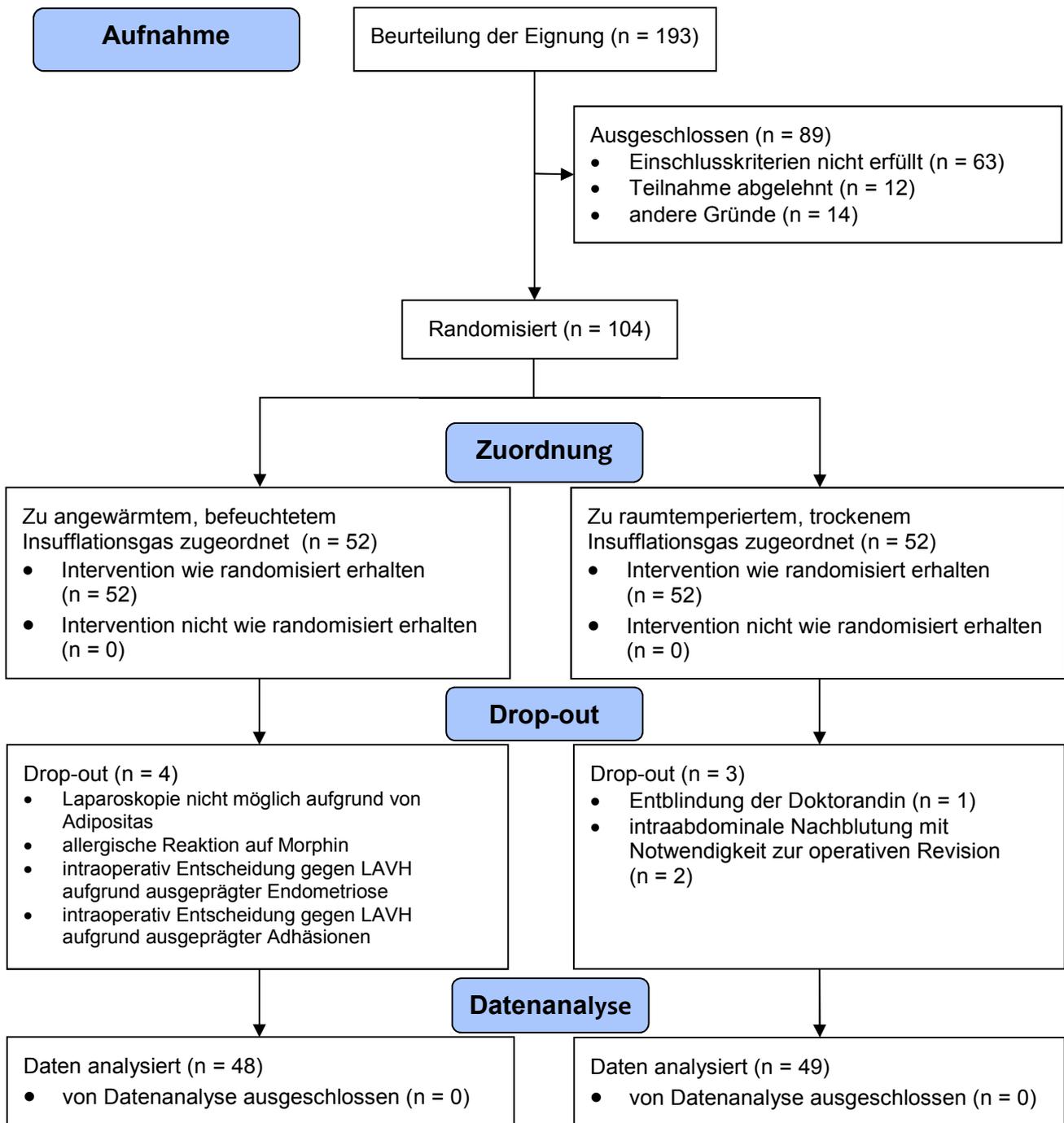


Abbildung 1: CONSORT-Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Probandinnen

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in Tabelle 2 dargestellt. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in den demographischen und klinischen Charakteristika zwischen den Studiengruppen.

Table 2: Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)

	Interventionsgruppe (n = 48)	Kontrollgruppe (n = 49)
Alter	47,0 ± 8,2	46,7 ± 7,0
BMI (kg/m²)	28,9 ± 5,8	25,6 ± 3,7
Diagnose	Uterus myomatosus: 42 (87,5) Endometriumhyperplasie: 2 (4,2) Therapieresistente Blutungsstörung: 1 (2,1) Carcinoma in situ der Zervix: 3 (6,3)	Uterus myomatosus: 39 (79,6) Endometriumhyperplasie: 4 (8,2) Therapieresistente Blutungsstörung: 4 (8,2) Carcinoma in situ der Zervix: 2 (4,1)
Vaginale Entbindungen (Anzahl)	0: 11 (22,9) 1: 14 (29,2) 2: 14 (29,2) 3: 6 (12,5) 4: 1 (2,1) 5: 2 (4,2)	0: 13 (26,5) 1: 12 (24,5) 2: 21 (42,9) 3: 3 (6,1)
Sectio caesarea (Anzahl)	0: 35 (72,9) 1: 10 (20,8) 3: 3 (6,3)	0: 40 (81,6) 1: 6 (12,2) 2: 3 (6,1)
Diabetes	Ja: 1 (2,1) Nein: 47 (97,9)	Ja: 2 (4,1) Nein: 47 (95,9)
Zigaretten pro Tag (Anzahl)	4,8 ± 7,9	6,1 ± 9,8
Laparotomie in der Anamnese	Ja: 2 (4,2) Nein: 46 (95,8)	Ja: 9 (18,4) Nein: 40 (81,6)
Laparoskopie in der Anamnese	Ja: 18 (37,5) Nein: 30 (62,5)	Ja: 12 (24,5) Nein: 37 (75,5)
Operationszeit (min)	85,7 ± 28,7	82,5 ± 23,2
Dauer des Pneumoperitoneums* (min)	35,7 ± 13,8	35,0 ± 16,4
Raumtemperatur (°C)	22,3 ± 1,1	22,3 ± 0,9
Gesamtgasmenge (l)	34,2 ± 21,4	32,2 ± 19,1
Blutverlust (ml)	97,2 ± 104,2	72,2 ± 79,9
Uterusgewicht (g)	214,9 ± 173,2	177,3 ± 127,8
Morphin intraoperativ (mg)	0,3 ± 1,5	0,3 ± 1,1
Morphin Aufwachraum (mg)	5,2 ± 5,2	4,5 ± 3,9
PCA-Pumpe Anschluss-Mitternacht# (Stunden)	9,8 ± 2,2	10,0 ± 2,4

Ergebnisse angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung oder Anzahl der Probandinnen (Prozent)

* Addition der Zeit der ersten und zweiten Laparoskopie

Zeit von Anschluss der PCA-Pumpe bis Mitternacht des Operationstages

BMI: Body Mass Index

Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Differenz zwischen den Medianen (95% Konfidenzintervall)	Signifikanz
Schmerzen in Ruhe	2 h: 5,5 (0 - 9,3) 4 h: 2,7 (0 - 8,6) 6 h: 0,8 (0 - 8,9) 24 h: 0,75 (0 - 6,3) 48 h: 0 (0 - 2,5) Total: 10,2 (0 - 31,7)	2h: 4,6 (0 - 9,5) 4 h: 3,2 (0 - 8,3) 6 h: 1,45 (0 - 7) 24 h: 0,6 (0 - 7,6) 48 h: 0 (0 - 4,5) Total: 11,1 (1,4 - 28,0)	2 h: -0,3 (-1,4 - 0,9) 4 h: -0,1 (-0,9 - 0,8) 6 h: 0,2 (-0,4 - 0,7) 24 h: -0,1 (-0,6 - 0,2) 48 h: 0 (0) Total: 0,05 (-2,8 - 3,1)	2 h: p = 0,592 4 h: p = 0,800 6 h: p = 0,499 24 h: p = 0,487 48 h: p = 0,641 Total: p = 0,977
Schmerzen in Bewegung	2 h: 4,9 (0 - 9,6) 4 h: 3,7 (0 - 8,6) 6 h: 2,2 (0 - 8,9) 24 h: 2,35 (0 - 8,4) 48 h: 0,3 (0 - 5,1) Total: 14,2 (0,5 - 28,3)	2 h: 4,6 (0 - 9,8) 4 h: 3,8 (0 - 8,7) 6 h: 2,3 (0 - 8,8) 24 h: 2,5 (0 - 8,4) 48 h: 0,5 (0 - 5,1) Total: 13,65 (0,4 - 33,7)	2 h: -0,3 (-1,4 - 0,9) 4 h: -0,2 (-1,2 - 0,9) 6 h: -0,1 (-0,9 - 0,6) 24 h: 0,2 (-0,5 - 1,3) 48 h: 0 (-0,1 - 0,3) Total: 0,7 (-3,1 - 4,2)	2 h: p = 0,608 4 h: p = 0,779 6 h: p = 0,749 24 h: p = 0,539 48 h: p = 0,562 Total: p = 0,719
Schmerzen in der Schulter	2 h: 0 (0 - 2,7) Mittelwert: 0,13 4 h: 0 (0 - 5,4) Mittelwert: 0,21 6 h: 0 (0 - 2,4) Mittelwert: 0,09 24 h: 0 (0 - 8,3) Mittelwert: 1,24 48 h: 0 (0 - 8,4) Mittelwert: 1,23 Total: 0,35 (0 - 11,2) Mittelwert: 2,62	2 h: 0 (0 - 8,7) Mittelwert: 0,65 4 h: 0 (0 - 3,6) Mittelwert: 0,23 6 h: 0 (0 - 7,2) Mittelwert: 0,45 24 h: 0 (0 - 10) Mittelwert: 1,61 48 h: 0,1 (0 - 10) Mittelwert: 1,62 Total: 1,6 (0 - 24,4) Mittelwert: 4,73	2 h: 0 (0) 4 h: 0 (0) 6 h: 0 (0) 24 h: 0 (0) 48 h: 0 (0 - 0,4) Total: 0 (0 - 2,1)	2 h: p = 0,278 4 h: p = 0,235 6 h: Upper side p = 0,008 Two sided p = 0,016 24 h: p = 0,538 48 h: p = 0,155 Total: Upper side p = 0,037 Two sided p = 0,074
Schmerzen beim Husten	2 h: 4,1 (0 - 9,3) 4 h: 3,5 (0 - 8,9) 6 h: 2,4 (0 - 8,4) 24 h: 2,6 (0 - 8,8) 48 h: 0,4 (0 - 8,0) Total: 16 (1,9 - 29,8)	2 h: 5,2 (0 - 9,7) 4 h: 3,0 (0 - 9,4) 6 h: 2,65 (0 - 9,0) 24 h: 2,5 (0 - 9,3) 48 h: 0,5 (0 - 6,9) Total: 14,65 (1,2 - 35,1)	2 h: 0,2 (-0,9 - 1,5) 4 h: -0,4 (-1,5 - 0,7) 6 h: -0,2 (-1,1 - 0,8) 24 h: 0 (-0,9 - 1) 48 h: 0 (-0,3 - 0,3) Total: -0,2 (-4 - 3,1)	2 h: p = 0,634 4 h: p = 0,489 6 h: p = 0,686 24 h: p = 0,945 48 h: p = 0,790 Total: p = 0,880
Veränderung der Körpertemperatur*	- 0,1 (-0,7 - 0,7)	- 0,1 (-0,7 - 0,5)		p = 0,768
Dauer des Aufenthaltes im AWR	130 (70 - 1440)	135 (60 - 135)	0 (-20 - 20)	p = 0,994
Dauer des stationären Aufenthaltes	6 (3 - 9)	6 (5 - 9)	0 (0 - 0)	p = 0,392
Morphin Operationstag	10,5 (3,0 - 45,0) Mittelwert: 12,51	13,5 (0 - 37,5) Mittelwert: 14,84	3 (0 - 6)	Upper side P = 0,027 Two sided P = 0,054
Morphin 1. postoperativer Tag	7,5 (0 - 46,5) Mittelwert: 8,59	9 (0 - 36,0) Mittelwert: 11,36	3 (0 - 4,5)	Upper side P = 0,030 Two sided P = 0,061

Fortsetzung Tabelle 3

Morphin 2. postoperativer Tag	0 (0 - 12,0) Mittelwert: 0,52	0 (0 - 7,5) Mittelwert: 0,43	0 (0)	p = 0,896
Gesamtmorphin - verbrauch	16,5 (3,0 - 84,0) Mittelwert: 21,65	24 (0 - 75) Mittelwert: 26,62	6 (0 - 10,5)	Upper side p = 0,0127 Two sided p = 0,0253
Abgelehnte Morphinboli Operationstag	2 (0 - 53) Mittelwert: 5,02	2 (0 - 31) Mittelwert: 4,33	0 (-1 - 1)	p = 0,574
Abgelehnte Morphinboli 1. postoperativer Tag	0 (0 - 16) Mittelwert: 0,66	0 (0 - 13) Mittelwert: 1,96	0 (0)	Upper side p = 0,016 Two sided p = 0,032
Abgelehnte Morphinboli 2. postoperativer Tag	0 (0 - 1) Mittelwert: 0,04	0 (0 - 1) Mittelwert: 0,02	0 (0)	p = 0,523
Gesamtanzahl abgelehnter Morphinboli	2 (0 - 55) Mittelwert: 5,48	3 (0 - 37) Mittelwert: 6,31	1 (0 - 2)	p = 0,293

Ergebnisse angegeben als Median (Minimum - Maximum) oder Mittelwert (wo es zur besseren Ergebnispräsentation sinnvoll erscheint);
p = two sided p, falls nicht anders angegeben; Upper side p = H1: x ist größer als y; Two sided p = H1: x ist unterschiedlich verteilt zu y; x = Kontrollgruppe;
*ANOVA (Analysis of variance)
AWR: Aufwachraum

Die Analyse der Daten ergab einen signifikant höheren Schulterspitzenschmerz in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 6 Stunden nach der Operation. Zu den Zeitpunkten 2, 24 und 48 Stunden nach der Operation gaben die Probandinnen in der Kontrollgruppe ebenfalls stärkere Schulterspitzenschmerzen an, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant (Abbildung 4). Der „upper one-sided“ p-Wert zeigt für den Gesamtwert des Schulterspitzenschmerzes zu allen Zeitpunkten wiederum einen signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe an. Die Schmerzen in Ruhe, in Bewegung und beim Husten unterschieden sich zwischen den Studiengruppen nicht (Abbildung 2-5).

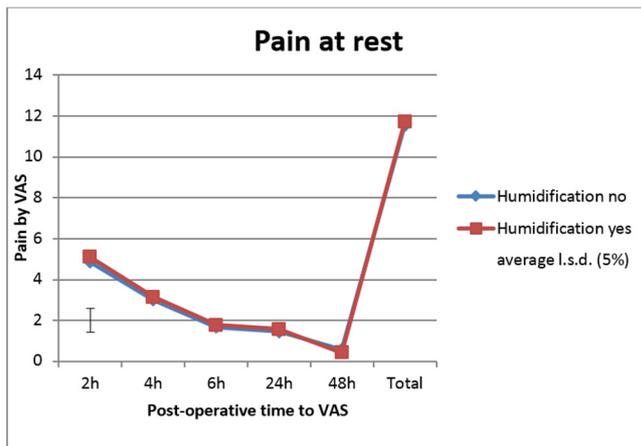


Abbildung 2: Schmerzen in Ruhe (aus [14])

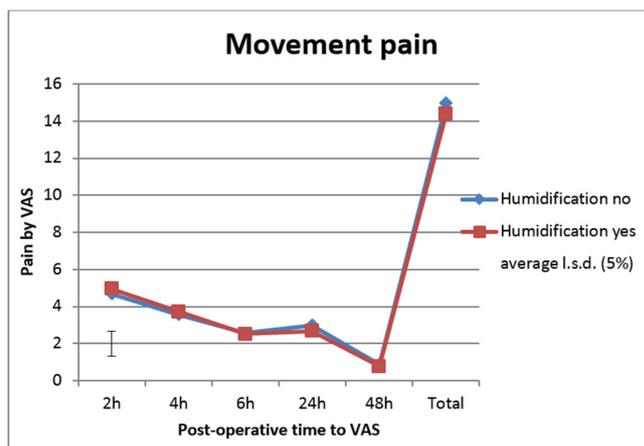


Abbildung 3: Schmerzen in Bewegung (aus [14])

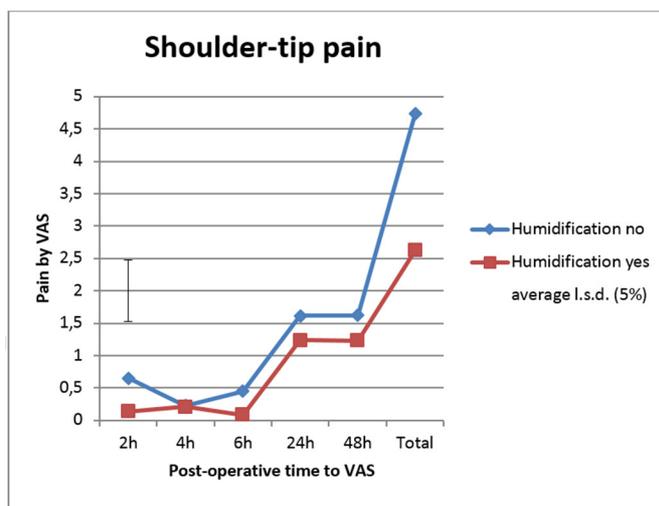


Abbildung 4: Schmerzen in der Schulter (aus [14])

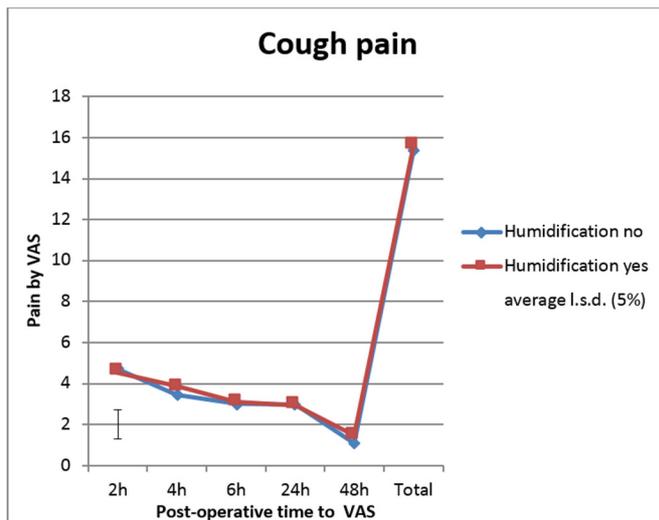


Abbildung 5: Schmerzen beim Husten (aus [14])

Des Weiteren konnte in der Kontrollgruppe ein signifikant höherer Morphinverbrauch sowohl am Operationstag als auch am ersten postoperativen Tag nachgewiesen werden. Hierbei zeigt der „upper one-sided“ p-Wert den signifikanten Unterschied an. Der Morphinverbrauch beider Gruppen am zweiten postoperativen Tag unterschied sich nicht. Der Gesamtmorphinverbrauch war in der Kontrollgruppe jedoch signifikant höher.

Bezüglich der abgelehnten Morphin-Boli ergab sich eine signifikant höhere Anzahl der abgelehnten Boli in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 24 Stunden nach der Operation. Am Operationstag, am zweiten postoperativen Tag sowie auch in der Gesamtanzahl der abgelehnten Morphin-Boli fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen.

Ebenfalls kein Unterschied zwischen den Gruppen fand sich bei den sekundären Endpunkten Veränderung der Körpertemperatur während der Operation, Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum und Dauer des stationären Aufenthaltes.

Es wurden keine zusätzlichen Analysen durchgeführt.

Bezüglich der Komplikationen ereigneten sich zwei postoperative Blutungen in der Interventionsgruppe, die eine operative Revision am ersten postoperativen Tag erforderlich machten. In der Kontrollgruppe reagierte eine Probandin allergisch auf Morphin, so dass die PCA-Pumpe kurz nach dem Anschluss wieder entfernt wurde.

4 Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde die Verwendung von trockenem, nicht erwärmtem Insufflationsgas (Kontrollgruppe) mit der Verwendung von angefeuchtetem, erwärmtem Insufflationsgas (Interventionsgruppe) zur Erschaffung und Aufrechterhaltung des Pneumoperitoneums während der laparoskopisch-assistierten vaginalen Hysterektomie verglichen. Es ergab sich hierbei ein signifikant höherer Schulderspitzenschmerz in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 6 Stunden nach der Operation. Die Schmerzen in Ruhe, in Bewegung sowie die Schmerzen während des Hustens zu den Zeitpunkten 2, 4, 6, 24 und 48 Stunden nach der Operation zeigten keinen Unterschied. Darüber hinaus ergab sich kein Unterschied in der Wahrnehmung des Schulderspitzenschmerzes zu den Zeitpunkten 2, 4, 24 und 48 Stunden nach der Operation. Sowohl der Morphinverbrauch am Operationstag und am ersten postoperativen Tag, als auch der Gesamtmorphinverbrauch waren in der Kontrollgruppe signifikant höher. Hierzu passend war die Anzahl der angeforderten, jedoch durch die PCA-Pumpe aufgrund einer zeitlichen Sperre abgelehnten Morphin-Boli, signifikant höher in der Kontrollgruppe. Der Morphinverbrauch am zweiten postoperativen Tag unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Die Parameter „Veränderung der Körpertemperatur während der Operation“, „Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum“ und „Dauer des stationären Aufenthaltes“ unterschieden sich ebenfalls nicht.

4.2 Interpretation relevanter Ergebnisse im Vergleich zu denen aus Studien anderer Untersucher

4.2.1 Postoperative Schmerzentwicklung - Grundlagen

Die Frage nach den möglichen Vorteilen der Benutzung der laparoskopischen Gasbefeuchtung in Bezug auf die Beeinflussung der postoperativen Schmerzen besteht schon seit langer Zeit. Erste Studien zu dem Thema sind mittlerweile fast 20 Jahre alt [1]. Dennoch konnte bis heute die Frage nach dem Nutzen nicht abschließend geklärt werden. Dementsprechend gab und gibt es weiterhin viele Studien, die sich mit

dem Thema der laparoskopischen Gasbefeuchtung beschäftigen. Die weitaus meisten Studien wurden in der Allgemeinchirurgie durchgeführt. Die zugrunde liegenden Operationen umfassen Cholezystektomien [15–17], Magenbypassoperationen [18–22] oder laparoskopische Darmoperationen [23]. Die Studien, die in der Gynäkologie durchgeführt wurden, umfassen eine Vielzahl verschiedener zugrundeliegender Operationen. Hierzu zählen die Adnexektomie, Adhäsiolyse, Myomentfernung, Entfernung von Ovarialzysten, Endometrioseentfernung, diagnostische Laparoskopie bei chronischem Unterbauchschmerz und Sterilisationen [1, 3, 7, 8, 24, 25]. Eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit Studien anderer Untersucher ist somit aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Studienprotokolle nur eingeschränkt möglich. Die Ergebnisse methodisch ähnlicher Studien können jedoch mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie verglichen werden, wenn man davon ausgeht, dass die Entstehung der postoperativen Schmerzen nach laparoskopischen Eingriffen nicht ausschließlich durch die abdominalen Wunden der zugrundeliegenden Operation, sondern maßgeblich auch durch das bei der Laparoskopie notwendige Pneumoperitoneum bedingt ist. Nach wie vor ist der genaue Entstehungsmechanismus postoperativer Schmerzen nach laparoskopischen Eingriffen nicht abschließend geklärt. In den letzten Jahrzehnten haben sich viele Forscher ausführlich damit auseinandergesetzt, welchen Einfluss das Pneumoperitoneum und das dabei verwendete Gas auf die peritonealen Zellen haben. Bei den meisten Arbeiten handelt es sich um tierexperimentelle Studien an Ratten oder Mäusen. Es konnte hierbei gezeigt werden, dass durch die Einwirkung von trockenem, raumtemperiertem Insufflationsgas die Integrität des peritonealen Zellverbandes gestört wird [26, 26–28]. Die oberste Zellschicht des Peritoneums besteht normalerweise aus einem einschichtigen Plattenepithel (Mesothel). Die polygonalen Epithelzellen sind flach, dicht mit Mikrovilli besetzt und fest miteinander verbunden. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass sich die peritonealen Zellen durch das Pneumoperitoneum kugelförmig zusammen ziehen, wobei es zunächst zu einer Verdickung der einzelnen Zellen kommt. Mit zunehmender Dauer des Pneumoperitoneums werden die Spalten zwischen den Zellen größer und es kommt zur Freilegung der darunterliegenden dünnen Bindegewebsschicht, der Lamina propria serosa. Während die Reaktion der Zellen auf das Pneumoperitoneum in nahezu allen Studien gleich ausfällt, herrscht über die Hauptursache für diese Reaktion noch Uneinigkeit. Du et al. verglichen die Anwendung von Helium und

Kohlenstoffdioxidgas bei 50 Ratten und untersuchten zusätzlich den Einfluss der Insufflationsdauer, des verwendeten Druckes und des Gasflusses. Sie konnten hierbei anhand eindrücklicher elektronenmikroskopischer Aufnahmen zeigen, dass die Zerstörung des peritonealen Zellverbandes umso stärker ausfiel, je länger die Insufflationsdauer, je höher der verwendete Druck und je höher der Gasfluss war. Es konnte kein Unterschied in der Verwendung von Helium oder Kohlenstoffdioxid als Insufflationsgas gefunden werden [28]. In Bezug auf die Verwendung unterschiedlicher Insufflationsgase wurde in einer anderen Studie ein nachteiliger Effekt von Helium im Vergleich zu Luft und Kohlenstoffdioxidgas nachgewiesen, wobei Kohlenstoffdioxid ebenfalls eine größere Schädigung zeigte, wenn es bei einem höheren abdominalen Druck angewendet wurde [29]. Eine weitere Studie fand eine signifikant größere Schädigung bei Verwendung von Kohlenstoffdioxid im Vergleich zu Luft [30]. Als ein weiterer schädigender Faktor wurde zudem die Trockenheit des Insufflationsgases beschrieben [31]. Wie oben bereits erwähnt beziehen sich diese Ergebnisse auf Untersuchungen an Tieren. Eine im Jahr 2013 durchgeführte Studie untersuchte den Einfluss von Kohlenstoffdioxidgas auf die peritonealen Zellen bei Menschen. Hierfür wurden bei 20 Patienten mit symptomatischer Cholezystolithiasis während einer laparoskopischen Cholezystektomie Proben des Peritoneums entnommen und anschließend unter dem Elektronenmikroskop untersucht. Die Proben wurden zu Beginn der Operation und kurz bevor die Gallenblase entfernt wurde aus dem rechten oberen Quadranten des Abdomens entnommen. Der Insufflationsdruck betrug 14 mmHg. Die mittlere Zeitdauer von Beginn der Operation und der ersten Probenentnahme betrug 4,4 Minuten, zwischen der ersten und der zweiten Probenentnahme 42,7 Minuten. Die zu Beginn der Operation entnommenen Proben zeigten alle ein unauffälliges Erscheinungsbild mit der typischen Morphologie des peritonealen Zellverbandes. Dagegen konnten in den später entnommenen Proben ähnliche Veränderungen gesehen werden, welche sich auch in tierexperimentellen Studien zeigten. Es kam zu einer Verdickung und Apoptose der mesothelialen Zellen sowie zur Spaltenbildung zwischen den Zellen. Die Autoren beschreiben, dass sie die in tierexperimentellen Studien gefundene Freilegung der Basalmembran nicht beobachten konnten, merkten jedoch an, dass die gefundenen Veränderungen dennoch ernst zunehmen seien, da sie nach einer Zeitspanne von gerade einmal 43 Minuten auftraten [32]. Demgegenüber zeigte eine im Jahr 2006 in China durchgeführte Studie an 40 Probandinnen bereits nach kürzeren Zeiten eine

ausgeprägte Schädigung des peritonealen Zellverbandes. In dieser Studie wurden Frauen mit Myomen oder einfachen ovariellen Zysten, die einer Operation bedurften, in 2 Gruppen randomisiert. Die eine Gruppe wurde per Laparotomie, die andere Gruppe per Laparoskopie operiert. Als Insufflationsgas in der Laparoskopiegruppe wurde Kohlenstoffdioxid verwendet. Zu den Zeitpunkten 0, 30, 90 und 120 Minuten wurden Proben des Peritoneums entnommen und mittels Rasterelektronen- und Transmissionselektronenmikroskopie untersucht. Hierbei zeigte sich in der Laparoskopiegruppe eine Verdickung der Mesothelzellen bereits direkt nach Erschaffung des Pneumoperitoneums. Nach 30 Minuten wurden interzelluläre Lücken sichtbar; nach 60 Minuten kam es zur interzellulären Spaltenbildung mit Freilegung und teilweisen Schädigung der Basalmembran. Nach 120 Minuten konnten die Autoren eine geringe Anzahl von Lymphozyten und Makrophagen in den interzellulären Spalten darstellen. Im Gegensatz hierzu wurde in der Laparotomiegruppe in den ersten 60 Minuten der Operation keine Schädigung des Peritoneums festgestellt und erst nach 90 Minuten begann die interzelluläre Spaltenbildung, welche nach 120 Minuten auch in der Laparotomiegruppe deutlich sichtbar wurde. Eine Schädigung der Basalmembran und Einwanderung von Lymphozyten und Makrophagen wurde in der Laparotomiegruppe nicht beschrieben. Insgesamt schlussfolgerten die Autoren, dass die Laparoskopie unter Verwendung von Kohlenstoffdioxidgas signifikante morphologische Veränderungen der peritonealen Zellen, abhängig von der Dauer der Insufflation, hervorrufen [33]. Dass die Anwendung der Laparoskopie schädigende Auswirkungen auf die Morphologie des peritonealen Zellverbandes hat, ist somit durch viele Studien hinreichend belegt. Inwieweit dies jedoch auch zur postoperativen Schmerzwahrnehmung beitragen kann, ist hingegen nicht gut untersucht. Es gibt Studien, die sich mit der immunologischen Reaktion der Zellen auf das Pneumoperitoneum auseinandersetzen. Als Marker der inflammatorischen Reaktion wurden hierbei vor allem die Zytokine Interleukin (IL) 1, Interleukin 6 und der Tumornekrosefaktor (TNF) alpha untersucht. In einigen Studien konnte eine erniedrigte intraperitoneale Konzentration der genannten Parameter bei Anwendung der Laparoskopie nachgewiesen werden. Dies deutet auf eine herabgesetzte inflammatorische Reaktion hin [27, 34]. Andere Studien zeigen hingegen einen Anstieg der proinflammatorischen Zytokine bei Anwendung von trockenem, raumtemperiertem Insufflationsgas [35, 36]. Die Hypoxie und Azidose der peritonealen Zellen, welche hauptsächlich durch den erhöhten intraabdominalen

Druck und die Verwendung von Kohlenstoffdioxidgas entstehen, sind weitere Faktoren, die zu einer peritonealen Reizung führen können [2]. Das Peritoneum parietale wird vom Nervus iliohypogastricus, Nervus ilioinguinalis sowie den Nervi intercostales sensibel innerviert und ist sehr schmerzempfindlich [37–39]. Im Zusammenspiel mit der Freilegung der bindegewebigen Lamina propria serosae könnte somit die Reizung der viszeralen Nozizeptoren durch verschiedene Einflüsse eine Erklärung für die Entstehung postoperativer Schmerzen bei Anwendung der Laparoskopie sein [40, 41]. Wie jedoch bereits erwähnt, ist der genaue Mechanismus bis heute nicht hinreichend belegt.

In tierexperimentellen Studien zur Verwendung von angefeuchtetem und erwärmtem Gas wurde gezeigt, dass die Schädigung der peritonealen Zellen hierdurch reduziert wird [42–44]. In weiteren Studien konnten zudem eine signifikant geringere Konzentration der proinflammatorischen Zytokine TNF-alpha und IL1-beta bei Verwendung von angefeuchtetem und erwärmtem Insufflationsgas im Vergleich zur Verwendung von Standardgas nachgewiesen werden [35, 45]. Infolge dessen könnte es zu einer abgeschwächten peritonealen Reizung und somit zu einer abgeschwächten Schmerzreaktion kommen. Aus diesen Überlegungen heraus wurde den durchgeführten Studien die Hypothese zugrunde gelegt, dass die laparoskopische Gasbefeuchtung postoperative Schmerzen reduzieren könnte.

Bezüglich der Entstehung des typischen Schulterschmerzes nach laparoskopischen Eingriffen gibt es verschiedene Theorien. Allen gemeinsam ist die zugrunde gelegte Annahme, dass eine Irritation des Nervus phrenicus für die Schmerzwahrnehmung ursächlich ist. Der Nervus phrenicus ist ein gemischter Nerv, der motorisch das Zwerchfell und sensibel das Perikard, die Pleura mediastinalis, die Pleura diaphragmatica sowie das Peritoneum innerviert. Sein Ursprung hat der Nervus phrenicus hauptsächlich aus dem Rückenmarksegment C4, er enthält aber auch Anteile von den Rückenmarksegmenten C3 und C5 [46]. Bei Reizungen im sensiblen Innervationsgebiet eines Nervens kann es über einen viszerokutanen Reflex zum Schmerzempfinden in einem bestimmten Hautbezirk kommen. Diese Hautbezirke werden auch Headzonen genannt. Es ist bekannt, dass Reizungen der sensiblen Anteile des Nervus phrenicus im Bereich des Zwerchfells zu einer Schmerzwahrnehmung in der rechten oder linken Schulter führen [47]. So wird zum

Beispiel auch eine Ausstrahlung der Schmerzen bei Leber- oder Gallenblasenerkrankungen in die rechte Schulterblattregion als Eiselsberg-Phänomen bezeichnet [48]. Wie genau die Laparoskopie zu einer Reizung des Nervus phrenicus führt, ist bisher jedoch nicht abschließend geklärt. Eine Ursache könnte die mechanische Überdehnung durch den erhöhten intraabdominalen Druck sein [49], infolgedessen es zu einer dehnungsbedingten Reizung der Nozizeptoren kommt [41]. Eine andere Erklärung könnte in der metabolischen Reizung durch die Ischämie und Azidose liegen, welche durch den erhöhten intraabdominalen Druck und die Verwendung von Kohlenstoffdioxidgas ausgelöst werden kann. In der Folge kann es zu einer inflammatorischen Reaktion und dadurch zur Irritation des Nervus phrenicus kommen [50].

Eine Studie wies einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Entstehung von Schulterschmerzen und dem Vorhandensein von verbliebenem intraabdominalen Insufflationsgas nach. Es wurden hierfür 20 Probandinnen, welche eine ambulante gynäkologische Operation erhielten, am Nachmittag des Operationstages geröntgt und das Volumen der verbliebenen Gasmenge bestimmt. Das Gasvolumen wurde aus der ermittelten Länge des Bogens unter dem Diaphragma und der Höhe des Gases berechnet in der Annahme, dass das verbliebene Gas Teil einer gedachten Kugel ist. Es ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen dem verbliebenen Gasvolumen und dem Vorhandensein von Schulterschmerzen. Die Autoren gaben zudem an, dass es, verglichen mit der gemessenen Höhe, eine stärkere Korrelation zwischen der Länge des gemessenen Bogens und den postoperativen Schmerzen gab. Die Autoren schlussfolgerten somit, dass nicht das reine Volumen, sondern die Größe der peritonealen Fläche, welche in Kontakt mit dem Gas steht, eine entscheidende Rolle für die Entstehung der postoperativen Schulterschmerzen spielt [51]. Dies könnte wiederum dafür sprechen, dass auch metabolische Einflüsse ursächlich für die Reizung des Nervus phrenicus sind.

Da die genaue Ursache für die Entstehung von Schulterschmerzen nach laparoskopischen Eingriffen jedoch unbekannt ist, gibt es bisher ganz unterschiedliche Ansätze zur Verringerung dieser Schmerzen. Die am häufigsten untersuchte Maßnahme ist die Reduktion des intraabdominalen Druckes von normalerweise 14 mmHg auf 7-10 mmHg. Eine 2014 durchgeführte Metaanalyse gelangte zu dem Ergebnis, dass die Reduktion des intraabdominalen Druckes zu einer signifikanten

Verringerung des postoperativen Schulterspitzenschmerzes führt [52]. Andere Studien konnten eine signifikante Verringerung der Schulterspitzenschmerzen durch die intraperitoneale Verabreichung von analgetischen Substanzen erzielen [50, 53, 54]. Die Verringerung des verbleibenden intraabdominalen Gases durch eine forcierte Ventilation am Ende der Laparoskopie führte in anderen Studie ebenfalls zur Reduktion der postoperativen Schulter Schmerzen [55, 56]. In einer Studie an Schweinen kam es bei Verwendung von angefeuchtetem und erwärmtem Gas zu einem schnelleren Abtransport des Gases und zu einer reduzierten Inflammation [45].

4.2.2 Postoperative Schmerzentwicklung, Morphinverbrauch und abgelehnte Morphin-Boli – gynäkologische Studien

Im Bereich der Gynäkologie stehen vier Studien zum Vergleich der Ergebnisse der postoperativen Schmerzentwicklung zur Verfügung, wobei die älteste Studie bereits 1998 durchgeführt wurde. Die Studien unterscheiden sich, wie bereits eingangs erwähnt, teilweise sehr stark von unserem Studiendesign, so dass ein Vergleich der Ergebnisse nur bedingt möglich ist. Es werden ebenfalls die Ergebnisse des Schmerzmittelverbrauches vorgestellt, da dieser eng mit dem Schmerzempfinden verknüpft ist. Die Registrierung der abgelehnten Morphin-Boli ist in anderen Studien nicht dokumentiert und daher nicht mit aufgeführt.

Eine 1998 durchgeführte Studie von Ott et al. verglich die Verwendung von Standardgas mit erwärmtem, befeuchtetem Gas bei Patientinnen, die eine Laparoskopie aufgrund von Myomen, Infertilität, Endometriose oder Adhäsionen erhielten. Ähnlich wie in unserer Studie wurden die postoperativen Schmerzen mittels eines Schmerzfragebogens mit Visueller Analogskala zu verschiedenen Zeitpunkten (4, 24, 48 und 72 Stunden postoperativ) erhoben. Der Analgetikaverbrauch war kein Gegenstand der Untersuchung. Es wurden 88,9 Prozent der Fragebögen ausgefüllt. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die laparoskopische Gasbefeuchtung die Schmerzwahrnehmung zu allen erhobenen Zeitpunkten signifikant reduziert. Anhand der Beschreibung der Ergebnisse lässt sich herauslesen, dass die Autoren scheinbar die Schmerzerhebung nochmals in allgemeine postoperative Schmerzen und Schulter Schmerzen unterteilt haben. Lediglich für die Schulter Schmerzen lassen sich anhand einer Grafik numerische Ergebnisse ablesen. Die Ergebnisse sind wie folgt:

Standardgas (n = 30) versus (vs.) angefeuchtetes und erwärmtes Gas (n = 31) zum Zeitpunkt 4 h postoperativ: 3,4 vs. 1,1; 24 h postoperativ: 3,7 vs. 1,9; 48 h postoperativ: 2,9 vs. 0,9 sowie 72 h postoperativ: 2,1 vs. 0,7. Die Ausprägung des Schulterschmerzes in beiden Gruppen liegt somit wesentlich höher als in unserer Studie, bei der der am höchsten registrierte VAS-Wert in der Kontrollgruppe bei 1,62 am zweiten postoperativen Tag lag. Eine Erklärung hierfür könnte in der wesentlich höheren insufflierten Gasmenge in der Studie von Ott et al. liegen. Die Autoren beschreiben ein Minimum von 82 Litern bis zu einem Maximum von 680 Litern. Es wird jedoch auch beschrieben, dass selbst in Operationen, die weniger als 35 Minuten dauern, die laparoskopische Gasbefeuchtung zu einer Verbesserung der Schmerzwahrnehmung führt. Es wird nicht beschrieben, ob es sich hierbei um die allgemeinen postoperativen Schmerzen oder die Schulterschmerzen handelt. Die Ergebnisse der Schmerzerhebung sind insgesamt mit Vorsicht zu interpretieren, da die Studie in 7 Zentren durchgeführt wurde, wobei jedes Zentrum die Operationen und die Umgebungsbedingungen nach ihren eigenen Maßstäben gestalten konnte. Es herrschte somit keine Standardisierung, so dass eine Verzerrung der Ergebnisse durch unterschiedliche Operations-, Mess- und Bewertungsmethoden möglich ist. Der wichtigste Kritikpunkt ist jedoch, dass keine Aussage sowohl über die Art der Verblindung bei der Schmerzerhebung gemacht wurde, als auch wer die Schmerzen erhoben hat [1].

Eine weitere randomisierte Studie untersuchte den Einfluss von erwärmtem und angefeuchtetem Insufflationsgas an 40 Patientinnen, die sich einer Laparoskopie bei Bewusstsein (sog. „awake laparoscopy“) unterzogen. Bei Anwendung der laparoskopischen Gasbefeuchtung zeigten sich eine erhöhte Toleranz der „awake laparoscopy“ sowie eine Reduktion der Frequenz und Dauer der Schulterspitzen Schmerzen [7]. Die Studie ist mit unserer Studie nicht vergleichbar, da unsere Probandinnen eine Allgemeinanästhesie erhielten.

In einer 2004 veröffentlichten doppelblinden Studie [8] wurden die Probandinnen in 3 Gruppen randomisiert, die sich wie folgt zusammensetzten: Gruppe 1 – Verwendung von angefeuchtetem und erwärmtem Gas; Gruppe 2 – Verwendung von erwärmtem

Insufflationsgas und Gruppe 3 – Verwendung von trockenem und raumtemperiertem Insufflationsgas. Bei einem Großteil der Probandinnen wurden Operationen an den Adnexen (Adnexektomien, Entfernungen von Ovarialzysten) durchgeführt. Bei vier Patientinnen wurden Operationen aufgrund von Myomen durchgeführt und bei fünf Patientinnen erfolgte eine Adhäsiolyse. Die Schmerzen wurden mittels einer Visuellen Analogskala zu den Zeitpunkten 2 und 6 Stunden postoperativ sowie am Morgen, Mittag und Abend des ersten postoperativen Tages erhoben. Eine weitere Schmerzerhebung scheint am dritten postoperativen Tag erfolgt zu sein, wobei diese im Methodenteil nicht erwähnt ist, es jedoch Daten im Ergebnisteil hierzu gibt. Es erfolgte jeweils die Unterscheidung zwischen abdominalem und Schulterschmerz. Zudem wurde der intra- und postoperative Schmerzmittelverbrauch erfasst. Das Studiendesign sah den Einschluss von insgesamt 90 Probandinnen vor, jedoch musste die Studie vorzeitig abgebrochen werden, so dass in Gruppe eins und zwei je 17 Probandinnen und in Gruppe drei 19 Probandinnen für die Auswertung zur Verfügung standen. Der Abbruch der Studie erfolgte durch ein unabhängiges „safety monitoring board“ aufgrund der Zwischenauswertung der Daten, welche signifikant niedrigere Schmerzen in der Kontrollgruppe (Gruppe 3) zeigten. Die Autoren veröffentlichten keine Zahlenwerte der erhobenen Parameter. Es stehen lediglich Angaben zur Häufigkeit von abdominalen Schmerzen am dritten postoperativen Tag zur Verfügung. Hierbei gaben in Gruppe eins 59 Prozent der Probandinnen an Schmerzen zu haben. In Gruppe zwei waren es 24 Prozent und in Gruppe drei 17 Prozent. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren signifikant (Gruppe 1 zu Gruppe 2: $p = 0,046$; Gruppe 1 zu Gruppe 3: $p = 0,01$). Es gab keinen signifikanten Unterschied im Schmerzmittelverbrauch. Die Ergebnisse stehen somit in starkem Widerspruch zu unseren Ergebnissen. Das Studiendesign ist aufgrund der Randomisierung, der Doppelverblindung und der Erhebung der Schmerzen zu verschiedenen Zeiten mittels VAS ähnlich unserem Studiendesign und diente auch in Teilen als Vorlage unserer Prüfplanerstellung. Im Vergleich zu unserer Studie handelt es sich hier jedoch um eine deutlich geringere Probandinnenzahl. Zudem wurden andere Operationen durchgeführt. Da die Autoren, wie bereits erwähnt, keine numerischen Daten ihrer Ergebnisse zur Verfügung stellten, ist ein tiefergehender Vergleich nicht möglich. Warum diese Studie zu dem Ergebnis kam, dass die Verwendung von Standardgas zu signifikant weniger Schmerzen führt, bleibt offen und wird auch von den Autoren nicht hinreichend diskutiert. Das Ergebnis der Studie steht

auch im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Studien, in denen entweder ein Vorteil für die laparoskopische Gasbefeuchtung [15, 17, 18, 20, 42] oder zumindest kein Unterschied zwischen den Studiengruppen [3, 19, 21–23, 57] gefunden wurde. Des Weiteren bleibt auch offen, warum die Schmerzen in der Gruppe, welche nur eine Erwärmung des Gases erhielten, nicht höher waren als in der Kontrollgruppe. Für eine genauere Betrachtung wären auch hier ausführlichere Daten hilfreich. Andere Studien zeigten bei Verwendung von ausschließlich erwärmtem Gas eine höhere Schmerzwahrnehmung [58, 59]. Dies ist theoretisch erklärbar mit einer noch stärkeren Schädigung des Peritoneums durch die zusätzliche Austrocknung der peritonealen Zellen durch die Erwärmung des Gases. Die Autoren selbst kommen zu der Aussage, dass es „ keine definitive Antwort zu der Frage gibt, ob der postoperative Schmerz durch das Insufflationsgas verursacht wird oder nicht“ [8].

Eine weitere randomisierte Studie wurde 2007 von Manwaring et al. publiziert. Hierbei wurden insgesamt 60 Probandinnen in zwei Gruppen randomisiert, wobei die eine Gruppe warmes, angefeuchtetes Insufflationsgas (Studiengruppe; n = 30) und die andere Gruppe raumtemperiertes, nicht angefeuchtetes Insufflationsgas (Kontrollgruppe; n = 30) erhielt. Bei den durchgeführten Operationen handelte es sich um Operationen zur Entfernung von Endometriose (Studiengruppe: n = 25; Kontrollgruppe: n = 24) und Entfernung von Adhäsionen (Studiengruppe: n = 7; Kontrollgruppe: n = 9). Ein Einschlusskriterium war, dass die Operationszeit zwischen 30 und 90 Minuten liegt. Längerdauernde Operationen wurden ausgeschlossen. Die postoperativen Schmerzen wurden vom Pflegepersonal zu den Zeitpunkten 1, 2 und 4 Stunden postoperativ mittels Visueller Analogskala erhoben. Die Probandinnen mussten hierbei den pelvinen Schmerz, den Schulterspitzenschmerz und den allgemein empfundenen Schmerz angeben. Das Pflegepersonal war in Bezug auf die Randomisierung verblindet. Zusätzlich wurden die Probandinnen nach 24 Stunden telefonisch nach ihren Schmerzen befragt. Der Schmerzmittelverbrauch in beiden Gruppen im Aufwachraum wurde ebenfalls dokumentiert. Als Schmerzmittel erhielten die Probandinnen einen Bolus mit 2 mg Morphin. Die Studie gelangte zu dem Ergebnis, dass es weder bei den Schmerzen noch beim Schmerzmittelverbrauch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gab. Die Ergebnisse der Schmerzerhebung sind nur zum Teil veröffentlicht. Im Aufwachraum hatten die Probandinnen der

Studiengruppe einen Schmerzwert von $6,4 \pm 3,16$ (Standardabweichung) im Vergleich zu $7,1 \pm 2,73$ in der Kontrollgruppe. Es ist jedoch nicht beschrieben um welchen Zeitpunkt der Schmerzerhebung und um welche Schmerzart es sich handelt. Es wäre auch noch möglich, dass es sich um die Summation der gesamten Schmerzen im Aufwachraum zu allen Zeitpunkten handelt, obwohl hierfür die Werte eher zu niedrig wären. Für die Befragung nach 24 Stunden stehen ausführlichere Daten zur Verfügung, wobei folgende Werte erhoben wurden: Gesamtschmerz $4,2 \pm 2,0$ (Studiengruppe) versus $4,2 \pm 2,4$ (Kontrollgruppe), $p = 0,95$; Schulterspitzenschmerz $3,0 \pm 2,6$ (Studiengruppe) versus $2,1 \pm 2,9$ (Kontrollgruppe), $p = 0,24$ und pelviner Schmerz $4,1 \pm 2,5$ (Studiengruppe) versus $3,5 \pm 2,4$ (Kontrollgruppe), $p = 0,41$. Die Autoren haben ihre Daten als Mittelwert plus Standardabweichung veröffentlicht. Da die Werte unserer Ergebnisse keine Normalverteilung zeigten, wurde diese größtenteils als Median mit Angabe von Minimum und Maximum veröffentlicht. In unserer Studie wurden die Schmerzen anders eingeteilt, weshalb ein Vergleich der Zahlenwerte nicht direkt möglich und aufgrund der unterschiedlichen Operationen auch nicht sinnvoll ist. Ein Vergleich der Schulterspitzenschmerzen ist jedoch aufgrund der operationsunabhängigen Entstehung möglich. In unserer Studie gaben die Probandinnen 24 Stunden postoperativ in der Studiengruppe auf der VAS einen Schmerzwert von $1,24 \pm 2,37$ und in der Kontrollgruppe einen Wert von $1,61 \pm 3,05$ an (Nachberechnung von Mittelwert und Standardabweichung, unveröffentlichte Daten). Da Schmerzen sehr subjektiv sind und interkulturell verschieden wahrgenommen werden, ist es schwierig Daten zu Schmerzangaben zwischen verschiedenen Studien zu interpretieren. Im vorliegenden Fall könnten die etwas höheren Werte der Schulterspitzenschmerzen in der Studie von Manwaring et al. aber eventuell in einer längeren Laparoskopiedauer und somit in einer längeren Reizung des Nervus phrenicus begründet sein.

Insgesamt gesehen ist das Studiendesign der beschriebenen Studie unserer Studie ähnlich, so dass zunächst ein Vergleich der Ergebnisse und somit der Schlussfolgerung über den Effekt der laparoskopischen Gasbefeuchtung möglich scheint. Die Probandinnenzahl wurde zuvor ebenfalls mittels Poweranalyse ermittelt und ist zwar geringer als in unserer Studie, jedoch nach Berechnung der Autoren dennoch aussagekräftig. Zudem wollten sich die Autoren laut Studienprotokoll ebenfalls auf kurze gynäkologische Eingriffe beschränken (Endometriose, Adhäsionen, Adnexpathologien). Die Autoren haben die Hysterektomie als größere

gynäkologische Operation ausgeschlossen, da sie sich auf rein laparoskopische Eingriffe beschränkt haben. Die rein laparoskopisch durchgeführte Hysterektomie zählt jedoch zu den größeren laparoskopischen Operationen und wurde somit aus dieser Studie berechtigterweise ausgeschlossen. Dies unterscheidet unsere Studie grundlegend von der beschriebenen Studie, da unsere Studie an Probandinnen durchgeführt wurde, die sich einer laparoskopisch-assistierten vaginalen Hysterektomie unterzogen haben. In unserer Studie wurde der laparoskopische Teil weitestgehend immer gleich durchgeführt, vorausgesetzt es fanden sich keine zusätzlichen Pathologien, welche dann jedoch dokumentiert wurden. Dies steht im Gegensatz zu der vorliegenden Studie und vielen anderen Studien, in denen nicht klar ist, wie sehr sich die Studiengruppen in Bezug auf die grundlegende Operation unterscheiden. Die Entfernung von Endometriose kann sich von der Entfernung eines einzelnen kleinen Herdes im Douglasbereich bis hin zur Entfernung größerer Herde im gesamten Becken, einschließlich der Entfernung von Endometriosezysten, erstrecken. Ebenso kann sich die Adhäsiolyse von der Durchtrennung eines zarten Adhäsionsstranges bis hin zur komplexen Adhäsiolyse im gesamten Abdomen und Becken erstrecken. Da die Stadien der Endometriose nicht mit angegeben sind, ist eine Orientierung über das mögliche Ausmaß der Operationen in den Gruppen nicht möglich. Somit ist ein Einfluss auf das Schmerzempfinden durch einen Unterschied im Ausmaß der Operationen nicht ausgeschlossen. Bezüglich des verwendeten Gases haben die Autoren interessanterweise in beiden Gruppen für die Erschaffung des Pneumoperitoneums angefeuchtetes und erwärmtes Gas verwendet. Erst nachdem sie den Operationssitus begutachtet und entschieden haben, dass die Operation zwischen 30 und 90 Minuten dauern könnte, wurden die Probandinnen in eine der zwei Gruppen randomisiert und die weitere Operation mit dem dann notwendigen Gas fortgeführt. Sie begründeten dieses Vorgehen damit, dass sie eine mögliche Beeinträchtigung der Gruppe mit dem angefeuchteten und erwärmten Gas vermeiden wollten, wenn zuvor kaltes und raumtemperiertes Gas verwendet wurde. Zudem beschreiben sie, dass sie davon ausgegangen sind, dass das angefeuchtete und erwärmte Gas diesen beeinflussenden Effekt nicht haben würde, da es den physiologischen Bedingungen eher entspricht. Dieses Vorgehen ist kritisch zu hinterfragen, da nicht abschließend geklärt ist, ob nicht auch schon zu Beginn des Pneumoperitoneums eine Schädigung der peritonealen Zellen auftritt und diese in der Kontrollgruppe eventuell durch die sofortige Verwendung von angefeuchtetem und

erwärmtem Gas abgemildert wurde. Zumal die Autoren selbst einen negativen Effekt von kaltem Gas befürchteten und dieses nicht in der Studiengruppe zur Erschaffung des Pneumoperitoneums verwendeten. In unserer Studie wurden alle Probandinnen vor Beginn der Operation randomisiert und somit das Pneumoperitoneums von Beginn an mit dem vorgesehenen Gas erschaffen. Bei näherer Betrachtung der Studie von Manwaring et al. ist die Vergleichbarkeit zum einen durch das unterschiedliche Studienkollektiv eingeschränkt und zum anderen ist nicht auszuschließen, dass es beeinflussende Faktoren auf das Studienergebnis gibt [3].

4.2.3 Postoperative Schmerzen und Morphinverbrauch – nicht-gynäkologische Studien

Zum Vergleich mit weiteren Studien werden im Folgenden abschließend kurz zwei groß angelegte Studien aus anderen Fachbereichen vorgestellt, die je zu einem unterschiedlichen Ergebnis in der Bewertung der Gasbefeuchtung gelangten.

Yu et al. veröffentlichten 2013 die bisher umfangreichste Studie mit insgesamt 190 Probanden. Sie untersuchten den Effekt der laparoskopischen Gasbefeuchtung bei Kindern zwischen 8 und 14 Jahren, bei denen eine laparoskopische Appendektomie durchgeführt wurde. Es wurden je 95 Kinder in eine Gruppe mit angefeuchtetem, erwärmtem Insufflationsgas und in eine Gruppe mit trockenem, raumtemperiertem Insufflationsgas randomisiert. Die postoperativen Schmerzen in Ruhe und in Bewegung wurden zu den Zeitpunkten 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 und 48 Stunden postoperativ erhoben, sofern die Kinder wach waren. Der Schulderspitzen Schmerz wurde nicht gesondert untersucht. Des Weiteren wurde der Schmerzmittelbedarf zwischen den Gruppen verglichen, indem zuvor alle verabreichten Schmerzmittel in Morphinäquivalenzdosen umgerechnet wurden. Es konnte in keinem der untersuchten Parameter ein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Die Studie ist der Beschreibung der Veröffentlichung nach methodisch gut durchgeführt und das Ergebnis somit vertrauenswürdig. Die Autoren merken jedoch an, dass die postoperative Schmerzwahrnehmung schon stark durch die zugrundeliegende Inflammation aufgrund der Appendizitis beeinträchtigt sein könnte. Somit könnte eine Reduktion der Inflammation durch die Verwendung von angefeuchtetem und erwärmtem Insufflationsgas möglicherweise keinen Effekt haben. Zusammenfassend

lässt sich aus den Daten dieser Studie folgern, dass die laparoskopische Gasbefeuchtung bezogen auf direkte peri- und postoperative Parameter keinen Vorteil bei der laparoskopischen Appendektomie bei Kindern bringt [57].

Klugsberger et al. führten eine randomisierte, doppelblinde Studie mit insgesamt 148 Probanden durch, welche sich einer laparoskopischen Cholezystektomie unterzogen. Hierbei erhielten 67 Probanden trockenes, raumtemperiertes Insufflationsgas und 81 Probanden angefeuchtetes, erwärmtes Insufflationsgas. Die postoperativen Schmerzen wurden mittels visueller Analogskala zu den Zeitpunkten 6 Stunden postoperativ sowie um 7 Uhr und 18 Uhr am ersten postoperativen Tag aufgezeichnet. Die Autoren haben keine genauere Differenzierung der Schmerzen beschrieben, so dass man davon ausgehen muss, dass die Probanden nach ihrem allgemeinen Schmerzempfinden befragt wurden. Die Studie ergab signifikant niedrigere Schmerzen 6 Stunden nach der Operation in der Gruppe, welche die laparoskopische Gasbefeuchtung erhielt (Standardgas vs. Gasbefeuchtung: $2,22 \pm 0,97$ vs. $1,92 \pm 0,84$; $p = 0,025$). Die Schmerzen am ersten postoperativen Tag wurden als Mittelwert von den zwei erhobenen Zeitpunkten analysiert und unterschieden sich nicht (Standardgas vs. Gasbefeuchtung: $1,97 \pm 0,78$ vs. $1,92 \pm 0,86$; $p = 0,437$). Ebenso fand sich kein Unterschied im Schmerzmittelverbrauch. In unserer Studie fand sich zum Zeitpunkt 6 Stunden postoperativ ebenfalls ein signifikant reduzierter Schmerzwert. Da wir jedoch die Schmerzen genauer differenziert haben, können wir diese Aussage nur in Bezug auf den Schulterspitzen Schmerz treffen. Im Gegensatz zur beschriebenen Studie fanden wir einen signifikanten Unterschied im Schmerzmittelverbrauch. In unserer Studie war es den Probandinnen möglich, sich das Schmerzmittel nach individuellem Bedarf und somit unabhängig von den zeitlichen Möglichkeiten des Pflegepersonals zu verabreichen. Die verwendeten Schmerzmittel bei Klugsberger et al. sind nur direkt durch medizinisches Personal verabreicht worden (Paracetamol, Metamizol, Voltaren®, Dipidolor®), so dass es hier zu Verzerrungen im tatsächlichen Schmerzmittelbedarf der Probanden gekommen sein könnte [17].

4.2.4 Körpertemperatur

Der Abfall der Körpertemperatur während einer Operation wird nicht nur bei offenen abdominalen Eingriffen, sondern auch bei laparoskopischen Operationen beobachtet [60]. Ein Absinken der Körpertemperatur kann schwerwiegende Folgen für den Patienten haben, da dies zu Myokardischämie, Arrhythmien und erhöhter Sepsisgefahr führen kann. Zudem kann hypothermiebedingt die Blutgerinnung beeinträchtigt und damit einhergehend das Risiko für die Notwendigkeit von Bluttransfusionen erhöht sein [61]. Im Rahmen der Laparoskopie wird der beobachtete Temperaturabfall damit erklärt, dass der Körper Energie in Form von Wärme an die Peritonealhöhle abgibt, um eine Sättigung des kalten Gases mit Wasser möglich zu machen und dieses bei Körpertemperatur zu halten [62, 63]. In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass weniger Energie in Form von Wärme benötigt wird, wenn das Insufflationsgas zum einen bereits erwärmt ist, zum anderen aber auch schon mit Feuchtigkeit gesättigt ist [43, 64–66]. Daher wurde in vielen klinischen Studien untersucht, ob die Verwendung von angefeuchtetem und erwärmtem Insufflationsgas im Vergleich mit nicht angefeuchtetem und raumtemperiertem Insufflationsgas den Temperaturabfall während der Laparoskopie verhindern oder zumindest abmildern kann. Die Ergebnisse unserer Studie zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf den gemessenen Temperaturunterschied zwischen Beginn und Ende der Operation. Laut Studienprotokoll sollte die Dokumentation der Körpertemperatur zu Beginn, während und am Ende der Operation aufgezeichnet werden, um zumindest einen weiteren Parameter während der Operation und damit einen Verlauf dokumentieren zu können. Es stellte sich nach Studienbeginn sehr schnell heraus, dass die Messung während der Operation nicht praktikabel ist. Es gab viele fehlende Daten, was sich auch durch Maßnahmen, wie zusätzliche Instruktion und Erinnerung nicht maßgeblich reduzieren ließ. Zudem ließ sich im Vorhinein nicht sagen, wie lange die Operation dauert, so dass eine Messung immer in der Mitte der Operationszeit nicht möglich war. Nun hätte man zum Beispiel festlegen können, dass bei allen Probandinnen 30 min nach Operationsbeginn gemessen wird und entsprechende Wecker mit in den Operationsaal geben können. Da aber während der Durchführung der Studie der Hauptfokus auf den postoperativen Schmerzen lag, war zu diesem Zeitpunkt die Erhebung der Körpertemperatur nicht vordergründig. Es wurde daher beschlossen, sich bei der Temperaturerhebung auf

den Temperaturunterschied zwischen Beginn und Ende der Operation zu beschränken. Dies erschien für eine Aussage über die Körpertemperatur ausreichend. Im Nachhinein wäre eine Messung zu Beginn und Ende der ersten Laparoskopie und nochmals am Ende des sich anschließenden längeren vaginalen Teils der Operation am sinnvollsten gewesen. Es ist daher nicht eindeutig zu sagen, ob die Erwärmung und Befeuchtung des Gases eventuell einen Effekt direkt nach Beendigung des laparoskopischen Teiles der Operation gezeigt hätte. Des Weiteren wäre es aber auch denkbar, dass die Befeuchtung und Erwärmung zu einem geringeren Temperaturabfall im ersten Teil der Operation führen könnte, dessen Effekt bis zum Ende der Operation anhält. Dies konnte aber in unserer Studie nicht gezeigt werden, da der Temperaturabfall in beiden Gruppen gleich war. Zudem haben wir bei allen Probandinnen ein externes Patientensystem und erwärmte Infusionslösungen verwendet, welche einen gegebenenfalls vorhandenen Temperaturabfall wieder ausgleichen könnten.

Es ist bis heute nicht abschließend geklärt, ob die Erwärmung und Befeuchtung des Insufflationsgases zu einer Verringerung des intraoperativen Temperaturabfalles beitragen kann. Zu dieser Frage liegen zwei große aktuelle Metaanalysen vor. Birch et al. veröffentlichten 2016 die Überarbeitung ihrer Cochrane Metaanalyse „Heated insufflation with or without humidification for laparoscopic abdominal surgery“ [67]. Zum Thema der Temperaturveränderung konnten 19 Studien mit insgesamt 1100 Probanden ausgewertet werden. Hierbei eingeschlossen wurden jedoch auch Studien, in denen erwärmtes, trockenes mit nicht erwärmtem, trockenem Insufflationsgas verglichen wurde. Es zeigte sich in der Auswertung aller Studien, dass die Körpertemperatur in der Gruppe mit dem erwärmten Insufflationsgas etwas höher war. Wenn man nur die Studien betrachtet, in denen das Gas erwärmt und angefeuchtet wurde (885 Probandinnen (angefeuchtetes und erwärmtes Gas: n = 430; trockenes, raumtemperiertes Gas: n = 455)), kommt die Analyse zu dem Ergebnis, dass es einen signifikanten Temperaturunterschied von 0,31 Grad Celsius ([95 %-KI 0,09; 0,53], p = 0,005) gibt. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied mehr nachgewiesen werden, wenn nur Studien bewertet wurden, welche ein geringes Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse beinhalteten. In Subgruppenanalysen wurde weiter überprüft, ob die Verwendung von externen Wärmesystemen und die Dauer der Operation einen Einfluss haben. Es zeigte sich hierbei, dass bei Verwendung von externen Wärmesystemen in Kombination mit der laparoskopischen Gasbefeuchtung

und – erwärmung die Körpertemperatur signifikant höher war (angefeuchtetes und erwärmtes Gas: $n = 270$; trockenes, raumtemperiertes Gas: $n = 275$; Temperaturunterschied = $0,29\text{ °C}$ [95 % KI 0,05; 0,52], $p = 0,02$). Bezüglich der Operationsdauer wurden die Studien in Operationen, die länger beziehungsweise weniger als 120 Minuten dauerten, unterteilt. Die Verwendung von angefeuchtetem und erwärmtem Insufflationsgas führte in Operationen, die länger als 120 Minuten dauerten zu einer signifikant höheren Körpertemperatur (angefeuchtetes und erwärmtes Gas: $n = 96$; trockenes, raumtemperiertes Gas: $n = 98$, Temperaturunterschied = $0,7\text{ °C}$, [95 % KI 0,10; 1,30], $p = 0,02$). Bei Studien mit einer Operationsdauer unter 120 Minuten konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. In unserer Studie wurden zwar externe Wärmesysteme verwendet, jedoch lag die Operationsdauer deutlich unter 120 Minuten, so dass die Ergebnisse der Metaanalyse von Birch et al. zumindest in Bezug auf die Operationsdauer in Einklang mit unseren Beobachtungen sind. Die Autoren der Metaanalyse bemerkten kritisch, dass es unklar ist, inwieweit ein Temperaturunterschied von $0,3\text{ Grad Celsius}$ einen klinisch relevanten Effekt in Bezug auf hypothermiebedingte Komplikationen hat. Ein systematischer Review von Rajagopalan et al. zeigte eine signifikante Assoziation zwischen einer milden Hypothermie und einem erhöhten Blutverlust sowie der Notwendigkeit einer Transfusion. Der mediane Temperaturunterschied zwischen den Gruppen betrug $0,85\text{ Grad Celsius}$ [68]. Somit liegt selbst der bei längeren Operationen ermittelte Temperaturunterschied von $0,7\text{ °C}$ unter dem angegebenen Temperaturwert, wobei es sich hierbei nur um einen Mittelwert handelt und die Patienten, deren Temperaturunterschied um die $0,85\text{ °C}$ lag, von der Erwärmung und Befeuchtung des Gases profitieren könnten.

Eine weitere große Metaanalyse aus dem Jahr 2016 von Dean et al. [63] schloss nur Studien mit ein, welche die Verwendung von angefeuchtetem und erwärmtem Insufflationsgas mit der Verwendung von trockenem, raumtemperiertem Gas verglichen. Studien, in denen das Gas nur erwärmt, jedoch nicht angefeuchtet wurde, sind ausgeschlossen worden. Es konnten 13 Studien mit insgesamt 796 Patienten in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Hierzu gehört auch unsere Studie. Im Einklang mit den Ergebnissen von Birch et al. konnte gezeigt werden, dass die

Anwendung der laparoskopischen Gasbefeuchtung zu einer um 0,3 °C signifikant höheren Körpertemperatur führt ([95 % KI 0,1; 0,6], p = nicht angegeben). Die Autoren führten ebenfalls Subgruppenanalysen bezüglich der Verwendung externer Wärmesysteme und der Operationsdauer durch. Interessanterweise kamen sie zu dem Schluss, dass die Verwendung von externen Wärmesystemen zu keinem Unterschied in der Körpertemperatur führen. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Birch et al.. In den Studien, in denen keine externen Wärmesysteme verwendet wurden, konnte wiederum ein Anstieg in der Körpertemperatur von 0,59 °C ([95 % KI -0,12; 1,30], p = nicht angegeben) gefunden werden, was jedoch nicht signifikant war. Bezüglich der Körpertemperatur unterteilten die Autoren die Studien in eine Operationsdauer länger bzw. kürzer als 80 Minuten. Sowohl in der Metaanalyse von Birch et al. als auch in der Metaanalyse von Dean et al. wurde nicht erklärt, womit die willkürlich gesetzte Grenze der Operationszeit begründet wird. Jedoch zeigte sich auch schon bei einer Unterteilung von 80 Minuten, dass die laparoskopische Gasbefeuchtung zu einer signifikant höheren Körpertemperatur bei länger dauernden Operationen führt (0,34 °C, [95 % KI 0,07; 0,61], p = nicht angegeben). In Operationen mit einer Dauer von weniger als 80 Minuten zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Somit werden auch in dieser Metaanalyse unsere Ergebnisse bestätigt, da unsere Operationszeit bezogen auf die reine Laparoskopiezeit mit 35 Minuten ebenfalls deutlich unter 80 Minuten lag.

4.2.5 Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum

Die Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum kann ein Indikator für das Wohlbefinden der Patienten direkt nach der Operation sein. Man könnte davon ausgehen, dass die Patienten umso schneller vom Aufwachraum auf die Normalstation verlegt werden umso wacher und schmerzfreier sie sind. Da auf der Normalstation keine rund-um-die-Uhr-Betreuung der Patienten durch das Pflegepersonal gewährleistet werden kann, werden die Patienten erst auf die Station verlegt, wenn das Pflegepersonal sie als stabil genug einschätzt. In diese Einschätzung fließt unter anderem der Wachheitszustand, aber auch das Schmerzempfinden der Patienten ein. Wenn die laparoskopische Gasbefeuchtung nun zu einer Reduktion der postoperativen Schmerzen führt, könnte man davon ausgehen, dass Patienten, bei denen die

laparoskopische Gasbefeuchtung angewendet wurde, eher auf die Normalstation verlegt werden und somit die Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum deutlich verkürzt ist. Aus dieser Überlegung heraus wird der Parameter in vielen Studien untersucht und wurde auch in das Studienprotokoll unserer Studie aufgenommen. Im Laufe der Studiendurchführung stellte sich jedoch heraus, dass die Dauer des Aufenthaltes sehr stark von organisatorischen Gegebenheiten und weniger von dem eigentlichen Befinden der Probandinnen abhängig ist. Zwar hat das Pflegepersonal wie erwartet nur Probandinnen für die Station freigegeben, welche auch wach genug waren, um im Bedarfsfall das Pflegepersonal auf Station zu rufen, jedoch hieß dies nicht automatisch, dass die Probandinnen auch gleich auf die Station geholt wurden. Zum einen mussten alle Probandinnen zunächst eine PCA-Pumpe erhalten. Hierfür musste eine Schwester des Schmerzdienstes hinzugerufen werden, was etwas Zeit beanspruchen konnte. Zum anderen konnte auch nach Anbringung der Schmerzpumpe einige Zeit vergehen, bis die Probandinnen vom Pflegepersonal der Station abgeholt wurden, da dieses vor allem im Spätdienst viele Aufgaben übernehmen musste und somit nicht immer sofort im Aufwachraum sein konnte. Die Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum in unserer Studie gibt daher nicht wieder, ob die laparoskopische Gasbefeuchtung einen Einfluss auf das direkte postoperative Befinden der Probandinnen hatte. Ein Gedanke für folgende Studien wäre, den Zeitpunkt zu dokumentieren, zu dem das Pflegepersonal die Probanden im Aufwachraum zur Abholung freigegeben. Jedoch ist auch das Personal im Aufwachraum mit vielen Aufgaben betraut, so dass ein Proband vielleicht schon bereit zum Abholen wäre, das Pflegepersonal jedoch gerade mit der Betreuung anderer Patienten beschäftigt ist. Dieser Parameter unterliegt somit vielen Störfaktoren und muss in zukünftigen Studien, falls er verwendet wird, im Vorfeld sorgfältig besprochen werden. Nichtsdestotrotz haben einige Studien die Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum angegeben, wobei sich meist kein Unterschied zwischen den Gruppen fand [3, 19, 57, 67]. Dies entspricht dem Ergebnis unserer Studie. Allein die Studie von Ott et al. zeigte eine signifikante Reduktion der Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum, wobei die Angaben in dieser aus dem Jahr 1998 stammenden Studien mangelhaft sind und das Ergebnis der Studie daher kritisch zu hinterfragen ist [1]. In der Metaanalyse von Birch et al. wird die Studie zwar in die Gesamtbewertung bezüglich des genannten Parameters mit einbezogen, jedoch in der Bewertung von Studien mit einem geringen Risiko für eine Verzerrung als einzige Studie

ausgeschlossen. Hamza et al. untersuchten in einer doppelblinden, randomisierten Studie unter anderem die Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum bei bariatrischen Patienten, welche sich einer laparoskopischen Roux-Y-Bypass Operation unterzogen. In der Studiengruppe (n = 23) wurde das Insufflationsgas mittels dem Gerät Insuflow® erwärmt und befeuchtet. Die Kontrollgruppe (n = 21) erhielt trockenes, raumtemperiertes Insufflationsgas. Neben der Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum wurden auch die Zeiten bis zum Erlangen eines „White fast-track recovery scores“ von 12 und eines modifizierten „Aldrete PACU discharge score“ von 10 dokumentiert. Hierbei zeigte sich eine nicht signifikante Reduktion der Zeit im Aufwachraum (Studiengruppe 83 ± 30 min vs. Kontrollgruppe 109 ± 69 min, $p = 0,08$) und der Zeit bis zum Erreichen des „Aldrete PACU discharge score“ von 10 (Studiengruppe 88 ± 37 min vs. Kontrollgruppe 119 ± 81 min, $p = 0,09$). Die Zeit bis zum Erlangen eines Wertes von 12 des White fast-track recovery scores“ unterschied sich hingegen nicht so deutlich (Studiengruppe 57 ± 25 vs. Kontrollgruppe 68 ± 38). In die Bewertung der Patienten werden bei den genannten Scores folgende Parameter einbezogen: Wachheitsgrad, physische Aktivität, hämodynamische Stabilität, respiratorische Stabilität, Sauerstoffsättigung, Schmerzwahrnehmung und Übelkeitssymptomatik [69, 70]. Mit Anwendung der genannten Scores haben sich die Autoren, entgegen dem Vorgehen in unserer Studie, intensiver mit der direkten postoperativen Bewertung der Probanden auseinandergesetzt [20]. Dies sollte ein Maßstab für alle weiteren Studien sein, welche die Probanden im Aufwachraum beurteilen möchten.

4.2.6 Dauer des stationären Aufenthaltes

In vielen Studien wird die Dauer des stationären Aufenthaltes als Maßstab dafür angesehen, wie schnell sich der Patient in der jeweiligen Studiengruppe von der Operation erholt hat. Somit könnte ein im Vergleich zur Kontrollgruppe kürzerer Krankenhausaufenthalt als Maß für die überlegenere Methode gelten. Daher wird dieser Parameter in vielen Studien verwendet und wurde auch in unser Studienprotokoll aufgenommen. Ähnlich wie bei dem Parameter „Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum“ ist jedoch erst im Studienverlauf aufgefallen, dass die Dauer des stationären Aufenthaltes weniger von der Bereitschaft der Probandinnen

das Krankenhaus zu verlassen, abhing, als vielmehr von organisatorischen Belangen beeinflusst war. Bis auf wenige Ausnahmen haben alle Probandinnen am fünften (Studiengruppe n = 25; Kontrollgruppe n = 28) oder sechsten (Studiengruppe n = 14; Kontrollgruppe n = 13) postoperativen Tag das Krankenhaus verlassen. Die Ausnahmen bestanden entweder in einer Verkürzung des Aufenthaltes auf Wunsch der Probandinnen (Studiengruppe n = 1; Kontrollgruppe n = 2) oder in einer Verlängerung des Aufenthaltes durch Komplikationen oder aufgrund organisatorischer Gegebenheiten (Studiengruppe n = 8; Kontrollgruppe n = 6). Der fünfte postoperative Tag ist für Patientinnen, die sich einer LAVH im Pius-Hospital unterzogen haben, der standartmäßige Entlassungstag. Alle organisatorischen Abläufe, wie zum Beispiel die Abschlussuntersuchung, sind hierauf ausgelegt. Somit kann dieser Parameter in unserer Studie nicht als Maß dafür genommen werden, ob die laparoskopische Gasbefeuchtung zu einer früheren Entlassung der Probandinnen führt. In vielen anderen Studien zum Thema der laparoskopischen Gasbefeuchtung wurde die Dauer des stationären Aufenthaltes ebenfalls untersucht. Alle großen Metaanalysen dieser Studien gelangen zu dem Ergebnis, dass es keinen Unterschied in der Dauer des Krankenhausaufenthaltes zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe gibt [5, 67, 71]. Inwieweit in den untersuchten Studien auch organisatorisch Belange das Ergebnis verfälschen könnten, ist nicht angegeben. Sammour et al. haben in ihrer Studie eine adäquate Lösung gefunden diesen Parameter unabhängig von äußeren Einflüssen zu dokumentieren. Sie untersuchten die laparoskopische Gasbefeuchtung bei insgesamt 74 Patienten, die sich einer Operation des Kolons unterziehen mussten. Zusätzlich zur Dauer des stationären Aufenthaltes dokumentierten sie den Tag, an dem die Probanden Kriterien erfüllten, um das Krankenhaus verlassen zu können. Zu den Kriterien gehörten das Wiedererlangen der Darmfunktion (Abgang von Darmgasen oder Stuhlgang, Aufnahme von fester Nahrung und Abwesenheit von Übelkeit oder Erbrechen), die eigenständige Mobilisation und die adäquate Schmerzkontrolle mit oraler Medikation. Es ergab sich hierbei, ebenso wie bei der Dauer des stationären Aufenthaltes, kein Unterschied zwischen den Gruppen [23]. Für zukünftige Studien, welche die Dauer des stationären Aufenthaltes untersuchen möchten, ist es empfehlenswert, dieses Schema zu übernehmen und, wenn nötig, je nach zugrundeliegender Operation zu modifizieren. Zum jetzigen Zeitpunkt muss man jedoch aufgrund der bereits umfangreichen Literatur zur Angabe der Dauer des

stationären Aufenthaltes die Schlussfolgerung ziehen, dass die laparoskopische Gasbefeuchtung bezüglich dieses Parameters keinen Vorteil bringt.

4.2.7 Metaanalysen

Bis zum jetzigen Zeitpunkt existieren fünf Metaanalysen die sich mit dem Thema der laparoskopischen Gasbefeuchtung beschäftigen [4–6, 63, 67, 71], wobei sich eine Metaanalyse ausschließlich mit der Frage nach dem Einfluss auf die Körpertemperatur befasst [63]. In die Metaanalysen wurden sowohl Studien aus der Gynäkologie, als auch Studien aus der Allgemeinchirurgie und der bariatrischen Chirurgie eingeschlossen. In den zwei aktuellsten Metaanalysen wurde zudem auch eine pädiatrische Studie eingeschlossen.

Die älteste Metaanalyse ist von Sasmour et al. aus dem Jahr 2008 (April) und beschäftigt sich mit der postoperativen Schmerzentwicklung und dem Morphinverbrauch. Es wurden sieben Studien eingeschlossen. Die Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass die laparoskopische Gasbefeuchtung zu signifikant niedrigeren Schmerzen am Operationstag sowie am ersten und dritten postoperativen Tag führt. Die Schmerzwerte am zweiten postoperativen Tag unterschieden sich nicht. Des Weiteren zeigte sich ein signifikant niedrigerer Morphinverbrauch am zweiten postoperativen Tag in der Gruppe, welche die laparoskopische Gasbefeuchtung erhielt. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Morphinverbrauch am Operationstag und am ersten postoperativen Tag. Die Autoren konnten somit einen Vorteil für die laparoskopische Gasbefeuchtung zeigen, bemängelten jedoch die Qualität der eingeschlossenen Studien. Somit ist das Ergebnis der Metaanalyse mit Vorsicht zu interpretieren. Es sollte allein aus diesen Ergebnissen keine Schlussfolgerung über den Effekt der laparoskopischen Gasbefeuchtung gezogen werden [4].

Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2008 (Juli) von Sajid et al. schloss 10 Studien ein und analysierte zusätzlich zu den postoperativen Schmerzen und dem Schmerzmittelverbrauch die Hypothermie, die Dauer des stationären Aufenthaltes und die „lens fogging rate“ [5]. Der zuletzt genannte Parameter wurde in einigen Studien

erhoben und beschreibt, wie oft die Linse der laparoskopischen Kamera während der Operation beschlägt. Das Beschlagen der Linse ist ein häufiges und sehr störendes Phänomen während einer Laparoskopie. Es wurde erwartet, dass sich das Beschlagen durch die Erwärmung des Insufflationsgases reduzieren lässt.

Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die laparoskopische Gasbefeuchtung zu signifikant niedrigeren Schmerzen, zu einem signifikant niedrigeren Risiko für die Entwicklung einer Hypothermie sowie zu einem signifikant niedrigeren Schmerzmittelbedarf führt. Kein Unterschied fand sich hingegen in der Dauer des stationären Aufenthaltes oder der „lens fogging rate“. Die Autoren schlussfolgerten im Abstract ihrer Metaanalyse, dass die laparoskopische Gasbefeuchtung als Mittel der Wahl zur Erschaffung des Pneumoperitoneums in Betracht gezogen werden sollte. Im Textteil ihrer Veröffentlichung relativieren sie jedoch diese Aussage, in dem sie, ebenso wie schon Sammour et al., die statistisch nachgewiesene Heterogenität zwischen den Studien bemängeln. Somit sind auch die Ergebnisse dieser Metaanalyse kritisch zu hinterfragen. Des Weiteren erklären die Autoren, dass die laparoskopische Gasbefeuchtung auch nicht für alle laparoskopischen Operationen empfohlen werden kann, da in den eingeschlossenen Studien verschiedene Operationsarten mit unterschiedlichen Operationsdauern untersucht wurden. Es wird die Durchführung einer großen multizentrischen randomisierten Studie mit nur einer untersuchten Operation empfohlen, um eine evidenzbasierte Aussage bezüglich der Wirksamkeit der laparoskopischen Gasbefeuchtung zu erhalten. Zwar ist unsere Studie nicht multizentrisch, jedoch haben wir den Gedanken umgesetzt nur eine Operation zu untersuchen, um mögliche operationsspezifische Einflüsse innerhalb einer Studie zu vermeiden [5].

Birch et al. veröffentlichten im Jahr 2011 im Namen der Cochrane Collaboration® eine Metaanalyse mit 16 Studien. Es wurden auch Studien eingeschlossen, die die Verwendung von erwärmtem, nicht befeuchtetem Insufflationsgas mit der Verwendung von raumtemperiertem, trockenem Insufflationsgas (Standardgas) verglichen. Die Angabe der Ergebnisse erfolgte jedoch sowohl getrennt nach der Erwärmung und Befeuchtung (erwärmtes Gas vs. Standardgas sowie erwärmtes und angefeuchtetes Gas vs. Standardgas), als auch zusammen für alle Studien, die erwärmtes Insufflationsgas ohne Befeuchtung verwendeten (erwärmtes Gas plus erwärmtes und

angefeuchtetes Gas vs. Standardgas). Eine Besonderheit der Cochrane Metaanalysen ist, dass neben der allgemeinen Analyse aller Daten eine gesonderte Betrachtung der Studien mit einem niedrigen Risiko für Verzerrungen erfolgt. Dadurch wird die Aussagekraft nochmals verbessert. Von den 16 eingeschlossenen Studien hatten nur neun Studien ein niedriges Risiko für Verzerrungen. In den anderen Studien ergab sich ein Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine nicht adäquate Randomisierung, nicht adäquate Geheimhaltung der Verteilung der Probanden oder der Verblindung sowie eine unvollständige Angabe der Ergebnisse oder eine unvollständige Beschreibung der Probanden mit Studienabbrüchen. Von allen durchgeführten Analysen ergab sich ein signifikanter Unterschied allein bei den Schmerzen in der Gruppe mit erwärmtem, nicht angefeuchtetem Insufflationsgas, im Morphinverbrauch am zweiten postoperativen Tag und in der Körpertemperatur bei Verwendung von externen Wärmesystemen. Bezüglich der postoperativen Schmerzen konnte in der Gruppe, in der lediglich erwärmtes Insufflationsgas verwendet wurde, ein signifikant höherer Schmerzwert am ersten und zweiten postoperativen Tag gezeigt werden. Passend hierzu war der Morphinverbrauch am zweiten postoperativen Tag in der Gruppe mit erwärmtem, nicht angefeuchtetem Gas im Vergleich zu der Gruppe mit Standardgas signifikant höher. Hingegen war der Morphinverbrauch in der Gruppe mit angefeuchtetem und erwärmtem Insufflationsgas im Vergleich zu der Gruppe mit Standardgas am zweiten postoperativen Tag signifikant niedriger. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Körpertemperatur bezogen auf das gesamte Studienkollektiv. Bei Betrachtung der sechs Studien, in denen ein externes Wärmesystem verwendet wurde, konnte jedoch eine signifikant höhere Körpertemperatur in der Gruppe mit angefeuchtetem und erwärmtem Insufflationsgas nachgewiesen werden. Kein signifikanter Unterschied fand sich bei folgenden Parametern: Schmerzen (abdominal und Schulterspitzenschmerz) am ersten und zweiten postoperativen Tag; Morphinverbrauch bis sechs Stunden postoperativ, Morphinverbrauch am ersten postoperativen Tag; Aufenthalt im Aufwachraum; Länge des stationären Aufenthaltes; „lens fogging rate“; sowie der Operationszeit. Im Gegensatz zu den beiden zuvor besprochenen Metaanalysen schlussfolgerten die Autoren, dass es keinen Vorteil für die Verwendung der laparoskopischen Gasbefeuchtung gibt und sie deshalb nicht empfohlen werden kann. Ebenso wie von Sasmour et al. und Sajid et al. wird jedoch die Interpretation der Ergebnisse kritisch hinterfragt, da die Qualität vieler eingeschlossener Studien nur eingeschränkt

beurteilbar ist und zudem oft nur eine kleine Anzahl von Probanden eingeschlossen wurden. Eine abschließende Beurteilung der laparoskopischen Gasbefeuchtung ist daher mit den Daten dieser Metaanalyse ebenfalls nicht möglich [6].

Balayssac et al. veröffentlichten im März 2016 ihre Metaanalyse, in der 17 Studien mit insgesamt 1109 Probanden eingeschlossen wurden. Die Probandenanzahl in der Gruppe mit angefeuchtetem und erwärmtem Insufflationsgas betrug 547 und in der Gruppe mit Standardgas 490. Die Diskrepanz mit der Gesamtsumme kommt durch teilweise fehlenden Angaben zur Probandenanzahl in einzelnen Studien zu Stande. Es wurden bis auf zwei Studien [25, 72] nur diese Studien untersucht, in denen die Studiengruppe angefeuchtetes, erwärmtes Insufflationsgas und die Kontrollgruppe trockenes, raumtemperiertes Insufflationsgas erhielt. In einer Studie wurde erwärmtes, trockenes mit erwärmtem, angefeuchtetem Gas verglichen [25]. Somit unterscheiden sich die zugrundeliegenden Studien etwas von der Metaanalyse von Birch et al, in der auch fünf Studien eingeschlossen wurden, in denen erwärmtes, nicht angefeuchtetes Insufflationsgas mit Standardgas verglichen wurde [6]. Balayssac et al. bezogen neben unserer Studie drei weitere neuere Studien in ihre Auswertung ein. Die Autoren fanden eine signifikante Reduktion der direkten postoperativen Schmerzen und eine signifikant höhere Körpertemperatur während der Operation in der Gruppe, welche angefeuchtetes und erwärmtes Insufflationsgas erhielt. Keinen Unterschied fanden sie bei folgenden Parametern: Schmerzen am ersten und zweiten postoperativen Tag, Schulterspitzen Schmerz, Morphinverbrauch zu verschiedenen Zeitpunkten, Körpertemperatur nach der Operation, Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum, Dauer des stationären Aufenthaltes, „lens fogging rate“ und insuffliertes Gasvolumen. Betrachtet man die Analyse bezogen auf unsere Studie genauer zeigt sich auch bei Balayssac et al. eine signifikante Reduktion der Schulterschmerzen ($p = 0,027$). Beim Morphinverbrauch konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden, was im Gegensatz zu unseren Ergebnissen steht. Offen bleibt, wie die Autoren aus unseren Daten ihre Ergebnisse gewinnen konnten, da die Daten unserer Studie aufgrund nicht normalverteilter Werte größtenteils als Median mit Angabe von Minimum und Maximum veröffentlicht wurden. Eine Anfrage zur Herausgabe der Mittelwerte mit Standardabweichungen gab es an uns nicht. Die in der Metaanalyse berechnete „Standardised mean difference“ wird aber auf

Grundlage der Mittelwerte ermittelt. Eine diesbezügliche Anfrage unsererseits an die Autoren wurde zwar mit dem Hinweis beantwortet, den Sachverhalt mit deren Statistiker zu klären, eine entsprechende Antwort erhielten wir jedoch nicht. Auch in dieser Metaanalyse bemängelten die Autoren die Qualität vieler eingeschlossener Studien. Zu den beanstandeten Punkten zählten die fehlerhafte Randomisierung, die ungenügende Verblindung, die geringen Fallzahlen, die Heterogenität in den zugrundeliegenden Operationen sowie das Fehlen von standardisierten Narkose- und Schmerzmittelprotokollen in vielen Studien. Hierbei ist es erwähnenswert, dass unsere Studie zu den wenigen zählt, welche im Diskussionsteil nicht bemängelt wurden. Bezüglich des Nutzens der laparoskopischen Gasbefeuchtung legen sich die Autoren nach Analyse ihrer Daten ebenfalls nicht fest und geben an, dass es einen begrenzten Vorteil bezüglich der postoperativen Schmerzen und der intraoperativen Hypothermie geben könnte. Es sind jedoch in ihren Augen noch größere Studien mit längeren Operationszeiten nötig, um eine endgültige Aussage treffen zu können [71].

Die bis heute weitaus umfangreichste Metaanalyse führten Birch et al. im Namen der Cochrane Collaboration® durch. Die erste Version aus dem Jahr 2011 wurde bereits vorgehend beschrieben. Im Jahr 2016 (September) wurde die überarbeitete Version der Metaanalyse veröffentlicht, welche nun 22 Studien mit insgesamt 1428 Probanden enthält. Die Zusammensetzung der Studien unterscheidet sich von Balayssac et al., da Studien eingeschlossen wurden, in denen nur erwärmtes, nicht angefeuchtetes Gas mit Standardinsufflationsgas verglichen wurde. Zudem wurden zwei Studien ausgeschlossen, die die Verwendung von erwärmtem, angefeuchtetem mit der Verwendung von lediglich erwärmtem Insufflationsgas verglich. Birch et al. haben unsere Studie bedauerlicherweise ebenfalls nicht in ihre Analyse eingeschlossen. Sie begründeten dies damit, dass in unserer Studie die laparoskopisch-assistierte vaginale Hysterektomie untersucht wurde und es sich hierbei nicht um eine primär abdominale laparoskopische Operation handelt. Es ist zwar korrekt, dass es sich bei der LAVH nicht um eine primär abdominale Operation handelt, jedoch ist der Ausschluss unserer Meinung nach dennoch nicht gerechtfertigt. Wenn man der weiter oben im Text beschriebenen Ausführung der abdominalen Schmerzentstehung nach laparoskopischen Eingriffen folgt, ist die Entstehung der intraabdominalen Schmerzen eng an die Etablierung und Aufrechterhaltung des Pneumoperitoneums gebunden. Die

zusätzlich zu den abdominalen Schmerzen beschriebenen vaginalen Schmerzen durch die vaginale Manipulation konnte von den Probandinnen zuverlässig unterschieden werden. Zudem kommt der in unserer Studie von vielen Probandinnen klassisch beschriebene Schulterspitzenschmerz zweifelsohne durch die Laparoskopie und nicht durch den vaginalen Teil der Operation zustande. Daher kann schon anhand dieses Parameters belegt werden, dass auch bei der LAVH der laparoskopische Teil der Operation einen Einfluss auf die postoperative Schmerzwahrnehmung und somit auch auf damit verbundene Parameter hat.

Im Gegensatz zu der 2011 durchgeführten Analyse konnte 2016 die signifikant höhere Körpertemperatur nun sowohl mit, als auch ohne die Verwendung von externen Wärmesystemen nachgewiesen werden. Der Unterschied im Morphinverbrauch am zweiten postoperativen Tag bei Verwendung von erwärmtem und angefeuchtetem Insufflationsgas war 2011 noch signifikant niedriger, verfehlte nun jedoch knapp die Signifikanz ($p = 0.05$). Wie bereits 2011 zeigte sich auch in der aktuellen Analyse ein signifikant höherer Schmerzmittelbedarf in der Gruppe mit lediglich erwärmtem Insufflationsgas. Alle weiteren erhobenen Parameter ergaben erneut keinen signifikanten Unterschied.

Anders als die Autoren der vorhergehenden Metaanalysen legen sich Birch et al. nun eher fest, dass die laparoskopische Gasbefeuchtung bis auf die leichte Verbesserung der Körpertemperatur keinen positiven Effekt auf andere peri- und postoperative Parameter hat. Die leichte Erhöhung der Körpertemperatur von 0,31 Grad Celsius hat laut Aussage der Autoren vermutlich keine klinische Relevanz. Dennoch wird zur abschließenden Beurteilung die Durchführung einer großen multizentrischen randomisierten Studie gefordert, da die bisher durchgeführten Studien zu geringe Fallzahlen aufweisen. Zudem sollten nicht die Körpertemperatur, sondern beispielsweise die postoperativen Schmerzen zur Berechnung einer adäquaten Power verwendet werden [67].

Eine letzte Metaanalyse von Dean et al., ebenfalls aus dem Jahr 2016 (Juni) [63], beschäftigt sich ausschließlich mit dem Einfluss der laparoskopischen Gasbefeuchtung auf die Körpertemperatur und ist im Abschnitt 6.2.4 schon ausführlich besprochen. Unsere Studie war auch Teil dieser Metaanalyse. Zunächst erscheint die

Verwendung unserer Daten nicht korrekt, da die Autoren diese als Mittelwert mit Standardabweichung angeben. In der Veröffentlichung unserer Studie haben wir aber aufgrund der nicht normalverteilten Daten die Werte als Median mit Minimum und Maximum angegeben. In der daraufhin durchgeführten Nachberechnung zeigt sich, dass der Mittelwert in der Kontrollgruppe bei -0,144 mit einer Standardabweichung (SD) von $\pm 0,2833$ und in der Studiengruppe bei $-0,095 \pm 0,2984$ liegt (unveröffentlichte Daten). Wenn man die Zahlen auf eine Nachkommastelle rundet, liegt man somit bei den von uns in der Publikation angegebenen Werten von -0,1 in beiden Gruppen, welche auch von Dean et al. in der Metaanalyse verwendet wurde. Bei Studien in denen keine Standardabweichung angegeben wurde, haben die Autoren die Standardabweichung aus einer früheren Metaanalyse [6] verwendet. Diese lag für die Kontrollgruppe bei 0,66 und bei der Studiengruppe bei 0,52 und ist somit deutlich höher als unsere nachberechnete Standardabweichung. Bezüglich der Bewertung unserer Studie äußerten die Autoren auch hier keine methodischen Mängel und bewerteten sie mit einem Jadad Score von 5. Bei diesem Score handelt es sich um die Bewertung der Qualität von klinischen Studien anhand von dichotomen Fragen [73]. Für jede Ja-Antwort wird ein Punkt vergeben. Je höher die Punktzahl ist, desto besser wird die Qualität der Studien bewertet. Es handelt sich hierbei um folgende Fragen:

1. Wurde die Studie als randomisiert beschrieben? (*Ja* 1 Punkt, *Nein* kein Punkt)
2. War die Randomisierung sachgerecht? (*Ja* 1 Punkt, *Nein* -1 Punkt)
3. Wurde die Studie als doppelblind beschrieben? (*Ja* 1 Punkt, *Nein* kein Punkt)
4. War die Verblindung sachgerecht? (*Ja* 1 Punkt, *Nein* -1 Punkt)
5. Wurden die Ausfälle (*Drop-outs*) begründet? (*Ja* 1 Punkt, *Nein* kein Punkt)

Hierbei handelt es sich um einen Teil der Punkte, welche auch in anderen Metaanalysen, wie zum Beispiel bei Birch et al. und Balayssac et al. bewertet werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass unsere Studie von Dean et al. zu den qualitativ hochwertigen Studien gezählt wird, wobei eine Bewertung von Studien allein auf Grundlage der genannten fünf Fragen sicherlich nur eingeschränkt möglich ist [74, 75].

4.3 Kritische Diskussion der Ergebnisse im Hinblick auf die Möglichkeit zufälliger und systematischer Fehler

Bei einem systematischen Fehler handelt es sich um eine Ungenauigkeit der erhobenen Messwerte, welche durch die Unvollkommenheit der Messgeräte oder der Messmethode auftreten. Sie sind durch das Messsystem bestimmt und treten bei unveränderten Messbedingungen stets mit dem gleichen Wert auf. Bei wiederholten Messungen mit ein und derselben Messanordnung lassen sich diese Fehler weder erkennen noch vermeiden [76].

Zufällige Fehler hingegen entstehen durch unkontrollierbare zufällige Einflüsse während des Messens. Sie werden durch nicht voraussehbare und nicht beeinflussbare Veränderungen der Messbedingungen hervorgerufen. Auch die Fähigkeiten des Beobachters und somit die Möglichkeit subjektiver Fehler können zufällige Fehler in der Messung bedingen. Bei wiederholten Messungen mit ein und derselben Messanordnung streuen die Messwerte, im Gegensatz zu systematischen Fehlern, um einen Mittelwert [76].

Da es sich bei unserer Studie um eine klinische Studie mit wenig Einsatz von technischen Messsystemen zur Erhebung von Haupt- und Nebenzielparametern handelt, lassen sich die Limitationen der Studie nur bedingt einem der beiden Fehlerarten zuordnen.

Die zwei verwendeten Thermometer sind vor Einsatz von der technischen Abteilung des Krankenhauses geprüft worden, so dass eine unterschiedliche Messung unwahrscheinlich, jedoch nicht ausgeschlossen ist. Dies hätte Auswirkungen auf die Aussage, dass die Temperatur in den Operationssälen in beiden Gruppen gleich war.

Ebenso unterliegt der verwendete Insufflator zur Aufzeichnung der insufflierten Gasmenge einer ständigen Kontrolle durch die Mitarbeiter der Medizintechnik, so dass auch hier eine Verzerrung der Ergebnisse durch einen systematischen Fehler unwahrscheinlich ist. Dieser Parameter diente zudem lediglich der Vergleichbarkeit der Gruppen.

Der Hauptzielparameter „postoperative Schmerzen“ wurde mittels visueller Analogskala erhoben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das verwendete Lineal zur Erstellung der Bögen mit der visuellen Analogskala nicht exakt 100 mm

entsprach. Dies würde einen systematischen Fehler in der Messung darstellen, hätte jedoch keine Auswirkungen auf die Studienaussage, da die gleiche Skala bei allen Probandinnen verwendet wurde. Schmerzen werden immer subjektiv wahrgenommen und ohne Verwendung technischer Geräte durch Personen erhoben. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nie vollständig auszuschließen. Wir haben in unserer Studie versucht die Verzerrung durch eine möglichst große Anzahl an Probandinnen gering zu halten, da hierbei davon ausgegangen werden kann, dass Probandinnen mit unterschiedlichem subjektivem Schmerzempfinden in beiden Gruppen gleich verteilt sind. Zudem wurden die Schmerzen nur von einer Person erhoben, so dass auch hier die Verzerrung durch unterschiedliche Fragetechniken reduziert werden sollte. Ein kritisch zu betrachtender Einflussfaktor auf das Schmerzerleben der Probandinnen sind die am Ende der Operation eingelegte vaginale Tamponade und die intraabdominalen Drainagen, welche bis zum ersten postoperativen Tag verblieben. Die Probandinnen wurden stets dazu angehalten, zwischen den abdominalen Schmerzen und dem empfundenen vaginalen Druck durch die Tamponade zu unterscheiden. Die Probandinnen versicherten glaubhaft, dass sie zwischen diesen beiden Empfindungen gut unterscheiden konnten, was sich jedoch nicht objektiv überprüfen ließ. Da sowohl die Tamponade, als auch die Drainagen bei jeder Probandin angewendet wurden, konnte dadurch der Unterschied im Morphinverbrauch nicht beeinflusst werden. Zudem erklärt sich hieraus kein Unterschied in den Schulterschmerzen. Ein weiterer Einflussfaktor auf das Schmerzempfinden könnte die unterschiedliche Ausführung der Operation durch verschiedene Operateure sein, da hierdurch das Ausmaß des peritonealen Traumas variieren könnte. Um diese Auswirkung zu reduzieren, war es in der Studie nur erlaubt, dass langjährig erfahrene Operateure die Operationen durchführten. Zudem handelt es sich bei dem laparoskopischen Abschnitt der LAVH um eine gut standardisierbare Operation mit wenigen Abweichungen in den durchzuführenden Schritten.

Die Nebenzielparameter Morphinverbrauch und abgelehnte Morphin-Boli wurden mittels PCA-Pumpen ermittelt, welche durch das Personal der Medizintechnik regelmäßig gewartet werden. Ein systematischer Fehler in der Aufzeichnung ist somit unwahrscheinlich. In Bezug auf zufällige Fehler könnte ein unterschiedliches Befüllen der PCA-Pumpenspritze mit Morphin zu geringfügig unterschiedlichen Dosen pro Bolus und somit zu einer unterschiedlichen analgetischen Wirkung führen. Da alle

Schwestern im Umgang mit der Herstellung der Lösung für die Spritzen geschult sind, ist auch hier das Risiko für eine Verzerrung gering.

Der Parameter „Veränderung der Körpertemperatur während der Operation“ ist in unserer Studie nicht ausreichend untersucht worden. Zwar planten wir zu Beginn der Studie eine Mehrfachmessung, welche sich jedoch aus organisatorischen Gründen als nicht umsetzbar herausstellte. Es ist also durchaus möglich, dass ein eventuell vorhandener Temperaturunterschied in den Gruppen während der Operation und vor allem nach dem laparoskopischen Teil der Operation nicht erfasst wurde.

Bei dem Parameter „Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum“ ist die exakte Messung nicht immer möglich gewesen, da die Ankunft der Probandinnen auf Station oft bei den abholenden Schwestern erfragt werden musste. Diese konnten die Ankunftszeit nicht immer minutengenau wiedergeben. Zudem war der Zeitpunkt der Abholung, wie bereits im Abschnitt 6.2.5 beschrieben, hauptsächlich davon beeinflusst, wann das Pflegepersonal im Aufwachraum Zeit hatte, den Patienten für die Station vorzubereiten beziehungsweise wann das Pflegepersonal von Station Zeit hatte, die Probandinnen abzuholen. Somit ist die Genauigkeit dieses Parameters durch zufällige Fehler beeinflusst worden. Der Parameter kann daher nicht für eine Aussage über den Nutzen der laparoskopischen Gasbefeuchtung in Bezug auf die Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum herangezogen werden.

Die Dauer des stationären Aufenthaltes war, wie bereits unter Abschnitt 6.2.6 beschrieben, ebenfalls nicht geeignet eine Aussage über den Nutzen der laparoskopischen Gasbefeuchtung zu treffen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studie in Bezug auf die Messung der Schmerzen, des Morphinverbrauches und der abgelehnten Morphin-Boli vermutlich wenig fehleranfällig war. Jedoch ist das Studiendesign nicht geeignet gewesen, Daten über die Veränderung der Körpertemperatur während der Operation, die Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum und die Dauer des stationären Aufenthaltes adäquat zu erheben.

4.4 Schlussfolgerung

4.4.1 Implikationen für weitere Forschung

In den letzten Jahrzehnten sind viele Studien zum Thema der laparoskopischen Gasbefeuchtung durchgeführt worden. Anfänglich stützten sich Aussagen über den Nutzen der Gasbefeuchtung hauptsächlich auf eine Studie, die heute nicht mehr dem Grundsatz der guten wissenschaftlichen Praxis standhalten würde [1]. Weiterhin gab es nur wenige methodisch gute Studien. Dies änderte sich im Laufe der letzten Jahre und es stehen nun zunehmend Daten von gut durchgeführten randomisierten doppelblinden Studien zur Verfügung [17, 57, 67]. Es besteht hierbei nach wie vor das Problem, dass die Aussagen der Studien widersprüchlich sind. Um die Daten verschiedener Studien zu einer Gesamtaussage zusammenzufassen, kann die Durchführung von Metaanalysen sinnvoll sein. Zum Thema der Gasbefeuchtung gibt es, wie im Abschnitt 6.2.7 beschrieben, mehrere Metaanalysen mit jeweils etwas unterschiedlichen eingeschlossenen Studien und daher ebenfalls teils widersprüchlichen Aussagen. Um die Debatte um den Nutzen der Gasbefeuchtung in Bezug auf direkte intra- und postoperative Parameter zu schließen, wird zumindest eine große qualitativ hochwertige multizentrische randomisierte doppelblinde Studie notwendig sein [67]. Neben der alleinigen Erhöhung der Zahl der eingeschlossenen Probanden, ist die Untersuchung der Effekte bei lang dauernden Operationen ein weiteres interessantes Forschungsziel. Es ist durchaus denkbar, dass die laparoskopische Gasbefeuchtung bei länger andauernden Operationen eine größere Reduktion der Schmerzen erreichen kann, da das Ausmaß der peritonealen Schädigung auch von der Dauer des Pneumoperitoneums abhängig ist. Des Weiteren könnte ein Fokus zukünftiger Studien auf dem Einfluss der Temperatur bei einer Operationsdauer größer als 120 Minuten in Verbindung mit der Beobachtung von hypothermiebedingten Komplikationen liegen.

Neben den direkten postoperativen Effekten der laparoskopischen Gasbefeuchtung ist die Untersuchung von Langzeiteffekten von großem klinischem Interesse. Hierbei geht es zum einen um den Einfluss der laparoskopischen Gasbefeuchtung auf die Reduktion von postoperativen Adhäsionen. Zum anderen wird seit einiger Zeit die

Ausbreitung von Tumorzellen während onkologischen laparoskopischen Operationen untersucht. Aktuell gibt es jedoch im Zusammenhang mit der laparoskopischen Gasbefeuchtung sowohl zum Thema der Prävention von Adhäsionen als auch zur Prävention von Tumorzellimplantation nur wenige Untersuchungen.

Durch die Einführung der Laparoskopie wurde zunächst gehofft, dass die Entstehung von postoperativen Adhäsionen verhindert werden kann. Es zeigte sich jedoch, dass sich Adhäsionen auch nach laparoskopischen Operationen bei einem erheblichen Anteil der Patienten entwickeln [77–79]. Eine Ursache liegt in der Schädigung der peritonealen Zellen durch die während der Laparoskopie auftretende Hypoxie und Austrocknung. Durch die Verwendung der laparoskopischen Gasbefeuchtung könnte es über die Verringerung der peritonealen Schädigung zu einer Verringerung der postoperativen Adhäsionsentstehung kommen. Das Forscherteam um Maria Mercedes Binda hat sich in den letzten Jahren intensiv mit der Untersuchung verschiedener Faktoren auf die Adhäsionsentstehung nach laparoskopischen Eingriffen in Mäusen auseinander gesetzt. Nach vielzähligen Studien haben sie das Konzept des „full conditioning“ entwickelt. Es handelt sich hierbei um die Kombination aus verschiedenen Faktoren, welche in den Studien zu einer Reduktion der peritonealen inflammatorischen Reaktion geführt haben. Hierzu zählen: eine Mischung verschiedener Gase für die Etablierung und Aufrechterhaltung des Pneumoperitoneums (86 % Kohlenstoffdioxid (CO₂) + 10 % Distickstoffmonoxid (N₂O) + 4 % Sauerstoff (O₂)), Kühlung der Peritonealhöhle, Befeuchtung des Insufflationsgases, Verwendung von heparinierter Spüllösung sowie Verabreichung von 5 mg Dexamethason [80]. Durch Anwendung des „full conditionings“ konnte zunächst bei Mäusen und dann auch in einer Pilotstudie in Menschen die Entwicklung von Adhäsionen verhindert werden [80]. Wichtig ist hierbei, dass sie statt der Erwärmung des Insufflationsgases eine Kühlung des Insufflationsgases durchführten. Somit könnte ein zukünftiges Forschungsfeld bezüglich der Entstehung postoperativer Adhäsionen die Anwendung des „full conditioning“ und damit auch der laparoskopischen Gasbefeuchtung ohne zeitgleiche Erwärmung des Insufflationsgases in größeren klinischen Studien sein.

Die Schädigung des peritonealen Zellverbandes wird mit einer erleichterten Tumorzellimplantation an den geschädigten Arealen während laparoskopisch onkologischen Operationen in Zusammenhang gebracht [81]. Analog zur Entstehung von Adhäsionen könnte eine Verringerung der peritonealen Schädigung durch die Verwendung der laparoskopischen Gasbefeuchtung somit zu einer Verringerung der Tumorzellimplantation führen. Die ausführliche Untersuchung dieses Zusammenhanges stellt ein weiteres Forschungsfeld dar.

Binda et al. haben ihr Konzept des „peritoneal conditioning“ bzw. „full conditioning“ in einer Studie bei Mäusen angewendet, um analog zur Entstehung von Adhäsionen zu testen, ob die Verringerung der peritonealen Zellschädigung zu einer Verringerung der Tumorimplantation führt. Hierfür injizierten sie den Mäusen unter verschiedenen laparoskopischen Bedingungen Adenokarzinomzellen des Kolons aus einer Mauszellreihe und zählten nach einer Woche alle Tumore über einen Millimeter Durchmesser. Sie konnten hierbei zeigen, dass es umso mehr Tumorwachstum gab, je größer die peritoneale Schädigung durch die Dauer des Pneumoperitoneums und die Austrocknung war. Im Umkehrschluss zeigte sich eine signifikante Reduktion des Tumorwachstums durch Anwendung des „peritoneal conditionings“, welches aus der Zugabe von 4 Prozent Sauerstoff, 10 Prozent Distickstoffmonoxid, Kühlung auf 32 Grad Celsius Körpertemperatur sowie Befeuchtung des Insufflationsgases bestand [81]. Die Studie wurde 2014 veröffentlicht. Bis heute gibt es keine Veröffentlichung einer Studie an Menschen, welche das Konzept des „full conditioning“ oder „peritoneal conditioning“ in Bezug auf die Tumorimplantation untersucht.

Sammour et al. veröffentlichten 2015 die bisher einzige Studie, die sich mit den Langzeiteffekten der laparoskopischen Gasbefeuchtung auseinandersetzt. Basierend auf einer initialen randomisierten doppelblinden Studie bei Patienten, welche eine laparoskopische Darmresektion aufgrund eines Kolonkarzinoms erhielten, schauten sie im 5-Jahres-Follow-up, inwieweit die Verwendung der laparoskopischen Gasbefeuchtung einen Einfluss auf die Rezidivrate, das Gesamtüberleben und das tumorspezifische Überleben hatte. Zudem untersuchten sie das Auftreten eines Ileus als Surrogatparameter für das Vorhandensein von Adhäsionen. Nachverfolgt wurden 35 Probanden aus der Studiengruppe (angefeuchtetes, erwärmtes Insufflationsgas) und 39 Probanden aus der Kontrollgruppe (trockenes, raumtemperiertes Insufflationsgas). Es fand sich in keinem der untersuchten Parameter ein signifikanter

Unterschied (Studiengruppe vs. Kontrollgruppe): Ileus: 2 (5,7 %) vs. 0 (0 %); Rezidiv: 2 (6,5 %; n = 31) vs. 2 (6,1 %; n = 33); Gesamtüberleben: 30 (85,7 %) vs. 32 (82,1 %); tumorspezifisches Überleben: 28 (90,3 %) vs. 29 (87,9 %). Die Autoren merkten an, dass die Probandenzahl möglicherweise zu gering war, um Unterschiede in den Gruppen zu entdecken. Sie führten jedoch im Nachhinein eine Poweranalyse auf Grundlage der vorhandenen Daten durch und errechneten, dass 750 Probanden benötigt würden, um bei einer Power von 80 Prozent eine Reduktion der Adhäsionen oder Rezidive um 50 Prozent von 6 auf 3 Prozent nachzuweisen. Da es jedoch nicht einmal einen Trend in Richtung Verbesserung durch die laparoskopische Gasbefeuchtung gab, wäre eine Studie in dieser Größenordnung laut der Autoren nicht gerechtfertigt. Es wird an dieser Stelle ebenfalls auf die oben genannte Arbeit von Binda et al. verwiesen und eine Erprobung der Methode des „full conditionings“ in klinischen Studien für möglicherweise sinnvoll erachtet [82].

Somit lässt sich zusammenfassen, dass es in Zukunft vermutlich zwei unterschiedlich ausgerichtete Forschungsbereiche bezüglich der laparoskopischen Gasbefeuchtung geben wird.

Zum einen wird gefordert die laparoskopische Gasbefeuchtung und Erwärmung in einer letzten großen multizentrischen Studie zu testen, um eine abschließende Beurteilung bezüglich direkter intra- und postoperativer Parameter zu ermöglichen. Hierzu gehört auch die Beurteilung der laparoskopischen Gasbefeuchtung und Erwärmung bei sehr lang andauernden Operationen, da sich hier am ehesten ein Effekt gezeigt hat. Des Weiteren wird die laparoskopische Gasbefeuchtung und Erwärmung vermutlich in Bezug auf Langzeitparameter bei onkologischen Operationen und in Bezug auf die Entstehung von Adhäsionen überprüft werden.

Zum anderen wird die laparoskopische Gasbefeuchtung ohne Erwärmung des Insufflationsgases, sondern mit Kühlung, in Bezug auf alle angesprochenen Parameter weiter erforscht werden, da es hierfür, wie bereits erwähnt, vielversprechende tierexperimentelle Studien [83–85] und eine klinische Studie [80] gibt. Da das Konzept des „full conditioning“ jedoch noch nicht weit verbreitet ist, wird es vermutlich noch einige Zeit dauern, bis mehr klinische Forschung darüber betrieben wird.

4.4.2 Implikationen für die Anwendung in der Klinik

Aufgrund der uneinheitlichen Studienlage ist es nach wie vor schwierig zu entscheiden, ob die laparoskopische Gasbefeuchtung in einer Klinik standardmäßig bei allen laparoskopischen Operationen angewendet werden sollte. Aus den Daten unserer Studie könnte man schlussfolgern, dass bei Patientinnen, die sich einer laparoskopisch-assistierten vaginalen Hysterektomie unterziehen, die Anwendung der laparoskopischen Gasbefeuchtung zu signifikant weniger Schulterschmerzen sechs Stunden nach der Operation führt und somit einen Vorteil bringt. Zudem verbrauchten die Probandinnen in der Studiengruppe weniger Morphin und forderten auch weniger Morphin-Boli an, so dass man hieraus ebenfalls schließen könnte, dass es einen Vorteil in Bezug auf das subjektive Schmerzerleben gab, wobei sich die objektiven Schmerzwerte zwischen den Gruppen nicht unterschieden. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Operationen ist vermutlich nicht möglich. Die uneinheitlichen Ergebnisse anderer Studien mit anderen Operationen können ebenfalls nicht zur Entscheidungsfindung beitragen. Ein wichtiger und oft zitierter Punkt sind die zusätzlichen Kosten, die durch die Verwendung des Systems bei jeder Operation entstehen. Bezüglich einer Kosten-Nutzen-Analyse gibt es nur zwei Studien, die sich mit dem Thema näher auseinander setzen. Eine Studie vergleicht die Anwendung der laparoskopischen Gasbefeuchtung mit dem abdominalen Zugang per Laparotomie in der kolorektalen Chirurgie. Es wurde herausgestellt, dass es zu einer signifikanten Kostenersparnis bei Verwendung der laparoskopischen Gasbefeuchtung kommt. Diese Aussage muss jedoch sehr kritisch betrachtet werden, da die Kostenersparnis auf Grundlage einer Verringerung postoperativer Wundinfektionen und hypothermiebedingter Folgeschäden zustande kommt [86]. Diese könnte ebenso im Falle des Vergleiches der Laparotomie mit der Standardlaparoskopie berechnet werden, da es hierbei bekanntermaßen ebenfalls zu einer deutlichen Reduktion der postoperativen Wundinfektionen kommt. Ein besserer Vergleich wurde in einer weiteren Studie angestellt, in welcher die laparoskopische Gasbefeuchtung und –erwärmung mit der Verwendung von Standardgas verglichen wurde. Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Kohortenstudie, in der Patienten vor ($n = 123$) und nach ($n = 123$) Einführung der laparoskopischen Gasbefeuchtung in einem Krankenhaus in Großbritannien verglichen wurden. Die untersuchten Parameter waren Hypothermie, Wundinfektionen und Kosten. Die Mehrzahl der Patienten litt an einem kolorektalen

Karzinom. Weitere zugrundeliegende Krankheiten waren Divertikulitis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und andere nicht näher bezeichnete Darmerkrankungen. Die mittlere Operationszeit lag bei 214 ± 91 min in der Kontrollgruppe bzw. 213 ± 92 min in der Interventionsgruppe. Somit handelt es sich bei den untersuchten Operationen um lang andauernde Eingriffe mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Hypothermie. Die Autoren konnten in der Interventionsgruppe eine signifikante Reduktion sowohl der Hypothermie, als auch von Wundinfektionen nachweisen. Auf dieser Basis ergaben die angewandten Kostenmodelle bei Verwendung der laparoskopischen Gasbefeuchtung eine Kostenersparnis von 155 Britische Pfund pro Patient [87]. Inwieweit dies auf andere Operationen mit kürzerer Operationsdauer anwendbar ist, bleibt offen.

Sollten sich in zukünftigen Studien positive Langzeiteffekte bei Verwendung der laparoskopischen Gasbefeuchtung zeigen, wird die Entscheidung zur routinemäßigen Anwendung in jeder Klinik sicherlich noch einmal neu bewertet werden müssen. Bis dahin wird es weiterhin eine uneinheitliche Anwendung in jeder einzelnen Klinik geben.

5 Zusammenfassung in Deutsch

Von April 2012 bis Januar 2013 wurde in der Klinik für Gynäkologie, Geburtshilfe und Gynäkologischen Onkologie des Pius-Hospitals Oldenburg zur Untersuchung des postoperativen Schmerzverlaufes nach einer laparoskopisch-assistierten vaginalen Hysterektomie unter Verwendung von zwei verschiedenen Insufflationsgasen eine monozentrische, doppelverblindete, randomisierte, kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign durchgeführt. Hierbei wurde die Verwendung von trockenem, raumtemperiertem Kohlenstoffdioxid-Insufflationsgas mit der Verwendung von angefeuchtetem, erwärmtem Kohlenstoffdioxid-Insufflationsgas zur Erschaffung und Aufrechterhaltung des Pneumoperitoneums während der Laparoskopie verglichen. Es sollte die Hypothese getestet werden, dass angefeuchtetes und erwärmtes Insufflationsgas zu geringeren postoperativen Schmerzen führt. Grundlage der Hypothese war die Annahme, dass über die Aufrechterhaltung eines physiologischeren peritonealen Milieus während der Laparoskopie die peritoneale Reizung und somit die postoperativen Schmerzen reduziert werden könnten. Primärer Endpunkt war daher die postoperative Schmerzwahrnehmung in Ruhe, in Bewegung, beim Husten sowie der Schulterspitzenschmerz jeweils zu den Zeitpunkten 2, 4, 6, 24 und 48 Stunden nach der Operation. Sekundäre Endpunkte waren der Morphinverbrauch, die angeforderten, jedoch durch eine zeitlich begrenzte Sperre abgelehnten Morphin-Boli, die Veränderung der Körpertemperatur während der Operation, die Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum und die Dauer des stationären Aufenthaltes. Die Probandinnen wurden mittels einer computergenerierten Liste zu einem der beiden Studienarme randomisiert. Sowohl die Probandinnen als auch die Person, die die Daten erhoben hat, waren in Bezug auf die durchgeführte Intervention verblindet. Es konnten 52 Probandinnen in jede Gruppe randomisiert werden, wobei es im Studienverlauf 4 Drop-outs in der Interventionsgruppe und 3 Drop-outs in der Kontrollgruppe gab. Somit erfolgte die Datenanalyse bei 48 Probandinnen in der Interventionsgruppe und 49 Probandinnen in der Kontrollgruppe. Es ergab sich ein signifikant höherer Schulterspitzenschmerz in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 6 Stunden nach der Operation. Die Schmerzen in Ruhe, in Bewegung sowie die Schmerzen während des Hustens zu den Zeitpunkten 2, 4, 6, 24 und 48 Stunden nach der Operation und der Schulterspitzenschmerz zu den Zeitpunkten 2, 4, 24 und 48 Stunden nach der Operation unterschieden sich nicht. Sowohl der Morphinverbrauch

am Operationstag und am ersten postoperativen Tag, als auch der Gesamtmorphinverbrauch waren in der Kontrollgruppe signifikant höher. Der Morphinverbrauch am zweiten postoperativen Tag unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Die Anzahl der angeforderten, jedoch durch die PCA-Pumpe aufgrund einer zeitlichen Sperre abgelehnten Morphin-Boli, war am ersten postoperativen Tag in der Kontrollgruppe ebenfalls signifikant höher. Zu den weiteren Erhebungszeitpunkten gab es keinen signifikanten Unterschied. Die Parameter „Veränderung der Körpertemperatur während der Operation“, „Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum“ und „Dauer des stationären Aufenthaltes“ unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Somit kann geschlussfolgert werden, dass die laparoskopische Gasbefeuchtung in Bezug auf das untersuchte Studienkollektiv einen Vorteil bezüglich des postoperativen Schulderspitzen Schmerzes und des postoperativen Morphinverbrauches bietet.

6 Zusammenfassung in Englisch

From April 2012 to January 2013, a single-center, double-blind, randomized, controlled study in parallel group design was performed at the Clinic for Gynaecology, Obstetrics and Gynaecological Oncology of Pius Hospital Oldenburg to investigate the progression of postoperative pain after a laparoscopically assisted vaginal hysterectomy using two different insufflation gases. The use of dry, room-temperature carbon dioxide insufflation gas was compared with the use of humidified, warm carbon dioxide insufflation gas to create and maintain pneumoperitoneum during laparoscopy. The intention was to test the hypothesis that humidified and heated insufflation gas leads to less postoperative pain. The hypothesis was based on the assumption that by maintaining a more physiological peritoneal environment during laparoscopy, peritoneal irritation and thus postoperative pain could be reduced. Therefore, the primary endpoint was perception of postoperative pain at rest, movement pain, cough pain, as well as shoulder-tip pain 2, 4, 6, 24 and 48 hours after the operation. Secondary endpoints were morphine consumption, morphine boli requested but rejected due to a temporary block, change in body temperature during the operation, length of time spent in the recovery room, and duration of the inpatient stay. The subjects were randomised to one of the two study arms by means of a computer-generated list. Both the test subjects and the person who collected the data were blind to the intervention carried out. 52 subjects were randomised to each group, with 4 drop-outs in the intervention group and 3 drop-outs in the control group during the course of the study. Thus, data analysis was performed on 48 subjects in the intervention group and 49 subjects in the control group. The control group experienced significantly higher shoulder-tip pain 6 hours after surgery. The pain at rest, the movement pain and the pain while coughing 2, 4, 6, 24 and 48 hours after the operation, and the shoulder-tip pain 2, 4, 24 and 48 hours after the operation did not differ. Both morphine consumption on the day of surgery and on the first postoperative day and total morphine consumption were significantly higher in the control group. Morphine consumption on the second postoperative day did not differ between the groups. The number of morphine boli requested but rejected by the PCA pump due to a temporary block was also significantly higher in the control group on the first postoperative day. There was no significant difference on the other survey dates. The parameters 'change in body temperature during surgery', 'length of time in recovery room' and 'duration of inpatient

stay' did not differ between the groups. Thus it can be concluded that laparoscopic gas humidification offers an advantage with regard to postoperative shoulder-tip pain and postoperative morphine consumption in relation to the study group examined.

7 Literaturverzeichnis

1. Ott DE, Reich H, Love B, McCorvey R, Toledo A, Liu Y, et al. Reduction of Laparoscopic-Induced Hypothermia, Postoperative Pain and Recovery Room Length of Stay by Pre-Conditioning Gas with the Insuflow Device: A Prospective Randomized Controlled Multi-Center Study. *JLS*;4:321–9.
2. Brokelman WJA, Lensvelt M, Borel Rinkes IHM, Klinkenbijn JHG, Reijnen MMPJ. Peritoneal changes due to laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2011;25:1–9.
3. Manwaring JM, Readman E, Maher PJ. The effect of heated humidified carbon dioxide on postoperative pain, core temperature, and recovery times in patients having laparoscopic surgery: a randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15:161–5.
4. Sammour T, Kahokehr A, Hill AG. Meta-analysis of the effect of warm humidified insufflation on pain after laparoscopy. *Br J Surg.* 2008;95:950–6.
5. Sajid MS, Mallick AS, Rimpel J, Bokari SA, Cheek E, Baig MK. Effect of heated and humidified carbon dioxide on patients after laparoscopic procedures. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2008;18:539–46.
6. Birch DW, Manouchehri N, Shi X, Hadi G, Karmali S. Heated CO₂ with or without humidification for minimally invasive abdominal surgery (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011:Art. No.: CD007821.
7. Demco L. Effect of Heating and Humidifying Gas on Patients Undergoing Awake Laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001;8:247–51.
8. Kissler S, Haas M, Strohmeier R, Schmitt H, Rody A, Kaufmann M, Siebzehnuebl E. Effect of humidified and heated CO₂ during gynecologic laparoscopic surgery on analgesic requirements and postoperative pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11:473–7.
9. Kähler W-M. *Statistische Datenanalyse.* Vieweg + Teubner. 2011; 7. Auflage.
10. Heinrich Heine Universität Düsseldorf. G*Power: Statistical Power Analysis for Windows and Mac. <http://www.gpower.hhu.de/en.html>. Tag des letzten Zugriffs: 01.09.2017.
11. Evidat. RITA - Randomization In Treatment Arms. <https://www.evidat.com/rita>. Tag des letzten Zugriffs: 01.09.2017.
12. The CONSORT Group. CONSORT 2010 Checkliste einzuschließender Informationen in Berichten über randomisierte Studien. http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/German_de/CONSORT%202010%20German%20Checkliste.pdf. 11 Nov 2011.

13. BioMed Research International. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/>. Tag des letzten Zugriffs: 01.09.2017.
14. Herrmann A, Wilde RL de. Insufflation with humidified and heated carbon dioxide in short-term laparoscopy: A double-blinded randomized controlled trial. *Biomed Res Int*. 2015;2015:412618.
15. Agaev BA, Muslimov GF, Ibragimov TR, Alieva GR. The efficacy of the moisture and warmed CO₂ for laparoscopic surgery. *Khirurgiia (Mosk)*. 2013;11:35–9.
16. Farley DR, Greenlee SM, Larson DR, Harrington JR. Double-blind, prospective, randomized study of warmed, humidified carbon dioxide insufflation vs standard carbon dioxide for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg*. 2004;139:739–44.
17. Klugsberger B, Schreiner M, Rothe A, Haas D, Oppelt P, Shamiyeh A. Warmed, humidified carbon dioxide insufflation versus standard carbon dioxide in laparoscopic cholecystectomy: A double-blinded randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2014;28:2656–60.
18. Champion JK, Williams M. Prospective randomized trial of heated humidified versus cold dry carbon dioxide insufflation during laparoscopic gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2006;2:445–9.
19. Davis SS, Mikami DJ, Newlin M, Needleman BJ, Barrett MS, Fries R, et al. Heating and humidifying of carbon dioxide during pneumoperitoneum is not indicated: A prospective randomized trial. *Surg Endosc*. 2006;20:153–8.
20. Hamza MA, Schneider BE, White PF, Reccart A, Villegas L, Ogunnaike B, et al. Heated and humidified insufflation during laparoscopic gastric bypass surgery: effect on temperature, postoperative pain, and recovery outcomes. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2005;15:6–12.
21. Nguyen NT, Furdui G, Fleming NW, Lee SJ, Goldman CD, Singh A, Wolfe BM. Effect of heated and humidified carbon dioxide gas on core temperature and postoperative pain: A randomized trial. *Surg Endosc*. 2002;16:1050–4.
22. Savel RH, Balasubramanya S, Lasheen S, Gprindashvili T, Arabov E, Fazylov RM, et al. Beneficial effects of humidified, warmed carbon dioxide insufflation during laparoscopic bariatric surgery: a randomized clinical trial. *Obes Surg*. 2005;15:64–9.
23. Sammour T, Kahokehr A, Hayes J, Hulme-Moir M, Hill AG. Warming and humidification of insufflation carbon dioxide in laparoscopic colonic surgery: A double-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2010;251:1024–33.
24. Nelskyla K, Yli-Hankala A, Sjöberg J, Korhonen I, Kortilla K. Warming of insufflation gas during laparoscopic hysterectomy: effect on body temperature and the autonomic nervous system. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43:974–8.

25. Beste TM, Daucher JA, Holbert D. Humidified compared with dry, heated carbon dioxide at laparoscopy to reduce pain. *Obstet Gynecol.* 2006;107:263–8.
26. Volz J, Koster S, Spacek Z, Paweletz N. Characteristic alterations of the peritoneum after carbon dioxide pneumoperitoneum. *Surg Endosc.* 1999;13:611–4.
27. Neuhaus SJ, Watson DI. Pneumoperitoneum and peritoneal surface changes: a review. *Surg Endosc.* 2004;18:1316–22.
28. Du J, Yu P-w, Tang B. Application of stereology to study the effects of pneumoperitoneum on peritoneum. *Surg Endosc.* 2011;25:619–27.
29. Suematsu T, Hirabayashi Y, Shiraishi N, Adachi Y, Kitamura H, Kitano S. Morphology of the murine peritoneum after pneumoperitoneum vs laparotomy. *Surg Endosc.* 2001;15:954–8.
30. Rosário MTA, Ribeiro U, Corbett CEP, Ozaki AC, Bresciani CC, Zilberstein B, Gama-Rodrigues JJ. Does CO₂ pneumoperitoneum alter the ultra-structure of the mesothelium? *J Surg Res.* 2006;133:84–8.
31. Ott DE. The peritoneum and the pneumoperitoneum: a review to improve clinical outcome. *Gynecol Surg.* 2004;1:101–6.
32. Tarhan OR, Barut I, Ozogul C, Bozkurt S, Baykara B, Bulbul M. Structural deteriorations of the human peritoneum during laparoscopic cholecystectomy. A transmission electron microscopic study. *Surg Endosc.* 2013;27:2744–50.
33. Liu Y, Hou QX. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic surgery on morphology of peritoneum. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2006;86:164–6.
34. Hanly EJ, Aurora AA, Shih SP, Fuentes JM, Marohn MR, Maio A de, Talamini MA. Peritoneal acidosis mediates immunoprotection in laparoscopic surgery. *Surgery.* 2007;142:357–64.
35. Puttick MI, Scott-Coombes DM, Dye J, Nduka CC, Menzies-Gow NM, Mansfield AO, Darzi A. Comparison of immunologic and physiologic effects of CO₂ pneumoperitoneum at room and body temperatures. *Surg Endosc.* 1999;13:572–5.
36. Wu FPK, Sietses C, Blomberg BME von, van Leeuwen PAM, Meijer S, Cuesta MA. Systemic and peritoneal inflammatory response after laparoscopic or conventional colon resection in cancer patients: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:147–55.
37. Moll KJ, Moll M. *Kurzlehrbuch Anatomie: Kapitel 8.13 Peritoneum.* 17. Auflage. München Jena: Urban & Fischer; 2002.
38. Moll KJ, Moll M. *Kurzlehrbuch Anatomie: Kapitel 2.3 Epithelgewebe.* 17. Auflage. München Jena: Urban & Fischer; 2002.

39. Schiebler TH, Schmidt W. Anatomie: Kapitel 14.3.2 Bauchfell, Peritoneum. 8. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2003.
40. Ruiz-Tovar J, Llaveró C, Muñoz JL, Zubiaga L, Díez M. Effect of Peritoneal Lavage with Clindamycin-Gentamicin Solution on Post-Operative Pain and Analytic Acute-Phase Reactants after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Surg Infect.* 2016;17:357–62.
41. Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R. Physiologie: Kapitel 3.2 Nozizption und Schmerz. 5 Auflage. München Jena: Urban & Fischer; 2008.
42. Mouton WG, Bessell JR, Pfitzner J, Dymock RB, Brealey J, Maddern GJ. A randomized controlled trial to determine the effects of humidified carbon dioxide insufflation during thoracoscopy. *Surg Endosc.* 1999;13:382–5.
43. Peng Y, Zheng M, Ye Q, Chen X, Yu B, Liu B. Heated and humidified CO₂ prevents hypothermia, peritoneal injury, and intra-abdominal adhesions during prolonged laparoscopic insufflations. *J Surg Res.* 2009;151:40–7.
44. Erikoglu M, Yol S, Avunduk MC, Erdemli E, Can A. Electron-microscopic alterations of the peritoneum after both cold and heated carbon dioxide pneumoperitoneum. *J Surg Res.* 2005;125:73–7.
45. Glew PA, Campher MJ, Pearson K, Schofield JC, Davey AK. The effect of warm humidified CO₂ on the dissipation of residual gas following laparoscopy in piglets. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11:204–10.
46. Moll KJ, Moll M. Kurzlehrbuch Anatomie: 5.6.2 Rami ventrales. 17. Auflage. München Jena: Urban & Fischer; 2002.
47. Moll KJ, Moll M. Kurzlehrbuch Anatomie: Kapitel 8.14.1 Oberflächenanatomie, Abdomen. 17. Auflage. München Jena: Urban & Fischer; 2002.
48. Fießl HS, Middeke M. Anamnese und Klinische Untersuchung: Kapitel 3.2.1 Bauchschmerzen. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2014.
49. Yasir M, Mehta KS, Banday VH, Aiman A, Masood I, Iqbal B. Evaluation of post operative shoulder tip pain in low pressure versus standard pressure pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Surgeon.* 2012;10:71–4.
50. Cha SM, Kang H, Baek CW, Jung YH, Koo GH, Kim BG, et al. Peritrocal and intraperitoneal ropivacaine for laparoscopic cholecystectomy: A prospective, randomized, double-blind controlled trial. *J Surg Res.* 2012;175:251–8.
51. Jackson SA, Laurence AS, Hill JC. Does post-laparoscopy pain relate to residual carbon dioxide? *Anaesthesia.* 1996;51:485–7.
52. Hua J, Gong J, Le Yao, Zhou B, Song Z. Low-pressure versus standard-pressure pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2014;208:143–50.

53. Palmes D, Röttgermann S, Classen C, Haier J, Horstmann R. Randomized clinical trial of the influence of intraperitoneal local anaesthesia on pain after laparoscopic surgery. *Br J Surg*. 2007;94:824–32.
54. Cunniffe MG, McAnena OJ, Dar MA, Calleary J, Flynn N. A prospective randomized trial of intraoperative bupivacaine irrigation for management of shoulder-tip pain following laparoscopy. *Am J Surg*. 1998;176:258–61.
55. Khanna A, Sezen E, Barlow A, Rayt H, Finch JG. Randomized clinical trial of a simple pulmonary recruitment manoeuvre to reduce pain after laparoscopy. *Br J Surg*. 2013;100:1290–4.
56. Radosa JC, Radosa MP, Mavrova R, Rody A, Juhasz-Böss I, Bardens D, et al. Five minutes of extended assisted ventilation with an open umbilical trocar valve significantly reduces postoperative abdominal and shoulder pain in patients undergoing laparoscopic hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171:122–7.
57. Yu TC, Hamill JK, Liley A, Hill AG. Warm, humidified carbon dioxide gas insufflation for laparoscopic appendicectomy in children: a double-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2013;257:44–53.
58. Slim K, Bousquet J, Kwiatkowski F, Lescure G, Pezet D, Chipponi J. Effect of CO(2) gas warming on pain after laparoscopic surgery: A randomized double-blind controlled trial. *Surg Endosc*. 1999;13:1110–4.
59. Wills VL, Hunt DR, Armstrong A. A randomized controlled trial assessing the effect of heated carbon dioxide for insufflation on pain and recovery after laparoscopic fundoplication. *Surg Endosc*. 2001;15:166–70.
60. Bessell JR, Karatassas A, Patterson JR, Jamieson GG, Maddern GJ. Hypothermia induced by laparoscopic insufflation. A randomized study in a pig model. *Surg Endosc*. 1995;9:791–6.
61. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology*. 2001;95:531–43.
62. Binda MM. Humidification during laparoscopic surgery: overview of the clinical benefits of using humidified gas during laparoscopic surgery. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292:955–71.
63. Dean M, Ramsay R, Heriot A, Mackay J, Hiscock R, Lynch AC. Warmed, humidified CO2 insufflation benefits intraoperative core temperature during laparoscopic surgery: A meta-analysis. *Asian J Endosc Surg*. 2017;10:128–36.
64. Bessell JR, Ludbrook G, Millard SH, Baxter PS, Ubhi SS, Maddern GJ. Humidified gas prevents hypothermia induced by laparoscopic insufflation. *Surg Endosc*. 1999;13:101–5.

65. Hazebroek EJ, Schreve MA, Visser P, Bruin RWF de, Marquet rL, Bonjer HJ. Impact of temperature and humidity of carbon dioxide pneumoperitoneum on body temperature and peritoneal morphology. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2002;12:355–64.
66. Noll E, Schaeffer R, Joshi G, Diemunsch S, Koessler S, Diemunsch P. Heat loss during carbon dioxide insufflation: comparison of a nebulization based humidification device with a humidification and heating system. *Surg Endosc*. 2012;26:3622–5.
67. Birch DW, Dang JT, Switzer NJ, Manouchehri N, Shi X, Hadi G, Karmali S. Heated insufflation with or without humidification for laparoscopic abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD007821.
68. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The Effects of Mild Perioperative Hypothermia on Blood Loss and Transfusion Requirement. *Anesthesiology*. 2008;108:71–7.
69. Aldrete JA. The post-anesthetics recovery score revisited. *J Clin Anesth*. 1995;7:89–91.
70. White PF. Criteria for fast-tracking outpatients after ambulatory surgery. *J Clin Anesth*. 1998;11:78.
71. Balayssac D, Pereira B, Bazin JE, Le Roy B, Pezet D, Gagnière J. Warmed and humidified carbon dioxide for abdominal laparoscopic surgery: meta-analysis of the current literature. *Surg Endosc*. 2017;31:1–12.
72. Benavides R, Wong A, Nguyen H. Improved Outcomes for Lap-Banding Using the InsuflowR Device Compared with Heated-Only Gas. *JLS*. 2009;13:302–5.
73. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1–12.
74. McCormick F, Cvetanovich GL, Kim JM, Harris JD, Gupta AK, Abrams GD, et al. An assessment of the quality of rotator cuff randomized controlled trials: utilizing the Jadad score and CONSORT criteria. *J Shoulder Elbow Surg*. 2013;22:1180–5.
75. Palys KE, Berger VW. A note on the jadad score as an efficient tool for measuring trial quality. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:1170–1.
76. Europagymnasium Walther Rathenau Bitterfeld. Systematische und zufällige Fehler bei physikalischen Messungen. <http://www.gym-rathenau.bildung-lsa.de/Physik/Praktikum10/Fehler.pdf>. Tag des letzten Zugriffs: 04.10.2017.
77. Tinelli A, Malvasi A, Guido M, Tsin DA, Hudelist G, Hurst B, et al. Adhesion formation after intracapsular myomectomy with or without adhesion barrier. *Fertil Steril*. 2011;95:1780–5.

78. Trew G, Pistofidis G, Pados G, Lower A, Mettler L, Wallwiener D, et al. Gynaecological endoscopic evaluation of 4% icodextrin solution: A European, multicentre, double-blind, randomized study of the efficacy and safety in the reduction of de novo adhesions after laparoscopic gynaecological surgery. *Hum Reprod.* 2011;26:2015–27.
79. Dubuisson J, Botchorishvili R, Perrette S, Bourdel N, Jardon K, Rabischong B, et al. Incidence of intraabdominal adhesions in a continuous series of 1000 laparoscopic procedures. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:111.e1-3.
80. Koninckx PR, Corona R, Timmerman D, Verguts J, Adamyan L. Peritoneal full-conditioning reduces postoperative adhesions and pain: a randomised controlled trial in deep endometriosis surgery. *J Ovarian Res.* 2013;6:90.
81. Binda MM, Corona R, Amant F, Koninckx PR. Conditioning of the abdominal cavity reduces tumor implantation in a laparoscopic mouse model. *Surg Today.* 2014;44:1328–35.
82. Sammour T, Hill AG. Five year follow-up of a randomized controlled trial on warming and humidification of insufflation gas in laparoscopic colonic surgery--impact on small bowel obstruction and oncologic outcomes. *Int Surg.* 2015;100:608–16.
83. Binda MM, Molinas CR, Hansen P, Koninckx PR. Effect of desiccation and temperature during laparoscopy on adhesion formation in mice. *Fertil Steril.* 2006;86:166–75.
84. Binda MM, Koninckx PR. Prevention of adhesion formation in a laparoscopic mouse model should combine local treatment with peritoneal cavity conditioning. *Hum Reprod.* 2009;24:1473–9.
85. Corona R, Verguts J, Koninckx R, Mailova K, Binda MM, Koninckx PR. Intraoperative temperature and desiccation during endoscopic surgery. Intraoperative humidification and cooling of the peritoneal cavity can reduce adhesions. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:392.e1-7.
86. Jenks M, Taylor M, Shore J, Oster G. Cost effectiveness of local insufflation of warm humidified CO₂ cost effectiveness of local insufflation of warm humidified Co₂ during open and laparoscopic colorectal surgery in the United States. *Value Health.* 2016;19:A305.
87. Mason SE, Kinross JM, Hendricks J, Arulampalam TH. Postoperative hypothermia and surgical site infection following peritoneal insufflation with warm, humidified carbon dioxide during laparoscopic colorectal surgery: A cohort study with cost-effectiveness analysis. *Surg Endosc.* 2017;31:1923–9.

8 Anhang

8.1 Originalartikel

Siehe folgende Seite.

Clinical Study

Insufflation with Humidified and Heated Carbon Dioxide in Short-Term Laparoscopy: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial

Anja Herrmann and Rudy Leon De Wilde

Clinic of Gynecology, Obstetrics and Gynecological Oncology, University Hospital for Gynecology, Pius-Hospital Oldenburg, School of Medicine and Health Sciences, Carl von Ossietzky University of Oldenburg, 26121 Oldenburg, Germany

Correspondence should be addressed to Rudy Leon De Wilde; rudy-leon.dewilde@pius-hospital.de

Received 20 October 2014; Accepted 7 January 2015

Academic Editor: Roberto Ciocchi

Copyright © 2015 A. Herrmann and R. L. De Wilde. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. We tested the hypothesis that warm-humidified carbon dioxide (CO₂) insufflation would reduce postoperative pain and morphine requirement compared to cold-dry CO₂ insufflation. **Methods.** A double-blinded, randomized, controlled trial was conducted to compare warm, humidified CO₂ and cold-dry CO₂. Patients with benign uterine diseases were randomized to either treatment ($n = 48$) or control ($n = 49$) group during laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. Primary endpoints of the study were rest pain, movement pain, shoulder-tip pain, and cough pain at 2, 4, 6, 24, and 48 hours postoperatively, measured by visual analogue scale. Secondary outcomes were morphine consumption, rejected boli, temperature change, recovery room stay, and length of hospital stay. **Results.** There were no significant differences in all baseline characteristics. Shoulder-tip pain at 6 h postoperatively was significantly reduced in the intervention group. Pain at rest, movement pain, and cough pain did not differ. Total morphine consumption and rejected boli at 24 h postoperatively were significantly higher in the control group. Temperature change, recovery room stay, and length of hospital were similar. **Conclusions.** Warm, humidified insufflation gas significantly reduces postoperative shoulder-tip pain as well as morphine demand. This trial is registered with *Clinical Trial Registration Number* DRKS00003853 (German Clinical Trials Register (DRKS)).

1. Introduction

During laparoscopic interventions, dry carbon dioxide (CO₂) gas at room temperature is used to create and maintain pneumoperitoneum. This stands in contrast to the physiological conditions of the peritoneal cavity at body temperature of 37°C and continuous moistening of the peritoneum by the peritoneal fluid [1]. Studies in both animal models and clinical trials in humans have demonstrated that insufflated CO₂ has adverse effects on the peritoneal cells [2]. Desiccation and damage of the peritoneum occur, along with the alteration of physiological processes and enhanced release of inflammation-promoting mediators [2], potentially leading to an increased sensation of pain following surgery [3]. It is a presently accepted paradigm that patients who are fast-tracked for early postoperative release (where feasible) in ERAS (enhanced recovery after surgery) programmes will be

an additional cost to the health system if early postoperative pain levels are not adequately controlled.

Recently, over the previous several years, various studies have been conducted to investigate the impact of humidified and heated insufflation gas on the intensity of postoperative pain as perceived by patients as well as its impact on body temperature. Invariably, the available studies have differing study designs, statistical power, and clinical outcomes, introducing uncertainty in decision-making pathways to decide whether or not a laparoscopic humidification system should be implemented in the clinical routine. To evaluate this in our department, we conducted a study on laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy (LAVH). This procedure was chosen as it is frequently performed, conducted in a predefined order, and can therefore be standardized. Thus, unlike many other studies in the field of gynecology, in the present study potential impacts on the results caused by different

surgical procedures are largely avoided. The primary aim of this study was to determine the impact of a laparoscopic gas conditioning system on postoperative pain development following LAVH.

2. Materials and Methods

This was a single-center, double-blind, parallel-group, randomized controlled trial conducted in the Department of Gynecology, Obstetrics, and Gynecological Oncology, University Clinic for Gynecology, Pius-Hospital, Carl von Ossietzky University, Oldenburg, Germany, between April 2012 and January 2013. The trial was conducted to compare the use of warm, humidified insufflation CO₂ gas and cold, nonhumidified CO₂ insufflation gas (standard gas) for several intra- and postoperative outcomes in LAVH.

2.1. Endpoints of the Study. The primary endpoint of the study was postoperative pain development at 2, 4, 6, 24, and 48 hours postoperatively for rest pain, movement pain, shoulder-tip pain, and cough pain as measured by visual analogue scale (VAS). Secondary endpoints were morphine consumption, rejected boli, temperature change during surgery, length of time spent in the recovery room, and duration of inpatient stay.

2.2. Eligibility Criteria. Eligible patients were aged 18 years and over with benign uterine condition, at least one vaginal delivery, no previous surgeries in the case history that indicated extensive cicatrization, no longitudinal laparotomy in the case history, no current oncological disease, no concurrent chronic disease requiring continuous intake of analgesics, ability to understand the study procedure, sonographic estimation of uterus weight below 400 grams, and preoperative estimation of surgery time between 1 and 2 hours. It was assumed that patients who have never given birth vaginally could experience more pain postoperatively due to a tighter vagina which is often associated with more manipulation during surgery to remove the uterus vaginally. Therefore, these patients were at first excluded due to possible effect confounding, but after 3 1/2 months of recruitment (16 patients, one “drop-out”) it was recognized that these patients represent a substantive proportion of the patient population as many women had only birthed by cesarean section. To increase the recruitment rate and complete the study within a realistic time frame, it was decided to include patients who did not give vaginal birth. The generalizability of the results to the patient population in our hospital was thus extended.

2.3. Ethic Committee and Trial Registration. The study was approved by the Ethics Committee of the University of Göttingen, Germany, in April 2012 (committee reference number 16/2/12). The study was conducted according to the Good Clinical Practice guidelines provided by International Conference on Harmonisation (ICH). The study was conducted with the understanding and the consent of the patients. The trial was prospectively registered online with the German Clinical Trials Register (DRKS) which is an official recognized Primary Registry in the WHO Registry Network (unique DRKS study number DRKS00003853).

2.4. Study Course. The admission plan called for daily scrupinization of eligible patients and after an initial physical examination by a senior physician a decision was made as to whether the patient would be requested to participate in the study. All patients gave their informed consent one day before surgery and prior to any study activity. All patients received standard induced anesthesia with propofol, esmeron, and fentanyl (0.25 µg) and maintenance of anesthesia with propofol titrated to effect. As the study was double-blinded, disclosure of treatment group was effected while patients were under anesthesia by a sealed, opaque, sequentially numbered envelope stating the treatment allocation. The study nurse responsible for pain measurement was excluded from any activities in the OR as well as from relevant staff and no further information was communicated to the study nurse. According to randomization, pneumoperitoneum was then either established and maintained with either cold (room temperature), dry (0% humidity) CO₂ or with warm (35 ± 2°C), humidified (98% humidity) CO₂. Humidification of CO₂ was by the HumiGard MR 860 Surgical Humidification System (Fisher & Paykel Healthcare Limited, Auckland, New Zealand) [4, 5]. For CO₂ insufflation, THERMOFLATOR from KARL STORZ was used (KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany) with pressure set to 14 mmHg and an upper gas flow limit of 6.5 L/min. All procedures were performed by several participating senior physicians. Study participants received LAVH with or without bilateral or unilateral salpingo-oophorectomy (SOO). The operation performed in the hospital can be broadly divided into three parts. The first part was a conventional laparoscopy in which the fallopian tube was dissected from the uterus (LAVH without SOO) or in which the infundibulopelvic ligament was dissected from the pelvic wall (LAVH with SOO) to prepare the uterus for vaginal removal. For abdominal entry during laparoscopy three incisions were made: one 10-millimeter incision in the umbilicus for the camera and two 5-millimeter incisions on the left and right lower abdomen for the instruments [6]. The second part of the operation was the vaginal removal of the uterus as described by Goolab [7]. During the third part pneumoperitoneum was again established and laparoscopy was performed again to remove potentially pooled blood in the rectouterine excavation as well as to terminate any existing bleeding of the vaginal cuff suture. The surgery site was examined for bleeding, and abdominal incisions were closed by interrupted sutures and sterile dressing was applied. A cystoscopy was performed and a permanent transurethral catheter subsequently introduced and retained along with a vaginal tamponade for 24 hours. Under optimal conditions the total laparoscopic time is about 20 min as the first part is completed in approximately 15 min with the last part taking approximately 5 min to complete. If pathologies are present this time course could be extended. Therefore, this operation can be regarded as short-term laparoscopy. Between the two laparoscopies, the pneumoperitoneum is deflated in order to prevent gas escaping into the atmosphere through the vagina. Therefore pneumoperitoneum must be reestablished for the second laparoscopic part.

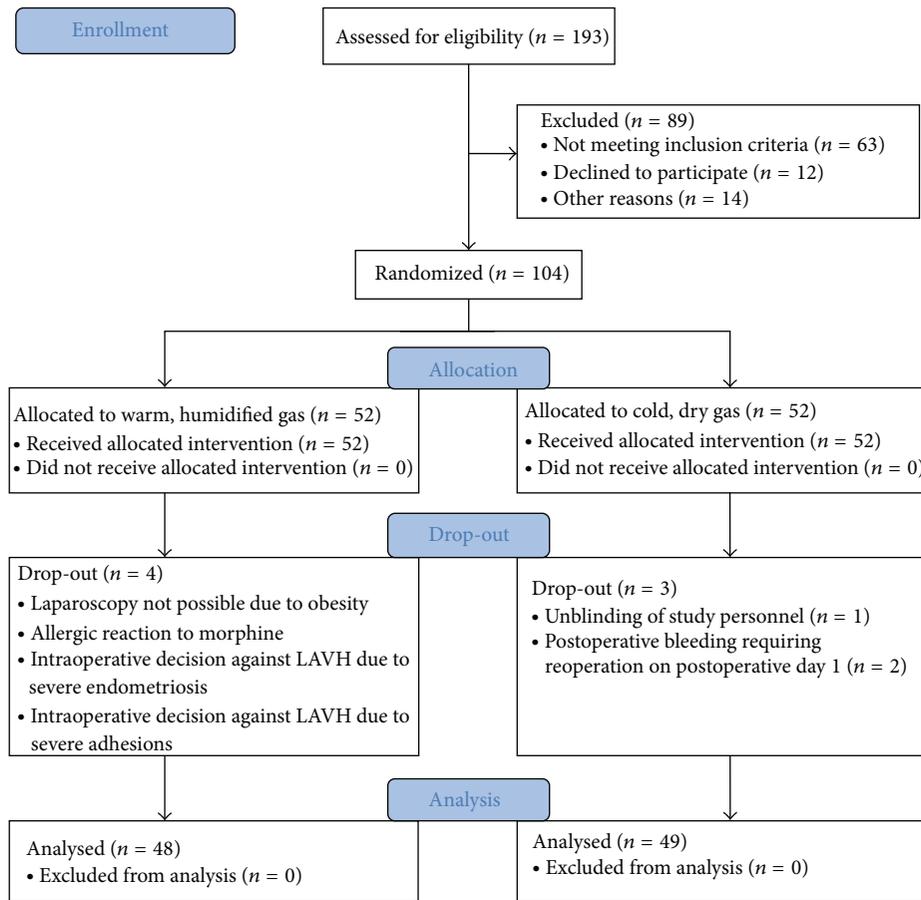
2.5. Outcome Measures. Surgery duration was recorded by the OR staff (defined as time between first trocar insertion and last suture of the trocar incision), as well as the length of time the pneumoperitoneum was maintained for the first and second laparoscopic part (period between gas insufflation and gas exsufflation). Volume of insufflated CO₂ was recorded. Body temperature was recorded by intranasal probe at the beginning and the end of procedure by the anesthetic staff. Theater ambient (room) temperature was preoperatively adjusted to 18°C and recorded continuously by electronic thermometer from where the temperature at the mid-point of the operation was electronically obtained. All patients received an upper body thermal blanket both intra- and postoperatively (Warm Touch, Covidien, Mansfield, USA). Applied intraoperative fluids were preheated to 38°C. After surgery, patients were transferred to the recovery room, and after evaluation of pain levels, postoperative nausea, and observation by nursing staff they were transferred to the ward. A study nurse, blinded to treatment allocation, recorded patients' pain levels by visual analogue score (VAS) at 2, 4, 6, 24, and 48 hours postoperatively in the following sequence: pain at rest, movement pain, shoulder-tip pain, and cough pain. As patients are usually not able to stand on the operating day, they were asked to rotate themselves, in bed, to the right and to the left side. At 24 and 48 hours postoperatively (first and second postoperative day), patients were asked about their pain at rest prior to arising in the morning, with all other pain levels recorded after ablations. Shoulder-tip pain was defined as any pain that could be associated with gas insufflation, for example, pressing pain under the costal arch, chest pain during breathing or movement, and shoulder-tip pain in the proper sense. Pain was not regarded as gas related if the pain could be due to orthopedic problems. For measurement of cough pain, patients were asked to cough, strongly, twice. All pain scores were recorded by a single individual.

2.6. Analgesic Consumption. All patients received pain medication according to a standardized protocol, as well as metamizole (1 gram i.v.) at the end of anesthesia. In the recovery room, patients received morphine titrated to analgesia or VAS score 3, respectively, followed by connection of the PCA (patient controlled analgesia) pump with the following settings: 1.5 mg morphine per bolus, bolus lock for 10 minutes, and a maximum of 30 mg morphine per 4 hours. Clonidine was not allowed due to its analgesic effect. Patients were allowed metamizole 1 gram i.v. on demand, or if they were allergic to metamizole; then 1-gram acetaminophen was administered. In the ward, patients received 1-gram metamizole i.v. in the evening on the operating day, and from the first postoperative day until the third postoperative day 1-gram metamizole (alternatively acetaminophen 1 gram) was administered four times a day at 6 a.m., noon, 6 p.m., and midnight. Additionally, patients were allowed their PCA pumps up to the second postoperative day for additional pain reduction when necessary. PCA pumps were software-monitored in order to obtain the applied boli data, which included boli dispensing requests which fell within the 10 min lockout period. Morphine consumption on the operating

day referred to the time span between connection of the PCA pump and midnight; morphine consumption 24 hours postoperatively refers to the time span between 0:00 hours and 24:00 hours on the first postoperative day and morphine consumption at 48 hours refers to the time span between 0:00 hours and disconnection of the PCA pump on the second postoperative day. The time from connection of the PCA pump until midnight of the operation day was measured to ensure that the time patients had to use the pump on the operation day was equally distributed between groups. Intraoperative morphine and morphine applied in recovery room before connection of the PCA-pump were measured to ensure that patients in each group started with the same dose of morphine before they were able to self-medicate by PCA.

2.7. Statistics. Patients were randomly assigned to one of two parallel groups in 1:1 ratio to receive either warm, humidified or cold, nonhumidified gas. Randomization was effected with RITA (Randomization in Treatment Arms) software, version 1.27. Permuted-block randomization with block length of 4 and 6 was used. The sample size has been determined statistically by means of a power analysis. The primary endpoint was the investigation of postoperative pain by means of a VAS with values between 0 and 10. Normal distribution with the same standard deviation was assumed in both groups. The standard deviation used to calculate the power was obtained from previous studies and fixed at 2.5 [8], and difference of 1.5 points on the VAS was considered to be clinically significant. Significance was accepted at $p \leq 0.05$ and the probability of type-II errors (β) at 20%. This yielded a sample size of 44 subjects per treatment group at a power of $1-\beta = 80\%$. A repeated-measures ANOVA was fitted to within-subjects condition (i.e., time), with Greenhouse-Geiser's epsilon correction to degrees of freedom where deviations from sphericity were significant. Fisher's least significant difference (LSD) was used to evaluate significance in longitudinal data. Between-groups differences are presented as mean (95% CI) or median (95% CI) for parametric and nonparametric data, respectively, using the Mann-Whitney U test for nonparametric continuous variables with t -tests for continuous variables. The two treatment conditions were "Control" which received standard of care which was cold, dry CO₂ for insufflation, and "Treatment" which received warm humidified CO₂. Significance tests always report the two-sided value but also the upper one-sided value where it was significant, as the two-sided value gives the probability of different distributions for the two treatments, while the upper one-sided value tests if control (x) has more pain, analgesic consumption or rejected boli than treatment (y). Data were analyzed in Genstat V.16 (VSN International Ltd; <http://www.vsn.co.uk>), and statistical significance was accepted at the 0.05 level with no subgroup analyses planned or undertaken. There were also no interim analyses.

2.8. Allocation Concealment and Blinding. Based on the randomization list generated with RITA, an independent, external person prepared sequentially numbered, opaque, sealed envelopes. Envelopes were labelled with the respective randomization list number (subjects 1, 2, 3, etc.). The envelope



LAVH: laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy

FIGURE 1: CONSORT flow diagram: patient inclusion.

contained the allocation to the respective treatment group printed on opaque paper in light letters, which served as additional privacy screen. After informed consent, patients received a study number identical to the number on the envelope. If a patient was a “drop-out” the corresponding envelope was discarded and the next patient received the next envelope. Envelopes were stored in a locked room and handed to OR staff by the study nurse shortly before surgery and after induction of anesthesia.

The recording of pain, which was double-blinded with regard to the type of the treatment given, was carried out by a study nurse. All persons involved in the study were expressly advised that neither the patients nor the study nurse may obtain knowledge of the type of the treatment given. Patients were informed of the blinding via the patient information sheet and within the scope of the patient briefing.

3. Results

A total of 193 patients were preoperatively assessed for eligibility, of which 89 patients were excluded from the study as they did not meet the inclusion criteria mainly due to

additional procedures like cystocele and/or rectocele repair, or they declined to participate or due to other reasons. A total of 104 patients were randomized to one of the two study groups. All patients received the allocated intervention. Four patients in the intervention group and 3 patients in the control group were excluded from the study after randomization (Figure 1). Therefore, 48 patients in the intervention group and 49 patients in the control group were available for analysis. Baseline characteristics are shown in Table 1. There were no significant differences between groups in all recorded baseline characteristics. Significant differences were found in shoulder-tip pain, morphine consumption, and rejected boli (Table 2). Divergence in shoulder-tip pain between treatments occurred after 4 h and reached significance at 6 h postoperatively (Figure 2). Shoulder-tip pain increased significantly in both treatment groups over time ($p < 0.001$), and this is in contrast to the other types of pain where the pain decreased significantly over time ($p < 0.001$) (Figures 3–5). The control group experienced, on average, higher shoulder-tip pain than the humidified group at all times except at 4 h postoperatively. However, 23 patients (50%) in

TABLE 1: Baseline characteristics.

	Intervention group (<i>n</i> = 48)	Control group (<i>n</i> = 49)
Age	47.0 ± 8.2	46.7 ± 7.0
BMI (kg/m ²)	28.9 ± 5.8	25.6 ± 3.7
Diagnosis	Uterus myomatosus: 42 (87.5)	Uterus myomatosus: 39 (79.6)
	Hyperplasia: 2 (4.2)	Hyperplasia: 4 (8.2)
	Therapy-resistant bleeding disorder: 1 (2.1)	Therapy-resistant bleeding disorder: 4 (8.2)
	Cervical carcinoma in situ: 3 (6.3)	Cervical carcinoma in situ: 2 (4.1)
Vaginal delivery (number)	0: 11 (22.9)	0: 13 (26.5)
	1: 14 (29.2)	1: 12 (24.5)
	2: 14 (29.2)	2: 21 (42.9)
	3: 6 (12.5)	3: 3 (6.1)
	4: 1 (2.1)	
	5: 2 (4.2)	
Caesarean section (number)	0: 35 (72.9)	0: 40 (81.6)
	1: 10 (20.8)	1: 6 (12.2)
	3: 3 (6.3)	2: 3 (6.1)
Diabetes	Yes: 1 (2.1)	Yes: 2 (4.1)
	No: 47 (97.9)	No: 47 (95.9)
Cigarettes per day (number)	4.8 ± 7.9	6.1 ± 9.8
Previous laparotomy	Yes: 2 (4.2)	Yes: 9 (18.4)
	No: 46 (95.8)	No: 40 (81.6)
Previous laparoscopy	Yes: 18 (37.5)	Yes: 12 (24.5)
	No: 30 (62.5)	No: 37 (75.5)
Operation time (min)	85.7 ± 28.7	82.5 ± 23.2
Length of pneumoperitoneum* (min)	35.7 ± 13.8	35.0 ± 16.4
Room temperature (°C)	22.3 ± 1.1	22.3 ± 0.9
Total amount of gas (L)	34.2 ± 21.4	32.2 ± 19.1
Blood loss (mL)	97.2 ± 104.2	72.2 ± 79.9
Uterine weight (g)	214.9 ± 173.2	177.3 ± 127.8
Morphine intraoperative (mg)	0.3 ± 1.5	0.3 ± 1.1
Morphine recovery room (mg)	5.2 ± 5.2	4.5 ± 3.9
PCA-pump connection-midnight [#] (hours)	9.8 ± 2.2	10.0 ± 2.4

Values are given as mean ± standard deviation or number (percent).

* summarizes the time of first and second laparoscopy.

[#]Time from connection of the PCA pump until midnight on operation day.

the intervention group did not experience shoulder-tip pain at any time during the study, in comparison with 16 patients (34%) in the control group. In patients who did experience shoulder-tip pain, the pain increased substantively after 6 h but stabilized at a higher plateau between 24 and 48 h. A significant difference in total shoulder-tip pain can be shown with the upper side *p* value. Total morphine consumption was significantly higher in the control group demonstrated by both the upper side and two-sided *p* value. This is consistent with morphine consumption in specific time points, which was significantly higher in the control group at both operation day and 24 h postoperatively although only the upper side *p* value showed significance. This is also reflected by the significant difference in the rejected boli 24 h postoperatively as it indicates that the patients would have used the PCA pump more often to reduce the pain if it had been allowed. Pain at rest, movement pain, and cough pain did not differ

between both groups (Figures 3–5). Temperature change during operation, length of time in recovery room, and inpatient stay in hospital did also not differ between treatment groups (Table 2). There were 2 postoperative bleedings in the control group requiring reoperation on the first postoperative day. One patient in the intervention group had an allergic reaction to morphine. No other complications or adverse events occurred. No unblinding of any participants at any point during the conduct of the study took place.

4. Discussion

4.1. Brief Synopsis of the Key Findings. The current study revealed that using warm, humidified CO₂ during insufflation compared to cold, nonhumidified insufflation gas significantly reduces total shoulder-tip pain, morphine consumption on operation day, and morphine consumption

TABLE 2: Results.

	Intervention group	Control group	Difference between medians (95% confidence interval)	Significance
Rest pain	2 h: 5.5 (0–9.3)	2 h: 4.6 (0–9.5)	2 h: -0.3 (-1.4–0.9)	2 h: $p = 0.592$
	4 h: 2.7 (0–8.6)	4 h: 3.2 (0–8.3)	4 h: -0.1 (-0.9–0.8)	4 h: $p = 0.800$
	6 h: 0.8 (0–8.9)	6 h: 1.45 (0–7)	6 h: 0.2 (-0.4–0.7)	6 h: $p = 0.499$
	24 h: 0.75 (0–6.3)	24 h: 0.6 (0–7.6)	24 h: -0.1 (-0.6–0.2)	24 h: $p = 0.487$
	48 h: 0 (0–2.5)	48 h: 0 (0–4.5)	48 h: 0 (0)	48 h: $p = 0.641$
	Total: 10.2 (0–31.7)	Total: 11.1 (1.4–28.0)	Total: 0.05 (-2.8–3.1)	Total: $p = 0.977$
Movement pain	2 h: 4.9 (0–9.6)	2 h: 4.6 (0–9.8)	2 h: -0.3 (-1.4–0.9)	2 h: $p = 0.608$
	4 h: 3.7 (0–8.6)	4 h: 3.8 (0–8.7)	4 h: -0.2 (-1.2–0.9)	4 h: $p = 0.779$
	6 h: 2.2 (0–8.9)	6 h: 2.3 (0–8.8)	6 h: -0.1 (-0.9–0.6)	6 h: $p = 0.749$
	24 h: 2.35 (0–8.4)	24 h: 2.5 (0–8.4)	24 h: 0.2 (-0.5–1.3)	24 h: $p = 0.539$
	48 h: 0.3 (0–5.1)	48 h: 0.5 (0–5.1)	48 h: 0 (-0.1–0.3)	48 h: $p = 0.562$
	Total: 14.2 (0.5–28.3)	Total: 13.65 (0.4–33.7)	Total: 0.7 (-3.1–4.2)	Total: $p = 0.719$
Shoulder-tip pain	2 h: 0 (0–2.7)	2 h: 0 (0–8.7)	2 h: 0 (0)	2 h: $p = 0.278$
	Mean: 0.13	Mean: 0.65		
	4 h: 0 (0–5.4)	4 h: 0 (0–3.6)	4 h: 0 (0)	4 h: $p = 0.235$
	Mean: 0.21	Mean: 0.23		
	6 h: 0 (0–2.4)	6 h: 0 (0–7.2)	6 h: 0 (0)	6 h:
	Mean: 0.09	Mean: 0.45		Upper side $p = 0.008$
	24 h: 0 (0–8.3)	24 h: 0 (0–10)	24 h: 0 (0)	Two-sided $p = 0.016$
	Mean: 1.24	Mean: 1.61		24 h: $p = 0.538$
	48 h: 0 (0–8.4)	48 h: 0.1 (0–10)	48 h: 0 (0–0.4)	48 h: $p = 0.155$
	Mean: 1.23	Mean: 1.62		
Total: 0.35 (0–11.2)	Total: 1.6 (0–24.4)	Total: 0 (0–2.1)	Total: Upper side $p = 0.037$	
Mean: 2.62	Mean: 4.73		Two-sided $p = 0.074$	
Cough pain	2 h: 4.1 (0–9.3)	2 h: 5.2 (0–9.7)	2 h: 0.2 (-0.9–1.5)	2 h: $p = 0.634$
	4 h: 3.5 (0–8.9)	4 h: 3.0 (0–9.4)	4 h: -0.4 (-1.5–0.7)	4 h: $p = 0.489$
	6 h: 2.4 (0–8.4)	6 h: 2.65 (0–9.0)	6 h: -0.2 (-1.1–0.8)	6 h: $p = 0.686$
	24 h: 2.6 (0–8.8)	24 h: 2.5 (0–9.3)	24 h: 0 (-0.9–1)	24 h: $p = 0.945$
	48 h: 0.4 (0–8.0)	48 h: 0.5 (0–6.9)	48 h: 0 (-0.3–0.3)	48 h: $p = 0.790$
	Total: 16 (1.9–29.8)	Total: 14.65 (1.2–35.1)	Total: -0.2 (-4–3.1)	Total: $p = 0.880$
Temperature change*	-0.1 (-0.7–0.7)	-0.1 (-0.7–0.5)		$p = 0.768$
Recovery room time	130 (70–1440)	135 (60–135)	0 (-20–20)	$p = 0.994$
Length of stay	6 (3–9)	6 (5–9)	0 (0–0)	$p = 0.392$
Morphine on operation day	10.5 (3.0–45.0)	13.5 (0–37.5)	3 (0–6)	Upper side $p = 0.027$
	Mean: 12.51	Mean: 14.84		Two-sided $p = 0.054$
Morphine 24 h postoperatively	7.5 (0–46.5)	9 (0–36.0)	3 (0–4.5)	Upper side $p = 0.030$
	Mean: 8.59	Mean: 11.36		Two-sided $p = 0.061$
Morphine 48 h postoperatively	0 (0–12.0)	0 (0–7.5)	0 (0)	$p = 0.896$
	Mean: 0.52	Mean: 0.43		
Total morphine consumption	16.5 (3.0–84.0)	24 (0–75)	6 (0–10.5)	Upper side $p = 0.0127$
	Mean: 21.65	Mean: 26.62		Two-sided $p = 0.0253$
Bolus rejected on operation day	2 (0–53)	2 (0–31)	0 (-1–1)	$p = 0.574$
	Mean: 5.02	Mean: 4.33		
Bolus rejected 24 h postoperatively	0 (0–16)	0 (0–13)	0 (0)	Upper side $p = 0.016$
	Mean: 0.66	Mean: 1.96		Two-sided $p = 0.032$

TABLE 2: Continued.

	Intervention group	Control group	Difference between medians (95% confidence interval)	Significance
Bolus rejected 48 h postoperatively	0 (0-1) Mean: 0.04	0 (0-1) Mean: 0.02	0 (0)	$p = 0.523$
Total bolus rejected	2 (0-55) Mean: 5.48	3 (0-37) Mean: 6.31	1 (0-2)	$p = 0.293$

Values are given as median (range) or mean as stated.

$p =$ two-sided p if not otherwise stated; upper side $p = HI: x$ tends to be greater than y ; two-sided $p = HI: x$ tends to be distributed differently to y ; $x =$ control group.

*ANOVA.

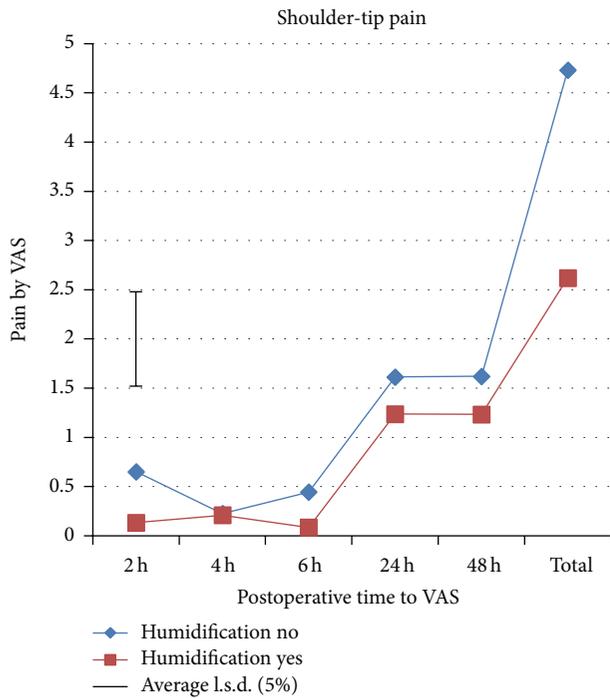


FIGURE 2: Shoulder-tip pain assessed by VAS.

at 24 h postoperatively. Shoulder-tip pain in the treatment group was also significantly lower in the 6 h postoperative time period. Pain at rest, movement pain, and cough pain did not differ between groups. Total morphine consumption and rejected boli at 24 h postoperatively were also significantly higher in the control group. Temperature change during operation, length of time in recovery room, and inpatient stay in hospital did not differ between groups.

4.2. Consideration of Possible Mechanisms and Explanations.

The fact that there were no observed differences between pain scores assessed by VAS (except for shoulder-tip pain) and that morphine use was statistically different between the groups suggests firstly that the self-administered morphine was effective at ameliorating the majority of the pain experienced by patients except for shoulder-tip pain and secondly that the self-administered morphine was an effect-confounder in the evaluation of the true difference in pain experienced between

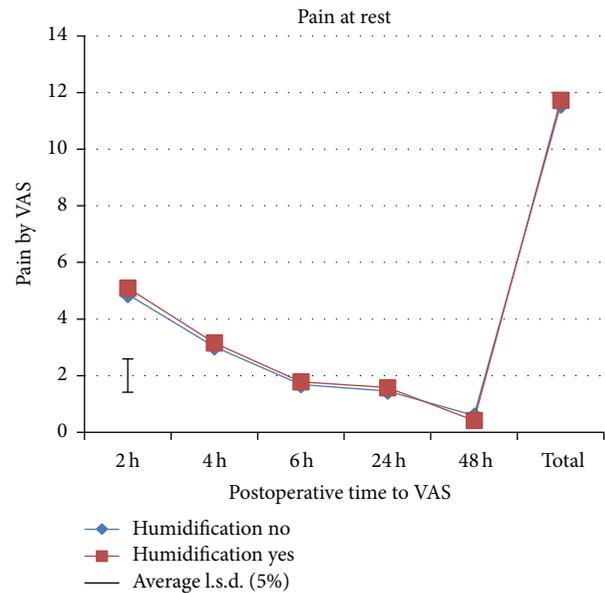


FIGURE 3: Rest pain assessed by VAS.

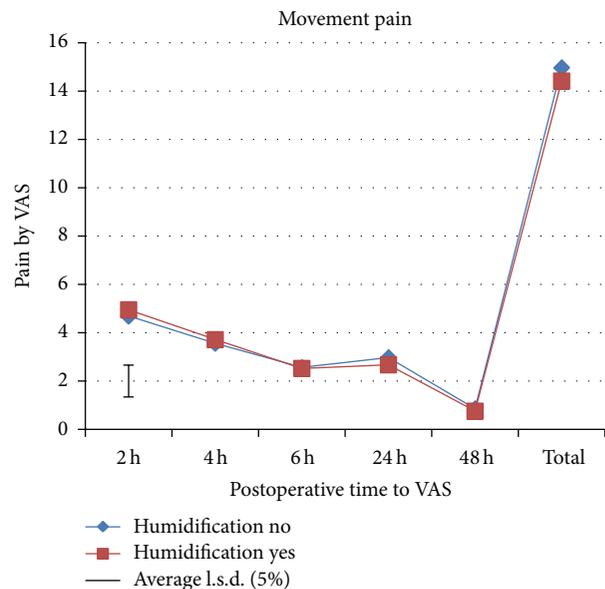


FIGURE 4: Movement pain assessed by VAS.

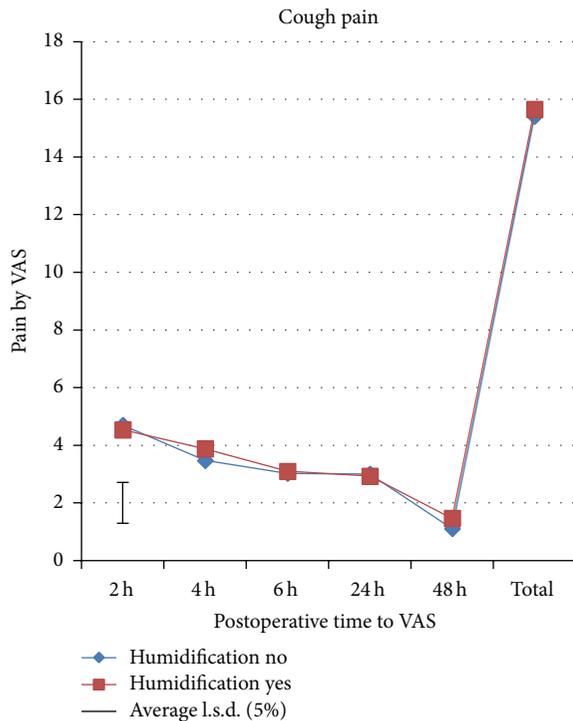


FIGURE 5: Cough pain assessed by VAS.

treatment groups. Of all the different kinds of pain analysed, shoulder-tip pain was the least responsive to morphine analgesic use, illustrating the severity of the pain. Morphine was therefore not as effective to control shoulder pain, as it was to control all other types of pain, such as rest pain. The fact that there is no difference in the pain between groups is evidence that the morphine controls the pain, but that the humidified group used less morphine to achieve the same pain control as the control group. It can therefore be assumed that the true pain felt by patients was reflected by the significant difference in morphine administered. However, it cannot be stated with absolute certainty whether the difference in morphine consumption is a surrogate parameter for the lower overall pain levels felt by the patients in the intervention group or the higher shoulder-tip pain experienced by patients in the control group. Statistically, it is unlikely that the effect occurred by chance, as shown by the relevant *p* values.

Several explanatory approaches for the development of shoulder-tip pain (STP) after laparoscopic surgery are current. It is assumed that the underlying process of STP is an irritation of phrenic nerve branches [9] caused by mechanical stretching of the diaphragm [10], injury to the crura of the diaphragm [11], or metabolic irritation [12]. A previous study by Jackson et al. (1996) also reported a significant relationship between STP and residual gas measured by X-ray imaging [13]. It is therefore likely that a multitude of factors are responsible for STP development after laparoscopy, as studies with different approaches have demonstrated a significant decrease of STP in their intervention group. In some studies the pain was reduced by using lower pressure for maintenance of pneumoperitoneum [10, 14, 15]. Other

investigators reduced STP by administering analgesics into the abdomen [16–18] or by using a pulmonary recruitment maneuver to eliminate residual gas [19, 20]. The use of saline washout had no effect in one study [21], whereas another study demonstrated a reduction of the intensity but not the frequency of STP [15]. Similar studies have also compared heating of the insufflation gas without humidification, but this has been shown to further promote desiccation of the peritoneum and increase STP [22]. In our study, warming and humidification of the insufflation gas significantly reduced shoulder-tip pain. Histological studies have shown that carbon dioxide pneumoperitoneum is associated with a destruction of the peritoneal layer as well as with an alteration of the peritoneal cell metabolism due to desiccation and pressure leading to peritoneal acidosis and release of inflammatory mediators with a following inflammatory response [23–25]. Several studies therefore suggest that destruction of the peritoneal integrity contributes to the development of shoulder-tip pain. In an animal study, the application of warm, humidified gas led to faster dissipation of residual gas associated with a reduced duration of inflammation [26]. However, as shoulder-tip pain is likely caused by the interaction of multiple factors it will, in future research, need a multifactorial approach to not only reduce the pain but eradicate it in the majority of patients undergoing laparoscopy.

In our study, no differences were observed regarding the temperature changes during surgery which is in line with findings in other studies [8]. However, it cannot be excluded that there would have been a difference if the temperature was measured at multiple points during surgery. As temperature change was not the main clinical endpoint, we did not pay attention to a more stringent protocol to measure the temperature which could be an aim for further studies.

No significant differences were found in the length of recovery room stay and length of hospital stay. These parameters were not adequately reflected by the study design as both parameters in our hospital were administrative issues only distantly related to the actual condition of the patients. We were not aware of the influence of this fact on the results prior to the study, and it is reasonable to assume that had the differences in pain levels and morphine consumption been used in an enhanced recovery and early discharge setting, then patients in the treatment group would have been discharged earlier, on average, than the control group. It is also reasonable to assume that this would lead to substantive cost savings to the institution in the medium-term, in terms of financial costs no longer incurred. The length of recovery room stay reflects the postoperative condition of the patients better than the length of hospital stay but it was too often influenced by the time the recovery room nurses needed to prepare the patients for the general ward depending on their capacity or personal situation, as well as the time the nurses in the ward had available to move patients from the recovery room. This was a secondary endpoint and it does not relate to the actual readiness of patients to be released from the recovery room as determined by an ‘‘Apgar’’ type scale. As an example, the 10-point surgical Apgar score proposed by Gawande et al. based on blood loss, heart rate, and mean

arterial pressure could be applied in further studies as an aid to determine patients' readiness to move out of the recovery room [27]. In our hospital, the length of hospital stay in a normal postoperative situation is quite similar for all patients after a coded-DRG surgery. This means that patients undergoing LAVH stay in the hospital irrespective of whether or not they could have been discharged earlier, and only complicated cases tend to stay longer. Therefore, in our study this parameter does not reflect patients' condition after operation. The fact that there were no significant differences in length of time in recovery room and duration of inpatient stay should thus be seen in the context that the study design did not specifically cater to the evaluation of the "fitness" of patients to be discharged, as there were other factors involved such as a standard time for a procedure. An evaluation based on the fitness of the patient to qualify for discharge would probably (based on the significant differences in the pain felt by the two treatment groups) have shown that the humidified group qualified for earlier discharge. This would give the information required, irrespective of whether or not the patient is actually discharged. In further studies conducted in hospitals with similar discharge policies, we recommend taking this aspect into account during the development of the study protocol.

4.3. Comparison with Relevant Findings from Other Published Studies. The results of studies conducted to investigate the influence of warm, humidified CO₂ gas on short-term intra- and postoperative outcomes are contradictory making it difficult for clinicians to decide whether a humidification system should be implemented in the surgical routine. A recently published large-scaled RCT investigating the impact of surgical humidifier during laparoscopic appendectomy in 190 children found no statistically significant clinical benefit on postoperative pain. Furthermore, the surgical humidifier had no effect on intraoperative core temperature and postoperative recovery parameters [28]. Additionally, several meta-analyses about this topic already exist with conflicting results. Sammour et al. (2008) included 7 studies in their meta-analysis and concluded that heated and humidified insufflation gas reduces postoperative pain [29]. Another meta-analysis comprising 10 studies also revealed the reduction of postoperative pain by using humidified, heated insufflation gas [30]. This stands in contrast to a Cochrane meta-analysis published in 2011 comprising 16 studies, demonstrating that humidified and heated gas has no impact on postoperative pain or analgesic requirements overall as well as on temperature variations during surgery [8]. The meta-analysis included both gynaecological studies and studies investigating visceral surgery. Most of the studies considerably differ from each other in terms of their study design and many of the studies included small sample sizes. However, five of the 16 included studies revealed a benefit with the use of heated insufflation gas but consequently 11 studies failed to show any difference. None of the studies found that humidified and heated gas is inferior to cold-dry gas in terms of postoperative pain or analgesic requirements. As the majority of studies imply that humidified gas has no impact on postoperative outcomes, we were sceptical if we

would find a significant difference between the study groups. The present study was conducted during the implementation process of surgical humidification in our department, which has a special interest and expertise in adhesion prevention [31–35]. Our initial appraisal, based on the available literature, was that humidification of the laparoscopic gas could have favourable effects on the peritoneum, especially in longer laparoscopic surgeries. The present study was aimed at investigating the extent and occurrence of short-term benefits. Therefore, it was all the more surprising that the present study revealed the differences that it did, such as the significant differences in shoulder-tip pain and postoperative morphine consumption.

As far as we know, 6 studies have so far been conducted in the field of gynaecology [1, 3, 36–39]. These studies differ from each other in terms of their study design and have also yielded variable results. In the present study, several processes were standardized for more effective comparison of the study subjects including the anesthesia protocol, the temperature measurement, and administration of pain medication. Additionally, only senior consultant physicians performed the surgery. A considerable impact on the results caused by different surgeons is not expected since LAVH is a frequently performed and relatively simple procedure in our department at a rate of 400–600 per year that is conducted in the same sequence every time and can thus be well standardized. Furthermore, subjects were selected in an unbiased fashion. It can thus be reasonably assumed that in the present study the influence of confounding factors was minimised and the observed differences in shoulder-tip pain and morphine consumption between the two groups are due to the different conditioning of the insufflated CO₂.

4.4. Limitations of the Present Study. A limitation of the present study was firstly that only females were operated on and only one operation was investigated. Though the generalizability may be limited by that fact that the restrictive study design may contribute to the reason why, unlike in other studies, a difference between groups was found. However, since the main reason for shoulder-tip pain is the laparoscopy itself and not the type of surgery (except for surgery affecting the diaphragm) it is likely that the results can be generalized to other laparoscopic procedures as well. Secondly, only short-term laparoscopy was investigated and we cannot state with certainty if the effect is also present after longer laparoscopic procedures, but it is likely that there is no difference or that the effect is even greater as more damage to the peritoneal cells may occur when the pneumoperitoneum is maintained over a longer period of time. Thirdly, all patients had a vaginal tamponade until the morning of the first postoperative day and all patients had a drainage which was removed during the first postoperative day. Both may have influenced pain sensation. Since all patients received a tamponade and drainage it would not have caused a difference in pain sensation between groups. Furthermore, every patient was encouraged during every questioning to discriminate between intrapelvic pain and pain due to the vaginal tamponade and the patients confirmed that they were able to distinguish between intravaginal pressure of the

tamponade and the actual intra-abdominal pain location. Finally, the number of patients investigated was not large, but according to the preceding power analysis it was adequate to answer the research question.

4.5. Clinical and Research Implications. The results of the study are important for clinicians as they show that with humidification of the insufflation gas, shoulder-tip pain can be significantly reduced which in turn could lead to faster recovery and earlier discharge of the patients. The cost savings through reduction of morphine usage are negligible as morphine is not expensive and this cannot be weighed against the higher additional costs of the humidification system. Nevertheless, the possible faster recovery of patients may be an important factor to consider when thinking about costs as many hospitals already strive to discharge their patients as soon as they feel ready to leave. The cost savings, in terms of costs no longer incurred, are likely to be substantive and pivotal in the short-term future as patient medical costs and reimbursement are increasingly scrutinized. Further studies therefore could also investigate the cost effectiveness of the humidification. Additionally, it could be investigated if the observed effect is even greater after longer laparoscopies but it is advisable to concentrate on well standardized procedures.

Disclosure

Fisher & Paykel was not involved in the design and conduct of the study. Fisher & Paykel staff consulted with the investigators to commission the humidification sets. The final paper, content, and interpretation were at the sole discretion of the authors.

Conflict of Interests

The authors declare that there is no further conflict of interests regarding the publication of this paper.

Acknowledgments

The authors would like to thank all employees of the PIUS-Clinic who contributed to the conduction of the study. The humidification sets used in the study were provided by Fisher & Paykel Healthcare Limited, but no financial grant, study support, or honorarium was provided by this company.

References

- [1] D. Ott, H. Reich, B. Love et al., "Reduction of laparoscopic-induced hypothermia, postoperative pain and recovery room length of stay by preconditioning gas with the Insuflow device: a prospective randomized controlled multi-center study," *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, vol. 2, pp. 321–329, 1998.
- [2] W. J. A. Brokelman, M. Lensvelt, I. H. M. B. Rinkes, J. H. G. Klinkenbijn, and M. M. P. J. Reijnen, "Peritoneal changes due to laparoscopic surgery," *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, vol. 25, no. 1, pp. 1–9, 2011.
- [3] J. M. Manwaring, E. Readman, and P. J. Maher, "The effect of heated humidified carbon dioxide on postoperative pain, core temperature, and recovery times in patients having laparoscopic surgery: a randomized controlled trial," *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, vol. 15, no. 2, pp. 161–165, 2008.
- [4] Fisher and Paykel Healthcare, The HumiGard™ System, <http://www.fphcare.co.nz/surgical/lap-therapy/humigard-system/>.
- [5] T. Sammour, A. Kahokehr, and A. G. Hill, "Independent testing of the Fisher & Paykel Healthcare MR860 Laparoscopic Humidification System," *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies*, vol. 19, no. 4, pp. 219–223, 2010.
- [6] E. H. Schmidt and R. L. de Wilde, *Standardverfahren der Minimal-Invasiven Chirurgie in der Frauenheilkunde. Operationsatlas der Laparoskopie*, Thieme, Stuttgart, Germany, 1998.
- [7] B. D. Goolab, "Vaginal hysterectomy and relative merits over abdominal and laparoscopically assisted hysterectomy," *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 27, no. 3, pp. 393–413, 2013.
- [8] D. W. Birch, N. Manouchehri, X. Shi, G. Hadi, and S. Karmali, "Heated CO₂ with or without humidification for minimally invasive abdominal surgery," *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue*, vol. 1, Article ID CD007821, 2011.
- [9] N. Lollino, P. R. Brunocilla, F. Poglio, E. Vannini, S. Lollino, and M. Lancia, "Non-orthopaedic causes of shoulder pain: what the shoulder expert must remember," *Musculoskeletal Surgery*, vol. 96, pp. S63–S68, 2012.
- [10] M. Yasir, K. S. Mehta, V. H. Banday, A. Aiman, I. Masood, and B. Iqbal, "Evaluation of post operative shoulder tip pain in low pressure versus standard pressure pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy," *Surgeon*, vol. 10, no. 2, pp. 71–74, 2012.
- [11] J. B. Dixon, Y. Reuben, C. Halket, and P. E. O'Brien, "Shoulder pain is a common problem following laparoscopic adjustable gastric band surgery," *Obesity Surgery*, vol. 15, no. 8, pp. 1111–1117, 2005.
- [12] N. J. Saunders, "Shoulder-tip pain in chemical peritonitis," *The Lancet*, vol. 328, no. 8504, p. 454, 1986.
- [13] S. A. Jackson, A. S. Laurence, and J. C. Hill, "Does post-laparoscopy pain relate to residual carbon dioxide?" *Anaesthesia*, vol. 51, no. 5, pp. 485–487, 1996.
- [14] G. Bogani, S. Uccella, A. Cromi et al., "Low vs standard pneumoperitoneum pressure during laparoscopic hysterectomy: prospective randomized trial," *The Journal of Minimally Invasive Gynecology*, vol. 21, no. 3, pp. 466–471, 2014.
- [15] M. E. Esmat, M. M. A. Elsebae, M. M. A. Nasr, and S. B. Elsebaie, "Combined low pressure pneumoperitoneum and intraperitoneal infusion of normal saline for reducing shoulder tip pain following laparoscopic cholecystectomy," *World Journal of Surgery*, vol. 30, no. 11, pp. 1969–1973, 2006.
- [16] D. Palmes, S. Röttgermann, C. Classen, J. Haier, and R. Horstmann, "Randomized clinical trial of the influence of intraperitoneal local anaesthesia on pain after laparoscopic surgery," *British Journal of Surgery*, vol. 94, no. 7, pp. 824–832, 2007.
- [17] M. G. Cunniffe, O. J. McAnena, M. A. Dar, J. Calleary, and N. Flynn, "A prospective randomized trial of intraoperative bupivacaine irrigation for management of shoulder-tip pain following laparoscopy," *The American Journal of Surgery*, vol. 176, no. 3, pp. 258–261, 1998.
- [18] S. M. Cha, H. Kang, C. W. Baek et al., "Peritrocal and intraperitoneal ropivacaine for laparoscopic cholecystectomy:

- a prospective, randomized, double-blind controlled trial," *Journal of Surgical Research*, vol. 175, no. 2, pp. 251–258, 2012.
- [19] A. Khanna, E. Sezen, A. Barlow, H. Rayt, and J. G. Finch, "Randomized clinical trial of a simple pulmonary recruitment manoeuvre to reduce pain after laparoscopy," *British Journal of Surgery*, vol. 100, no. 10, pp. 1290–1294, 2013.
- [20] J. C. Radosa, M. P. Radosa, R. Mavrova et al., "Five minutes of extended assisted ventilation with an open umbilical trocar valve significantly reduces postoperative abdominal and shoulder pain in patients undergoing laparoscopic hysterectomy," *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 171, no. 1, pp. 122–127, 2013.
- [21] Y. K. Seo, H. J. Lee, T. K. Ha, and K. G. Lee, "Effect of normal saline irrigation on attenuation of shoulder tip pain and on β -endorphin levels after laparoscopic cholecystectomy," *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*, vol. 22, no. 4, pp. 311–314, 2012.
- [22] K. Slim, J. Bousquet, F. Kwiatkowski, G. Lescure, D. Pezet, and J. Chipponi, "Effect of CO₂ gas warming on pain after laparoscopic surgery: a randomized double-blind controlled trial," *Surgical Endoscopy*, vol. 13, no. 11, pp. 1110–1114, 1999.
- [23] E. J. Hanly, A. R. Aurora, J. M. Fuentes et al., "Abdominal insufflation with CO₂ causes peritoneal acidosis independent of systemic pH," *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 9, no. 9, pp. 1245–1252, 2005.
- [24] M. M. Binda, C. R. Molinas, P. Hansen, and P. R. Koninckx, "Effect of desiccation and temperature during laparoscopy on adhesion formation in mice," *Fertility and Sterility*, vol. 86, no. 1, pp. 166–175, 2006.
- [25] A. Papparella, F. Nino, S. Coppola, C. Noviello, O. Paciello, and S. Papparella, "Peritoneal morphological changes due to pneumoperitoneum: the effect of intra-abdominal pressure," *European Journal of Pediatric Surgery*, vol. 24, no. 4, pp. 322–327, 2014.
- [26] P. A. Glew, M. J. J. Campher, K. Pearson, J. C. Schofield, and A. K. Davey, "The effect of warm humidified CO₂ on the dissipation of residual gas following laparoscopy in piglets," *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, vol. 11, no. 2, pp. 204–210, 2004.
- [27] A. A. Gawande, M. R. Kwaan, S. E. Regenbogen, S. A. Lipsitz, and M. J. Zinner, "An Apgar Score for Surgery," *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 204, no. 2, pp. 201–208, 2007.
- [28] T.-C. Yu, J. K. Hamill, A. Liley, and A. G. Hill, "Warm, humidified carbon dioxide gas insufflation for laparoscopic appendectomy in children: a double-blinded randomized controlled trial," *Annals of Surgery*, vol. 257, no. 1, pp. 44–53, 2013.
- [29] T. Sammour, A. Kahokehr, and A. G. Hill, "Meta-analysis of the effect of warm humidified insufflation on pain after laparoscopy," *British Journal of Surgery*, vol. 95, no. 8, pp. 950–956, 2008.
- [30] M. S. Sajid, A. S. Mallick, J. Rimpel, S. A. Bokari, E. Cheek, and M. K. Baig, "Effect of heated and humidified carbon dioxide on patients after laparoscopic procedures: a meta-analysis," *Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques*, vol. 18, no. 6, pp. 539–546, 2008.
- [31] R. L. de Wilde, H. Brölmann, P. R. Koninckx et al., "Prevention of adhesions in gynaecological surgery: the 2012 European field guideline," *Gynecological Surgery*, vol. 9, no. 4, pp. 365–368, 2012.
- [32] R. L. DeWilde and G. Trew, "Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery. Expert consensus position," *Gynecological Surgery*, vol. 4, no. 3, pp. 161–168, 2007.
- [33] A. Hirschelmann, G. Tchartchian, M. Wallwiener, A. Hackethal, and R. L. De Wilde, "A review of the problematic adhesion prophylaxis in gynaecological surgery," *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 285, no. 4, pp. 1089–1097, 2012.
- [34] A. Hirschelmann, C. W. Wallwiener, M. Wallwiener et al., "Is patient education about adhesions a requirement in abdominopelvic surgery?" *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, vol. 72, no. 4, pp. 299–304, 2012.
- [35] A. Hirschelmann and R. L. de Wilde, "Operative strategien bei adhäsionen," *Frauenheilkunde Up2date*, vol. 6, no. 4, pp. 221–236, 2012.
- [36] K. Nelskylä, A. Yli-Hankala, J. Sjöberg, I. Korhonen, and K. Korttila, "Warming of insufflation gas during laparoscopic hysterectomy: effect on body temperature and the autonomic nervous system," *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 43, no. 10, pp. 974–978, 1999.
- [37] L. Demco, "Effect of heating and humidifying gas on patients undergoing awake laparoscopy," *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, vol. 8, no. 2, pp. 247–251, 2001.
- [38] S. Kissler, M. Haas, R. Strohmeier et al., "Effect of humidified and heated CO₂ during gynecologic laparoscopic surgery on analgesic requirements and postoperative pain," *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, vol. 11, no. 4, pp. 473–477, 2004.
- [39] T. M. Beste, J. A. Daucher, and D. Holbert, "Humidified compared with dry, heated carbon dioxide at laparoscopy to reduce pain," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 107, no. 2, pp. 263–268, 2006.

8.2 Patienteninformation

Siehe folgende Seite.

Patienteninformation

Leiter der klinischen Studie: Professor Dr. Dr. med. De Wilde

Studienärzte: Dr. med. Angelika Larbig
Fokam Batupe
Anthony Gwandiku

Anschrift: Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und
Gynäkologische Onkologie
Georgstraße 12
26121 Oldenburg

Telefonnummer: 0441 2291501

Studiennummer: PHDW-002

Studientitel: Prospektive, randomisierte, kontrollierte, doppelverblindete
Studie zur Untersuchung des postoperativen
Schmerzverlaufes nach LAVH – Vergleich der Anwendung von
erhitztem, befeuchtetem CO₂-Insufflationsgas mit Standard-
CO₂-Insufflationsgas zur Aufrechterhaltung des
Pneumoperitoneums

Sehr geehrte Patientin,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen
klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Sicherheit, Eignung
und Leistungsfähigkeit von Medizinprodukten zu gewinnen oder zu erweitern. Die
klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz
verlangt – von einer Ethikkommission zustimmend bewertet. Diese klinische
Studie wird im Pius-Hospital Oldenburg durchgeführt; es sollen insgesamt
ungefähr 88 Personen daran teilnehmen. Ihre Teilnahme an dieser klinischen
Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn
Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen
Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen
daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text
soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Studienarzt
das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte
anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit
erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Damit der Operateur einen guten Überblick über das Operationsfeld hat, wird Ihre Bauchdecke während der Bauchspiegelung (Laparoskopie) mit Hilfe von Gas angehoben. Das standardmäßig hierfür verwendete Kohlenstoffdioxid-Gas ist trocken und nicht erwärmt. In der Studie soll untersucht werden, ob ein Anfeuchten und Erwärmen des Gases (Laparoskopische Gasbefeuchtung) zu weniger Schmerzen nach der Operation führt. Durch das Anfeuchten und Erwärmen des Gases soll ein Milieu geschaffen werden, welches den normalen Bedingungen in der Bauchhöhle entspricht. Es wird angenommen, dass das standardmäßig verwendete trockene und nicht erwärmte Gas die Zellen im Bauchraum schädigen kann. Es ist jedoch nicht sicher, in welchem Zeitraum eine Schädigung durch das standardmäßig verwendete Gas eintritt und ob diese Schädigung tatsächlich Auswirkungen auf die Schmerzen nach der Operation hat. Um mögliche Unterschiede bezüglich der Schmerzen erkennen und erfassen zu können, werden zwei Patientinnengruppen gebildet. Eine Gruppe wird das Standardgas erhalten und die andere Gruppe angefeuchtetes, erwärmtes Gas. Nach der Operation wird in engen Zeitabständen eine Schmerzbefragung stattfinden.

2. Erhalte ich das Studienprodukt auf jeden Fall?

Im Rahmen dieser klinischen Studie wird die Bauchspiegelung unter Verwendung von angefeuchtetem und erwärmtem Gas mit der Bauchspiegelung unter Verwendung des Standardgases verglichen. Es handelt sich bei beiden Methoden um den Einsatz bereits zertifizierter Medizinprodukte. Im Falle Ihrer Teilnahme wird bei Ihnen während der Operation entweder angefeuchtetes, erwärmtes Gas oder Standardgas verwendet. Welches Gas im Falle Ihrer Teilnahme angewendet wird, entscheidet ein zuvor festgelegtes Zufallsverfahren, vergleichbar mit dem Werfen einer Münze; dieses Verfahren wird Randomisierung genannt. Die Wahrscheinlichkeit, angefeuchtetes, erwärmtes Gas zu erhalten, beträgt 50 %. Zur objektiven Gewinnung von Studiendaten ist es notwendig, dass weder Sie noch die Person, welche Sie nach der Operation nach Ihren Schmerzen befragt, wissen, welches Gas während der Operation bei Ihnen verwendet wird (dieses Verfahren wird als „doppelblind“ bezeichnet). Sollte es aus Sicherheitsgründen notwendig sein, kann unverzüglich festgestellt werden, welches Gas bei Ihnen verwendet wurde.

3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Bei Aufnahme in diese klinische Studie wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben. Weiterhin werden Sie einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen, welche im Rahmen der regulären präoperativen Untersuchung stattfindet. Sie müssen sich daher bei Teilnahme an der klinischen Studie keiner zusätzlichen studienbedingten Untersuchung unterziehen. Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser klinischen Studie wird jedoch von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung abhängen.

Bei Teilnahme an der Studie werden Sie nach der Operation insgesamt 5 Mal nach Ihren Schmerzen befragt. Die Schmerzbefragungen erfolgen 2, 4 und 6 Stunden nach der Operation sowie am 1. und 2. Morgen nach der Operation. Sie

werden dabei gebeten 4 verschiedene Formen von Schmerzen auf einer Skala zu bewerten. Näheres zur Schmerzbefragung wird Ihnen ausführlich vor Studienbeginn erklärt. Sie erhalten nach der Operation Schmerzmedikamente zu festen Zeiten nach einem fest vorgegebenen Schema. Die Schmerzmedikamente (Art und Dosis), welche Sie erhalten, unterscheiden sich nicht von den Schmerzmedikamenten, welche alle Patientinnen nach der Operation erhalten. Zusätzlich erhalten sie nach der Operation regulär wie alle Patientinnen eine Pumpe mit der Sie sich eigenständig bei Bedarf Schmerzmittel zuführen können. Für den Erfolg der Studie ist es unbedingt notwendig, dass Sie sich während der Dauer der Studie, also während der ersten 2 Tage nach der Operation, an die vorgegebene Einnahme der Schmerzmedikamente halten.

Es finden keine zusätzlichen studienbedingten Untersuchungen statt. Eine gynäkologische Untersuchung und ein vaginaler Ultraschall erfolgen vor der Operation, am 1. und am 4. postoperativen Tag sowie gegebenenfalls häufiger bei einem stationären Aufenthalt, welcher länger als 5 Tage dauert. Diese Untersuchungen würden auch erfolgen, wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen.

Zusammenfassend bedeutet eine Teilnahme an der Studie für Sie, dass Sie 5-mal nach ihren Schmerzen befragt werden und dass Sie sich an die fest vorgegebene Einnahme der Schmerzmedikamente halten müssen.

Medikamente oder Medizinprodukte, von denen der Studienarzt noch nichts weiß, dürfen Sie – außer bei Notfällen – nur nach Rücksprache mit Ihrem Studienarzt einnehmen oder verwenden. Wenn Sie von anderen Ärzten behandelt werden, müssen Sie diese über Ihre Teilnahme an der klinischen Studie informieren. Auch Ihr Studienarzt muss über jede medizinische Behandlung, die Sie durch einen anderen Arzt während der klinischen Studie erhalten, informiert werden.

4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Wenn Sie das Studienprodukt (Laparoskopische Gasbefeuchtung) erhalten, können möglicherweise die Schmerzen nach der Operation geringer ausfallen. Da die Wirksamkeit der laparoskopischen Gasbefeuchtung noch nicht eindeutig erwiesen ist, ist es jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie keinen zusätzlichen persönlichen Gesundheitsnutzen haben.

5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Die Teilnahme an der Studie ist mit keinen zusätzlichen studienbedingten Risiken verbunden. Bei der laparoskopischen Gasbefeuchtung handelt es sich um ein bereits in der klinischen Anwendung befindliches Verfahren.

Bei sachgerechter Anwendung der laparoskopischen Gasbefeuchtung sind bislang keine Risiken bekannt, welche in Zusammenhang mit dem Einsatz der laparoskopischen Gasbefeuchtung stehen.

Wie bei jedem Produkt können auch bei der Anwendung von der laparoskopischen Gasbefeuchtung neue, bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten.

Bitte teilen Sie den Mitarbeitern des Studienzentrums *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Studie auftreten.

6. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Studie dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Studien oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen oder vor kurzem teilgenommen haben.

7. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

Für Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie erhalten Sie keine Aufwandsentschädigung.

8. Bin ich während der klinischen Studie versichert?

Da die zu untersuchenden Medizinprodukte die CE-Kennzeichnung tragen, sind Sie im Rahmen der Arzthaftpflicht, welche jeder Arzt im Pius-Hospital besitzt, abgesichert.

Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Während der Dauer der klinischen Studie dürfen Sie sich einer anderen medizinischen Behandlung – außer in Notfällen – nur nach vorheriger Rücksprache mit dem Studienarzt unterziehen. Von einer erfolgten Notfallbehandlung müssen Sie den Studienarzt unverzüglich unterrichten.

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zum Studienzentrum nicht unfallversichert sind.

9. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Studie überdenken.

10. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Studienarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig zu beenden, ohne

dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar; es wird die gesamte klinische Studie abgebrochen.

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Studie auszuschneiden, oder Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen.

Der Studienarzt wird mit Ihnen besprechen, wie Ihre weitere Behandlung stattfindet.

11. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in dem Studienzentrum in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Nach Beendigung oder Abbruch der klinischen Studie werden Ihre Daten für mindestens zehn Jahre aufbewahrt. Danach werden Ihre personenbezogenen Daten gelöscht.

Bei Widerruf Ihrer Einwilligung an der Studie teilzunehmen, haben Sie das Recht, die Löschung aller Ihrer bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.

12. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit einem auf Seite 1 genannten Studienarzt, um weitere Fragen im Zusammenhang mit der klinischen Studie zu klären. Auch Fragen, die Ihre Rechte und Pflichten als Patient und Teilnehmer an der klinischen Studie betreffen, werden gerne beantwortet.

8.3 Narkose- und Schmerzmittelprotokoll

Siehe folgende Seite.

Narkose- und Schmerztherapieprotokoll

Studie: Prospektive, randomisierte, kontrollierte, doppelverblindete Studie zur Untersuchung des postoperativen Schmerzverlaufes nach LAVH – Vergleich der Anwendung von erhitztem, befeuchtetem CO₂-Insufflationsgas mit Standard-CO₂-Insufflationsgas zur Aufrechterhaltung des Pneumoperitoneums

Standardisierte Narkose:

- TIVA
- Intraoperativ: 2,5 g Novalgin i.v. bzw. 1 g Paracetamol i.v. bei Novalgin-Allergie

Standardisierte Schmerztherapie:

Aufwachraum:

- Morphin titriert bis Schmerzfreiheit (VAS 3)
- bei Bedarf: 1 g Novalgin i.v. bzw. 1 g Paracetamol i.v. bei Novalgin-Allergie
- Anschließen der PCA-Pumpe mit 50 ml Spritze (Morphin 1mg/ml)
- Einstellungen der PCA-Pumpe: 1,5 mg Morphin / Bolus, Bolussperre für 10 min, max. 30mg Morphin / 4h
- keine Gabe von Clonidin!

Station:

- PCA-Pumpe bis 3. postoperativen Tag
- gegebenenfalls Perfusorspritzenwechsel durch den Akutschmerzdienst (50 ml Spritze – Morphin 1mg/ml)
- am OP-Tag um 24:00 Uhr 1g Novalgin i.v. bzw. 1g Paracetamol i.v. bei Novalgin-Allergie
- 1.-3. postoperativer Tag 4 x 40 Tropfen Novalgin (4 x 1g Novalgin) zu festen Zeitpunkten: 6:00 Uhr, 12:00 Uhr, 18:00 Uhr und 24:00 Uhr
- bei Novalgin-Allergie: 4 x 1g Paracetamol p.o. zu festen Zeitpunkten
- **Wichtig:** - während des Studienzeitraums keine Bedarfsmedikation anordnen!
(**kein** Diclofenac, **kein** Diazepam, **kein** Paracetamol, **kein** Novalgin als Bedarfsmedikation)

8.4 Informationsbogen für das OP-Personal

Siehe folgende Seite.

2. Laparoskopische Gasbefeuchtung bei Patientinnen mit LAVH

Fragestellung: Führt der Einsatz der laparoskopischen Gasbefeuchtung bei kurzen laparoskopischen Eingriffen zu einer Reduktion der postoperativen Schmerzen?

Hintergrund: Laparoskopische Gasbefeuchtung entspricht dem physiologischen Milieu im Bauchraum → ↓Schädigung des Peritoneums → ↓postoperative Schmerzen

Untersuchungsziele (u.a.):

- Entwicklung der Schmerzen 2, 4, 6, 24 und 48 h postoperativ
- Postoperativer Schmerzmittelverbrauch
- Veränderungen der Körpertemperatur

Patientinnen: 88 Patientinnen mit benignen Erkrankungen des Uterus aufgeteilt in 2 Gruppen:

- Gruppe 1: Operation ohne die laparoskopische Gasbefeuchtung
- Gruppe 2: Operation mit der laparoskopischen Gasbefeuchtung

Nicht alle Patientinnen, die eine LAVH bekommen, werden automatisch an der Studie teilnehmen. Neben der Bereitschaft zur Teilnahme müssen verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sein.

Damit die Wahrnehmung der Schmerzen nicht unbewusst beeinflusst wird, wissen die Patientinnen nicht in welcher Behandlungsgruppe sie sind.

Zusätzlich darf bei dieser Studie auch die Person, die postoperativ die Schmerzen erhebt (Fr. Hirschelmann) nicht wissen, welche Behandlung die Patientin erhalten hat (**Doppelblind-Studie**)!!!

Wie ist der Ablauf der Studie im OP?

- Kennzeichnung auf dem OP-Plan, welche Patientin Studienpatientin ist
- Bekanntgabe der Behandlungsgruppe erst, wenn die Patientin in Narkose ist
→ Fr. Hirschelmann händigt vor der OP einen Umschlag aus, in dem die Gruppe notiert ist. Dieser Umschlag kann geöffnet werden, sobald sich die Patientin in Narkose befindet.
- ggf. Aufbau der laparoskopischen Gasbefeuchtung (!Gerät braucht ca. 10-15 min zum Vorheizen!)
- Erhebung folgender Parameter (wichtig zur Vergleichbarkeit der Gruppen!):
→ Zeit in der das Pneumoperitoneum besteht (in 1. und 2. Laparoskopie)
→ insufflierte Gasmenge (in 1. und 2. Laparoskopie)

Mehraufwand:

- Organisation des Aufbaus der laparoskopischen Gasbefeuchtung!
- Erhebung von 4 Parametern während der Operation

8.5 Informationsbogen für das Stationspersonal

Siehe folgende Seite.

2. Laparoskopische Gasbefeuchtung bei Patientinnen mit LAVH

Fragestellung: Führt der Einsatz der laparoskopischen Gasbefeuchtung bei kurzen laparoskopischen Eingriffen zu einer Reduktion der postoperativen Schmerzen?

Hintergrund: Laparoskopische Gasbefeuchtung entspricht dem physiologischen Milieu im Bauchraum → ↓Schädigung des Peritoneums → ↓postoperative Schmerzen

Untersuchungsziele (u.a.):

- postoperative Schmerzen nach 2, 4, 6, 24 und 48 h
- Schmerzmittelbedarf (Morphin)

Patientinnen: 88 Patientinnen mit benignen Erkrankungen des Uterus aufgeteilt in 2 Gruppen:
→ Gruppe 1: Operation ohne die laparoskopische Gasbefeuchtung
→ Gruppe 2: Operation mit der laparoskopischen Gasbefeuchtung

Nicht alle Patientinnen, die eine LAVH bekommen, werden automatisch an der Studie teilnehmen. Neben der Bereitschaft zur Teilnahme müssen verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sein.

Damit die Wahrnehmung der Schmerzen nicht unbewusst beeinflusst wird, wissen die Patientinnen nicht in welcher Behandlungsgruppe sie sind.

Zusätzlich darf bei dieser Studie auch die Person, welche postoperativ die Schmerzen erhebt (Frau Hirschelmann), nicht wissen welche Behandlung die Patientin erhalten hat (**Doppelblind-Studie**)!!!

Was ist für die Station wichtig zu wissen?

- Aufklärung der Patientinnen erfolgt durch die Prüfvärzte → Patientinnen bekommen eine Patienteninformation und Einverständniserklärung für die Studie, welche sie von Fr. Hirschelmann bzw. den Prüfvärzten ausgehändigt bekommen und die von den Prüfvärzten wieder einsammelt werden
- Kennzeichnung auf dem OP-Plan und in der Akte, dass die Patientin Studienpatientin ist
- In der Akte der Patientin befinden sich zusätzliche studienbezogene Dokumentationsbögen (abgeheftet bei den OP-Dokumenten)
- Patientinnen müssen sich an die feste Einnahme der Schmerzmedikamente halten!! (1.-3. postoperativer Tag 4 x 40 Tropfen Novalgin (4 x 1g Novalgin) zu festen Zeitpunkten: 6:00 Uhr, 12:00 Uhr, 18:00 Uhr und 24:00 Uhr, bei Novalgin-Allergie: 4 x 1g Paracetamol p.o. zu festen Zeitpunkten)
- **Wichtig:** - während des Studienzeitraums erhalten die Patientinnen keine Bedarfsmedikation! (**kein** Diclofenac, **kein** Diazepam, **kein** Paracetamol, **kein** Novalgin als Bedarfsmedikation)
- Erhebung der Schmerzen erfolgt mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) 2, 4, 6 h postoperativ sowie vor und nach dem ersten Aufstehen am 1. und 2. Morgen nach der OP
- PCA-Pumpen dürfen frühestens am 2. postoperativen Tag nachmittags entfernt werden! (PCA-Pumpen werden entsprechend mit Klebezettel und Datum bis wann sie dran bleiben müssen gekennzeichnet)
- Sondersituation Wochenende:
→ bitte ggf. kontrollieren, ob die Patientin die Schmerzerhebung auch durchgeführt hat (es werden am Wochenende farbige Blätter für die Schmerzerhebung am Nachttisch liegen, damit es von den Patientinnen nicht übersehen wird und es erfolgt ein Vermerk in der Akte)
→ PCA-Pumpen der Patientinnen müssen von Fr. Hirschelmann Montag früh ausgelesen werden (Kennzeichnung der Pumpen mit Klebezettel als „Studienpumpen“)

8.6 Bedienungsanleitung laparoskopische Gasbefeuchtung

Siehe folgende Seite.

BEDIENUNGSANLEITUNG LAPAROSKOPISCHE GASBEFEUCHTUNG

Was alles benötigt wird:

KIT

+

KABEL (steril)

+

AQUA

+

ÜBERLAUFKANÜLE



Befeuchterkammer
Gasschlauch
Insufflationsschlauch (steril)
Trichter
Adapter (brauchen wir nicht)



1. Befeuchterkammer mit Aqua befüllen und in das Gerät einsetzen



→ Kappen abziehen



→ Trichter in eine der Öffnungen stecken

→ bis zum schwarzen Strich mit Aqua befüllen (180 ml)



→ graue Verriegelung runterdrücken

2. Durchsichtigen Gasschlauch anschließen (unsteril)



3. Kabel an das Gerät anschließen



→ runden Anschluss steril auspacken und mit der Verpackung anschließen (Rest des Kabels muss steril bleiben)

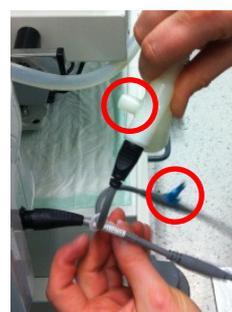


4. Gerät einschalten (muss Vorheizen!)



hier einschalten; Striche müssen auf dem Display erscheinen! (zeigt das Vorheizen an) Gerät heizt dann auf 35-37 °C hoch (Dauer ca. 15 min!!!); an der Kammerwand bilden sich feine Tröpfchen

5. Kabel an den Insufflationsschlauch anschließen

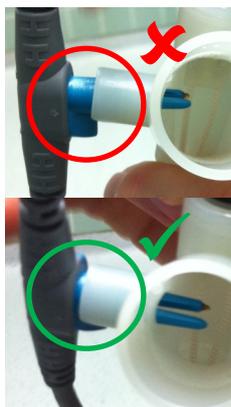


→ Anschluss für den Temperaturfühler (muss steril bleiben!)
→ blauer Temperaturfühler (muss steril bleiben!)

6. Temperaturfühler einstecken



→ geht sehr schwer!



7. Insufflationsschlauch an die Wasserkammer anschließen



→ so sieht es am Ende von oben aus

Fehleranzeige



8.7 Intraoperativer Bogen

Siehe folgende Seite.

STUDIENPATIENTIN !!!

Name der Patientin: _____

Geburtsdatum: _____

BITTE FOLGENDE PARAMETER ERHEBEN:

1. Laparoskopischer Abschnitt

Dauer (bitte die Uhrzeiten eintragen):

von („Insufflator an“) bis („Insufflator aus“)

Gasmenge (l):

2. Laparoskopischer Abschnitt (Kontrolllaparoskopie)

Dauer (bitte die Uhrzeiten eintragen):

von („Insufflator an“) bis („Insufflator aus“)

Gasmenge (l):

Den Zettel bitte in die Akte legen.

Gaserwärmer nach dem Gebrauch wieder ausschalten (bleibt sonst an).

Danke!

8.8 Schmerzskala

Exemplarisch für die Schmerzerhebung ist die Schmerzskala 2 Stunden postoperativ abgebildet.

Siehe folgende Seite.

POSTOPERATIVE SCHMERZERHEBUNG (nach 2, 4 und 6 Stunden)

Randomisierungsnummer:

2 h postoperativ:

1. Schmerzen allgemein – in Ruhe



„Kein Schmerz“



„Stärkster Schmerz“

2. Schmerzen allgemein – in Bewegung (im Bett nach links und rechts drehen)



„Kein Schmerz“



„Stärkster Schmerz“

3. Schmerzen in der Schulter Spitze



„Kein Schmerz“



„Stärkster Schmerz“

4. Schmerzen beim Husten (nach zweimaligem kräftigen Husten):



„Kein Schmerz“



„Stärkster Schmerz“

8.9 CONSORT-Checkliste

Siehe folgende Seite.



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract	1a	Identification as a randomised trial in the title	1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	1 Titelblatt 62
Introduction	2a	Scientific background and explanation of rationale	1
	2b	Specific objectives or hypotheses	2 3,15
Methods	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	2
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	2
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	2
	4b	Settings and locations where the data were collected	2
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	2
	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	2 5-10
Sample size	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	3
	7a	How sample size was determined	3 11-14
Randomisation:	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	1
	8a	Method used to generate the random allocation sequence	3
Sequence generation	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	3
	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	3 14
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	3,4
	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	3,4 5,14,15 4 15

	assessing outcomes) and how		
11b	If relevant, description of the similarity of interventions	/	/
12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	3	15-17
12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	/	/
Results			
13a	Participant flow (a diagram is strongly recommended)	4	18,19
13b	Recruitment	4	19
14a	Baseline data	2	18
14b	Numbers analysed	/	/
15	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	5	20
16	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	4	18
17a	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	6	21,22
17b	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	/	/
18	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	/	/
19	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	5	24
20	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	9,10	53-56
21	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	9	60-61
22	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	7-9	25-53
23	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	2	17
24	Registration number and name of trial registry	/	/
25	Where the full trial protocol can be accessed, if available	10	/
	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	/	/

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

8.10 Prüfbogen (CRF - case report form)

Siehe folgende Seite.

Prüfbogen (Case Report Form)

Titel: Prospektive, randomisierte, kontrollierte, doppelverblindete Studie zur Untersuchung des postoperativen Schmerzverlaufes nach LAVH – Vergleich der Anwendung von erhitztem, befeuchtetem CO₂-Insufflationsgas mit Standard-CO₂-Insufflationsgas zur Aufrechterhaltung des Pneumoperitoneums

Pseudonymisierungscode

Geburtsdatum

Alter Jahre

Größe m

Gewicht kg

Grund für die LAVH
(Diagnose)

Vorerkrankungen/
Begleiterkrankungen

Voroperationen

Begleitmedikation

Zigaretten pro Tag

Anzahl der Kinder

Anzahl der Schwangerschaften

Anzahl vaginaler Entbindungen

Anzahl Sectio

Uterusgewicht g

Operateur

Operation

Gasbefeuchtung ja nein

Körpertemperatur OP-Anfang °C

Körpertemperatur OP-Ende °C

Körpertemperatur Aufnahme im Aufwachraum °C

Körpertemperatur bei Verlassen des Aufwachraumes °C

Operationszeit min

Dauer des Aufenthalts im AWR min

IMC oder AWR? AWR IMC

Dauer des stationären Aufenthalts (d)

Pneumoperitoneumzeit (1. Laparoskopie) min

Pneumoperitoneumzeit (2. Laparoskopie) min

Raumtemperatur Operationssaal °C

Insufflierte Gasmenge (1. LS) l

Insufflierte Gasmenge (2. LS) l

Postoperatives Shivering ja nein

PONV ja nein

Postoperative Schmerzen: | 2 h | 4 h | 6 h | | 24 h | | 48 h |

Ruhe (mm auf VAS)

Bewegung (mm auf VAS)

Schulter (mm auf VAS)

Husten (mm auf VAS)

Schmerzmittelverbrauch:

Fentanyl intraoperativ mg

Morphinverbrauch intraoperativ mg

Morphinverbrauch im AWR mg

Anschluss der PCA-Pumpe (Uhrzeit) h bis 24:00 Uhr

OP Tag mg Morphin Bolus abgelehnt x

1. postoperativer Tag mg Morphin Bolus abgelehnt x

2. postoperativer Tag mg Morphin Bolus abgelehnt x

9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Dr. med. Rudy Leon De Wilde bedanken, da er mir die Möglichkeit gegeben hat, die Promotion unter seiner Leitung durchzuführen. Er hat die Arbeit stets mit konstruktiven Ratschlägen vorangebracht und mich durch seine ziel- und lösungsorientierten Vorstellungen immer wieder motiviert.

Den Oberärztinnen Frau Dr. Böhne, Frau Dr. Krannich, Frau Ziegler und den Oberärzten Herrn Dr. Ritter und Herrn Dr. Reinhold danke ich für die stets offene und freundliche Zusammenarbeit in der Rekrutierung der Probandinnen sowie der reibungslosen Durchführung der Studienoperationen.

Frau Dr. Larbig, Herr Batupe und Herr Gwandiku haben sich als Prüfärzte auch bei erhöhtem Arbeitsaufkommen immer die Zeit genommen, die Studienpatientinnen aufzuklären und mir damit sehr geholfen, den Studienablauf optimal zu gestalten.

Die Ärzte und das Pflegepersonal der Anästhesie haben die Durchführung der Studie durch Einhaltung der standardisierten Narkose- und Schmerzmittelprotokolle, der standardisierten Wärmeerhaltung sowie Messung der Körpertemperatur unterstützt. Darüber hinaus war ich im Aufwachraum zu jeder Zeit willkommen und konnte mich in guter Zusammenarbeit um die Studienpatientinnen kümmern.

Dem OP-Personal danke ich sehr für die Offenheit gegenüber der Studie. Durch die Vorbereitung der Gasbefeuchtung und das Ausfüllen der Prüfbögen hatten die Schwestern und Pfleger zusätzliche Arbeit, was jedoch problemlos übernommen wurde. Ohne diese Hilfe wäre die Studie nicht möglich gewesen.

Ein großer Dank gilt den Stationsschwestern, da durch die Studie einige Routineabläufe verändert wurden und sie dies jedoch mit großer Geduld und viel Verständnis angenommen haben.

Die Mitarbeiter der Haustechnik haben sich dem Problem der Temperaturmessung angenommen. Ich konnte jederzeit schnell und unkompliziert die Temperaturdaten bei ihnen auslesen lassen.

Dem Medizintechniker Herrn Schultheis danke ich für die immer wieder geduldige Beantwortung aller Fragen und für die Lösung aller Probleme rund um die PCA-Pumpen sowie anderer Softwarefragen.

Abschließend möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie, allen voran meinem Mann, meinen Söhnen und meinen Eltern bedanken. Sie haben mir viel Freiraum geschaffen, um an der Dissertation arbeiten zu können und mich stets bei allen Problemen unterstützt.