

Diplomarbeit

**COMPUTERGEREGELTE KRYOTHERAPIE IM
POSTOPERATIVEN MANAGEMENT VON PATIENTINNEN MIT
KNIE-ENDOPROTHESEN**

Die Auswirkungen auf Schmerz und Opioidbedarf

eingereicht von

Jakob Ahrer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und

Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Univ. -Ass. Priv. -Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Helmar

Bornemann-Cimenti

und

Ass.-Prof. Dr. med. univ. Gudrun Rumpold-Seitlinger

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 29.08.2016

Jakob Ahrer eh

Zusammenfassung

Die Implantation einer Knie-Totalendoprothese ist, mit einer Anzahl von 17794 Eingriffen in Österreich im Jahr 2014, der dritthäufigste Eingriff in der Orthopädie. Da dieser Eingriff als sehr schmerzhaft gilt, ist auch ein adäquates postoperatives Schmerzmanagement notwendig. Diese Arbeit befasst sich mit dem Einfluss von computergeregelter Kryotherapie auf die Schmerzen und den Opioidverbrauch nach diesem Eingriff.

In der Theorie soll Kryotherapie einerseits direkt, durch reduzierte Nozizeption, reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit, verminderte Weiterleitung an höhere Zentren durch Gate-Keeping und andererseits indirekt, durch reduzierte Entzündungsreaktion, reduzierte Schwellung und Ödemen, sowie einer Durchbrechung des Schmerz – Spasmus – Schmerz Kreislaufes und eine erhöhte Endorphinausschüttung, Schmerzen senken.

In den klinischen Studien nach K-TEP Eingriffen sind jedoch die gemessenen Effekte auf die Schmerzreduktion nicht sehr ausgeprägt. Dies könnte daran liegen, dass ein modernes Schmerzmanagement die PatientInnen postoperativ immer auf einem niedrigen Schmerzniveau hält. Deshalb ist eine Schmerzreduktion durch Kryotherapie möglicherweise indirekt durch eine Reduktion des Schmerzmittelbedarfs zu messen.

In einer monozentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie wurden zwei Kryotherapieregime miteinander verglichen. Die Interventionsgruppe wurde mit einem modernen computergeregelten Kryotherapiegerät (cTreatment[®]) versorgt und die Kontrollgruppe wurde nach dem bisherigen Hausstandard mit Eisbeuteln gekühlt. Der Schmerz wurde über die VAS quantifiziert, und die Opioid-Verbrauchswerte wurden über den Hydromorphon-Verbrauch in einer PCA-Pumpe gemessen.

Die Verbrauchs – Mittelwerte von Hydromorphon waren in der Interventionsgruppe mit einem Mittelwert von $11,4 \pm 4,0$ mg signifikant ($p < 0,05$) niedriger als die in der Kontrollgruppe, mit $14,9 \pm 7,4$ mg. Eine Reduktion der Opioid-induzierten Nebenwirkungen konnte jedoch nicht gezeigt werden. Die Schmerzwerte waren in beiden Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum vergleichbar.

Dies lässt den Schluss zu, dass computergeregelte Kryotherapie postoperative Schmerzen nach einer K-TEP Implantation besser kontrolliert, als das bisherige Regime mit Eisbeuteln. Der Effekt ist jedoch so groß um klinisch relevant zu sein. Um eine klinisch relevante Reduktion von Nebenwirkungen nachzuweisen, sind Studien mit einer größeren PatientInnen Anzahl und eine genaueren Erfassung der Nebenwirkungen notwendig.

Abstract

Total knee arthroplasty (TKA) is, with 17794 interventions in Austria 2014, one of the most common procedures, in orthopedic surgery. This intervention is generally considered as painful and so adequate postoperative pain management is crucial. In this thesis the influence of computer controlled cryotherapy on pain and opiate consumption after TKA is studied.

Cryotherapy is considered to relief pain by several mechanisms. It may relief pain directly by slowing down nerve conduction velocity, reducing nociceptive sensibility and inhibition of neuronal pain transduction by a gate-keeping-mechanism. Indirectly cryotherapy may relief pain by reducing inflammation and edema, by breaking the vicious pain-spasm-pain cycle and by releasing endorphin.

However in clinical trials on TKA, cryotherapy has not shown such a huge effect on postoperative pain relief. Maybe this is due constant low pain levels in every adequate pain management. So one could suggest, that an improvement in pain control through advanced cryotherapy, is not measurable by reduced pain scores, but by reduced opiate consumption. In this monocentric randomized controlled trial, two different forms of cryotherapy were examined. The new computer controlled cooling by the cTreatment® device and the routinely used ice-packs.

The mean hydromorphone usage was reduced significantly ($p < 0,05$) by computer controlled cryotherapy ($11,4 \pm 4,0$ mg), compared to the standard treatment with ice-packs ($14,9 \pm 7,4$ mg). However there was no clinical significant reduction measurable in opiate relates side-effects. The pain levels, signaled by comparable VAS values throughout the whole study-time, were equal in both groups.

So one could conclude that computer controlled cooling leads to a better pain control, signaled by reduced opiate consumption. However the measurable reduction is not high enough to reduce the clinical relevant outcome of reduced side-effects by opiates.

In future further studies with higher patient counts and adequate reporting of side-effects are necessary to determine if the shown effect could be relevant for clinical outcomes.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	II
Abstract.....	III
Glossar und Abkürzungen.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Osteoarthrose, Gonarthrose.....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	2
1.1.2 Pathophysiologie, Ätiologie und Risikofaktoren.....	2
1.1.3 Behandlung.....	5
1.1.3.1 Konservative Therapie.....	5
1.1.3.2 Operative Therapie.....	7
1.1.3.3 Perioperatives Management.....	8
1.2 Kryotherapie.....	9
1.2.1 Anwendungsgebiete.....	9
1.2.2 Anwendungsformen.....	10
1.2.3 Kühlung in Kombination mit Kompression.....	11
1.2.4 Pathophysiologische Hintergründe.....	11
1.2.4.1 Temperatursenkung.....	12
1.2.4.2 Auswirkungen auf die Durchblutung.....	13
1.2.4.3 Auswirkungen auf die Entzündungsreaktion und den Metabolismus.....	14
1.2.4.4 Auswirkungen auf neuronale Zellen.....	17
1.2.4.5 Reduktion von Schwellungen und Ödemen.....	19
1.2.4.6 Senkung von Muskelspasmen.....	20
1.2.4.7 Schmerzreduktion.....	21
1.2.4.8 Limitationen und Nebenwirkungen.....	24
1.3 Vorhandene Literatur.....	25
1.4 Fragestellung der Arbeit.....	27
2 Material und Methoden.....	28
2.1 Therapiegruppen.....	28
2.1.1 cTreatment®.....	29
2.2 PCA-Therapie.....	29
2.3 Datenauswertung.....	30
2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	30
2.3.2 Vorhandene Daten.....	32
2.3.3 Zielvariablen.....	32
2.4 Statistische Auswertung.....	33
3 Ergebnisse – Resultate.....	33
3.1 Verteilung der Studienpopulation.....	34
3.2 Auswirkungen auf die Schmerzen.....	34
3.3 Auswirkungen auf den Opioidverbrauch.....	35
3.4 Auswirkungen auf die Opioid-bedingten Nebenwirkungen.....	36
4 Diskussion.....	37
4.1 Konklusionen.....	41
5 Danksagungen.....	41
6 Literaturverzeichnis.....	42
7 Auflistung der Anhänge.....	51

Glossar und Abkürzungen

i.v.	<i>lat.</i> intra venös, Medikamentenapplikation über die Vene
p.o.	<i>lat.</i> per os, per oral, Medikamentenapplikation über den Mund
o.Ä.	oder Ähnliches
z.B.	zum Beispiel
et al.	<i>lat.</i> et alia, und weitere
etc.	<i>lat.</i> et cetera, und so weiter
ca.	cirka
bzw.	beziehungsweise
vs.	<i>engl.</i> versus, gegen bzw. verglichen mit
N. ***	<i>lat.</i> Nervus (z.B. Tibialis), Abkürzung für einen bestimmten Nerv
M. ***	<i>lat.</i> Muskulus (z.B. Quadrizeps), Abkürzung für einen bestimmten Muskel
Mb. ***	<i>lat.</i> Morbus, Krankheit
°C	Grad Celsius, Temperatureinheit
ml	Milliliter, Volumeneinheit
g	Gramm, Gewichtseinheit
mg	Milligramm, Gewichtseinheit
µg	Mikrogramm, Gewichtseinheit
min	Minute/n, Zeiteinheit
h	Stunde/n, Zeiteinheit
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule, Druckeinheit
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
ZNS	Zentrales Nervensystem
K-TEP	Knie-Totalendoprothese, <i>engl.</i> TKA, total knee arthroplasty
ROM	<i>engl.</i> Range of motion, Bewegungsumfang
JPS	<i>engl.</i> Joint Position Sense, Die Fähigkeit, die Lage des Gelenks ohne visuelle Hilfe einschätzen zu können
NaCl	Natrium-Chlorid
PCA	<i>engl.</i> Patient controlled analgesia, PatientInnen kontrollierte Analgesie
NSAR	Nicht Saure Anti Rheumatika, eine Analgetika Gruppe
PONV	<i>engl.</i> Post operative nausea and vomiting, postoperative Übelkeit und Erbrechen
BMI	<i>engl.</i> Body Mass Index, Index zur Erfassung von Über- und Untergewicht
POD	<i>engl.</i> Post Operative Day, postoperativer Tag
CSTI	<i>engl.</i> Closed soft tissue injury, geschlossenes Weichteiltrauma
PGE ₂	Prostaglandin E ₂ , ein proinflammatorisches Zytokin
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor Alpha, ein proinflammatorisches Zytokin
IL-6	Interleukin 6, ein proinflammatorisches Zytokin
TGF- β 1	<i>engl.</i> Tumor Growth Faktor Beta 1, ein proinflammatorisches Zytokin
COX-2	Cyclooxygenase 2, Enzym zur Synthese von Prostaglandin Vorstufen
TENS	Transkutane elektrische Nerven Stimulation
CI	<i>engl.</i> Confidenz Intervall, Konfidenz Intervall, Statistische Beschreibung

Gesamtstudie Bezug auf die Studie: „Fast Recovery by cTreatment®“

Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1: cPad® für das Kniegelenk.....	28
Abb. 2.2: Flussdiagramm; Ausgeschlossene PatientInnen.....	30
Abb. 2.3: Venn Mengen-Diagramm; Eingeschlossene PatientInnen.....	31
Abb. 3.1: Maximale VAS Werte über die Gesamte Therapiedauer.....	34
Abb. 3.2: Durchschnittlicher Hydromorphon-Verbrauch bis zum 3. postoperativen Tag....	34
Abb. 3.3: Durchschnittlicher Hydromorphon-Verbrauch in Bezug auf Körpergewicht und Therapiedauer.....	35

Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1: Risikofaktoren der Gonarthrose.....	3
Tab. 1.2: Einfluss von Kühlung auf die Sensibilität und Nervenleitgeschwindigkeit verschiedener sensorischer Nervenqualitäten.....	18
Tab. 1.3: Direkte und indirekte Einflüsse von Kryotherapie auf die Schmerzreduktion....	21
Tab. 3.1: Verteilung der Studienpopulation.....	33
Tab. 3.2: Durchschnittliche und maximale VAS Werte.....	33
Tab. 4.1: Studien, in denen der Schmerzmittelbedarf gemessen wird.....	37

1 Einleitung

Die Implantation einer Knie-Totalendoprothese (K-TEP) ist einer der häufigsten Eingriffe in der Orthopädie. Der Eingriff lag in Österreich im Jahr 2014, mit einer Anzahl von 17794, nur knapp hinter der Implantation von Hüftgelenken (17897) an dritter Stelle, der häufigsten orthopädischen Operationen (häufigste: Arthroskopische Knieoperation mit 40589).(1)

Da dieser Eingriff sehr schmerzhaft ist, ist die Schmerztherapie, neben der funktionellen Rehabilitation, einer der wichtigsten Faktoren im postoperativen Management einer K-TEP Operation.(2) Neben funktionellen Parametern und blanden Wundverhältnissen, spielt die Schmerzkontrolle dabei eine wichtige Rolle bei der Entlassung aus dem Krankenhaus und beeinflusst damit auch die Liegedauer, einen der wichtigsten Kostenfaktoren in unserem Gesundheitssystem. In diesem Rahmen spielen nicht nur die pharmakologische Therapie, sondern auch nicht pharmakologische Verfahren, wie die Kryotherapie, eine Rolle als supportive Maßnahme zur Schmerzbekämpfung und Funktionswiederherstellung.

In dieser Arbeit wird das Thema der postoperativen Kryotherapie näher beleuchtet. In der Einführung werden neben einer kurzen Darstellung der allgemeinen Grundlagen der Gonarthrose in Kapitel 1.1 und einer Übersicht der vorhandenen Literatur zu dem Thema in Kapitel 1.3, in Kapitel 1.2 die Grundlagen der Kryotherapie inklusive ihrer pathophysiologischen Hintergründe genauer betrachtet. Dies ist als theoretischer Teil dieser Arbeit zu sehen. Im Hauptteil, ab Kapitel 1.4, wurde eine Subanalyse der Studiendaten aus der „Fast Recovery by cTreatment®“-Studie durchgeführt. Die Studie wurde von 2012-2013 an der Universitätsklinik für Orthopädie und orthopädische Chirurgie, der medizinischen Universität Graz, durchgeführt. Diese Subanalyse bezieht sich auf die Auswertung der in den PCA-Protokollen vorhandenen Daten über: Schmerz, Schmerzmittelverbrauch und Nebenwirkungen der Schmerzmittel. Die Daten der PCA-Protokolle wurden von der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin bereitgestellt.

1.1 Osteoarthrose, Gonarthrose

Osteoarthrose ist eine chronisch-degenerative Knorpelschädigung und kann an unterschiedlichen Gelenken auftreten. Die typischen Symptome sind Morgensteifigkeit, Schmerzen, vor allem bei Bewegung, Krepitationen und eine zunehmende Bewegungseinschränkung.(3,4) Dies führt zu einer Einschränkung der Aktivität und der

Lebensqualität, in weiterer Folge führt es auch zu erheblichen Kosten für das Sozialsystem wegen der hohen Behandlungskosten und der Einschränkung der Arbeitsfähigkeit.(3,5) Die Diagnose wird einerseits klinisch durch die Anamnese und andererseits durch verschiedene radiologische Veränderungen gestellt. Diese können sein: Osteophytenbildung, Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Sklerosierung, Geröllzystenbildung und Gelenkdeformierung.(6) Gemeinsam mit der Coxarthrose und der Arthrose der Hand und Fingern, ist die Gonarthrose eine der häufigsten Formen der Osteoarthrose.(3)

1.1.1 Epidemiologie

Da Osteoarthrose oft an der unteren Extremität, vor allem an Knie und Hüfte, auftritt und in der Häufigkeit mit dem Alter zunimmt, ist Osteoarthrose einer der häufigsten Gründe für Immobilität im Alter (>65).(4,7) Die WHO geht in Schätzungen davon aus, dass 9,6% aller Männer und 18,0% aller Frauen über 60 Jahre an eine symptomatischen Osteoarthrose leiden.(8)

In Österreich lag die Prävalenz, für ärztlich diagnostizierte Osteoarthrose in einer repräsentativen Umfrage mit 15474 ausgewerteten Personen ab 15 Jahren, bei 11,9% (13,1%) für Männer und 18,6% (20,2%) für Frauen (Werte in Klammer: Eigenangaben der Befragten).(5) Die Prävalenz nimmt ab 45 Jahren stark zu. Um ca. 25% pro 5 Jahre bei Männern und um rund 32% bei Frauen.

Für die Gonarthrose gibt es Daten aus Schweden, wo in einer Kohorte von Erwachsenen in einem Alter von 56 bis 84 Jahren eine Prävalenz von 15,4% (25,4%) für eine symptomatische Gonarthrose festgestellt wurde (Werte in Klammer: radiologische Zeichen der Gonarthrose).(9)

Die Zahlen zur Inzidenz der symptomatischen Gonarthrose reichen in verschiedenen Studien von 163,8 bis 250 pro 100000 Personenjahre.(3)

1.1.2 Pathophysiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

In der englischen Literatur wird Osteoarthrose bevorzugt als Osteoarthritis bezeichnet, da die neuere Forschung gezeigt hat, dass Osteoarthrose nicht nur eine chronische Abnutzungserscheinung ist. Osteoarthrose ist vielmehr ein dynamischer Prozess zwischen mikrotraumatischer Schädigung des Knorpels und Reparaturmechanismen, bei denen auch eine subklinische Entzündungsreaktion von Knochen, Knorpel und Synovia, durch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, eine Rolle spielen soll.(6,10) Eine

Entzündung im engeren Sinn stellt jedoch nur eine aktivierte Arthrose dar, die im Krankheitsverlauf immer wieder auftreten kann.(4,6,11)

Man unterscheidet eine primäre (idiopathische) Osteoarthrose von einer sekundären, die einen Auslöser wie z.B. Trauma, rheumatische Arthritis oder Adipositas hat. Die primäre Osteoarthrose entspricht am ehesten dem veralteten Bild eines Verschleißes des Gelenks. Es gibt einige Risikofaktoren für die Osteoarthrose, einige davon sind vorgegeben, andere sind beeinflussbar. Diese werden hier mit besonderer Beachtung der Subgruppe der Gonarthrose näher dargelegt.

nicht modifizierbar	modifizierbar
<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht <ul style="list-style-type: none"> ◦ Menopause • Ethnische Herkunft • Genetische Faktoren 	<ul style="list-style-type: none"> • Mechanische Belastung <ul style="list-style-type: none"> ◦ Überbelastung ◦ Fehlstellungen ◦ Verletzungen ◦ Übergewicht • Metabolismus • Ernährung

Tab. 1.1: Risikofaktoren der Gonarthrose

Nicht modifizierbare Risikofaktoren:

- **Alter:** Das Alter ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für Gonarthrose und findet sogar Eingang in klinische Leitlinien zur Diagnose der Gonarthrose.(3,7)
- **Geschlecht:** Auch das Geschlecht ist ein wichtiger Risikofaktor für die Gonarthrose und für Osteoarthrose im Gesamten. Bei Frauen ist die Prävalenz und Inzidenz sowie auch der durchschnittliche Schweregrad wesentlich höher als bei Männern. (3,7,9)
 - **Menopause:** Bei Frauen scheint auch der hormonelle Status in der Postmenopause eine Rolle zu spielen. So konnten einige (aber nicht alle) Studien zeigen, dass eine Einnahme von Östrogen in der Postmenopause das Risiko für Osteoarthrose senken kann.(3) Deshalb ist dieser Risikofaktor eigentlich auch zu den modifizierbaren zu zählen.
- **Ethnische Herkunft:** Asiaten haben ein höheres Risiko für Osteoarthrose, obwohl in dieser Bevölkerungsgruppe Übergewicht wesentlich seltener vorkommt. Außerdem gibt es Hinweise dafür, dass Personen afrikanischer und karibischer Herkunft ein niedrigeres Risiko für Osteoarthrose haben. Afroamerikanische Frauen in den USA haben ein leicht erhöhtes Risiko für Gonarthrose, im Gegensatz zu Frauen

europäischer Abstammung, was sich aber eher durch ein höheres durchschnittliches Gewicht erklärt.(3)

- Genetische Faktoren: Kinder, deren Eltern eine frühzeitige Gonarthrose haben, haben ein wesentlich höheres Risiko selbst eine Gonarthrose mit frühzeitigem Beginn zu bekommen. Der Erbgang oder spezifische Gene dafür sind aber noch nicht identifiziert. Die Vererbung der Osteoarthrose scheint polygenetisch zu sein. (3,7,9)

Modifizierbare Risikofaktoren:

- Mechanische Belastung: Speziell am Knie kommt es durch die spezielle Biomechanik des Gelenks, wenn das Gelenk durch verschiedene Faktoren falsch be- oder überlastet wird, sehr leicht zu Schäden am Knorpel.
 - Überbelastung bzw. Fehlbelastung durch Arbeit oder Sport: Es wurden verschiedene Arbeitstätigkeiten als Risikofaktor für Osteoarthrose und Gonarthrose identifiziert. Arbeiten, die Knien oder Hocken erfordern, verdoppeln das Risiko für Gonarthrose.(7) Sportarten, die eine Belastung für das Gelenk darstellen, erhöhen ebenfalls das Risiko für Gonarthrose.(7,11) Diese wären Fußball, Handball, Tennis, etc.. Moderater Sport erhöht das Risiko jedoch nicht.(9)
 - Verletzungen: Posttraumatisch, nach Frakturen oder auch nach vorangegangene Bänder- oder Meniskusläsionen, kann es zur Entwicklung einer Gonarthrose kommen.(9,12,13)
 - Fehlstellung: Fehlstellungen der Beinachse, im Sinne eines Genu-Varum oder Genu-Valgum, führen zu einem vermehrten Knorpelschaden. im jeweils mehr belastetem Knie Kompartiment (Valgus → lateral, Varus →medial).(6,7)
 - Übergewicht: Ein erhöhter BMI ist eindeutig mit einem erhöhten Gonarthrose Risiko assoziiert.(14,15) Durch die Biomechanik des Kniegelenks entspricht 1kg mehr Gewicht, in etwa 3kg mehr Belastung am Kniegelenk. Oft kommt dazu zusätzlich noch eine Fehlstellung, sodass die Varus-Gonarthrose bei übergewichtigen Frauen die häufigste Form der Gonarthrose überhaupt ist.(11) In Zwillingsstudien wurde festgestellt, dass pro Kilogramm Körpergewicht das Risiko für eine Gonarthrose um 10% steigt.(15)
- Metabolisch: Erkrankungen aus dem rheumatoiden Formenkreis, wie z.B. rheumatoide Arthritis oder Gicht können durch entzündliche Zerstörung eine

Gonarthrose hervorrufen. (3,6) Speziell der Knochenmetabolismus spielt eine große Rolle als Risikofaktor für Gonarthrose. So haben Personen mit einer erhöhten Knochendichte ein erhöhtes Risiko für Gonarthrose.(3,9)

- Ernährung: Eine vermehrte Zufuhr von Milch scheint eine Reduktion des Osteoarthritis Risikos zu bewirken.(9) Erniedrigte Vitamin D und Vitamin K Spiegel stehen in Verdacht, ein Risikofaktor für Gonarthrose zu sein. Die Ergebnisse dazu sind jedoch nicht eindeutig.(3,7,9)

1.1.3 Behandlung

Der Grundsatz der Behandlung der Gonarthrose ist, durch Prophylaxe und eine konservative Therapie, so lange wie möglich eine gute Gelenkfunktion und eine Schmerzfreiheit zu erhalten.(4,11) Sind jedoch die Funktionseinschränkungen massiv und die konservative Schmerztherapie voll ausgeschöpft, kann eine Operation indiziert sein, um wieder eine Aktivität zu ermöglichen und die Lebensqualität wieder zu steigern.(16)

1.1.3.1 Konservative Therapie

Die konservative Therapie der Gonarthrose umfasst im Wesentlichen drei Säulen. Eine Life-Style Modifikation, die medikamentöse Therapie und physikalische Maßnahmen. Dazu wurden die wichtigsten Aspekte aus drei Artikeln zu dem Thema zusammengefasst. (11,17,18)

Life-Style Modifikation:

- Gewichtsabnahme: Eine Studie hat gezeigt, dass eine Gewichtsreduktion von nur 5kg zu einer Beschwerdelinderung um 50% bei übergewichtigen Frauen mit Gonarthrose führt.(14)
- Vermeidung außergewöhnlicher Belastungen: Belastende Sportarten, bei denen durch hohe Stoßbelastung oder schnelle Richtungswechsel Scherkräfte auf den Knorpel wirken, wie z.B. Fußball, Tennis, etc., sollten vermieden werden. Auch die Arbeitsmedizin kann durch Schulungen und Maßnahmen eine Prophylaxe betreiben.

Medikamentös:

- Paracetamol: Paracetamol ist aufgrund seines günstigen Nebenwirkungsprofils, in vielen Leitlinien die Substanz der ersten Wahl zur medikamentösen Behandlung der Gonarthrose. Es bietet jedoch nur einen Effekt auf die Schmerzreduktion und nicht auf funktionelle Parameter.

- NSAR: NSAR oder selektive COX-2-Hemmer sollten primär bei entzündlichen Schüben verwendet werden, oder für PatientInnen, die Paracetamol nicht vertragen. Als Langzeitmedikation sind sie wegen der kardiovaskulären Nebenwirkungen und der Gefahr von Ulcera im Gastrointestinaltrakt zu vermeiden. Wenn sie verwendet werden, ist auf die individuellen Risiken der PatientInnen einzugehen und z.B. eine Ulcusprophylaxe zu verschreiben. NSAR können auch als lokale Salben eingesetzt werden.
- Opioide: Schwache Opioide, wie Tramadol, spielen eine Rolle in der Behandlung der fortgeschrittenen Gonarthrose bzw. wenn andere Substanzen unverträglich oder kontraindiziert sind. Starke Opioide sollten nur im Endstadium bei nicht gegebener Operationsfähigkeit oder als Überbrückung bis zum OP-Termin gegeben werden.
- Chondroprotektive Substanzen: Die Datenlage zu Chondroitin, Glukosaminen und Diacerin ist nicht recht eindeutig. Die Effekte werden eher als schwach eingestuft und es wird, wenn dann nur, eine geringe Reduktion der klinischen Symptomatik bei beginnender Gonarthrose gezeigt.
- Intraartikuläre Injektionen:
 - Glukokortikoide: Bei aktivierter Gonarthrose, mit Erguss und starken Schmerzen, bietet eine intraartikuläre Injektion von kristalloiden Glukokortikoiden eine gute Wirksamkeit, bezogen auf die Schmerzen. Auch hier konnte keine Funktionsverbesserung nachgewiesen werden.
 - Hyaluronsäure: Der Effekt von intraartikulär injizierter Hyaluronsäure ist in randomisierten Doppelblindstudien belegt. Er tritt zwar erst verzögert ein, weist aber im Vergleich zu intraartikulärem Cortison und einer medikamentösen Therapie geringere systemische Nebenwirkungen auf und soll eine länger anhaltende Verbesserung der Funktion und der Schmerzen bieten. Einzig lokale Nebenwirkungen sind möglicherweise erhöht.

Physikalische Maßnahmen:

- Orthopädiotechnische Versorgung: Hierzu zählen z.B. orthopädische Schuheinlagen oder Orthesen. Diese können bei Fehlstellungen eine Entlastung des belasteten Kompartiments bringen und sorgen für eine bessere Stabilität im Gelenk, um eine weitere Schädigung hintanzuhalten.
- Krankengymnastik: Hier gibt es eine Vielzahl von Interventionsmöglichkeiten in Einzel- und Gruppentherapien. Zusammengefasst ist hier zu sagen, dass durch

verschiedenste Übungen eine Kräftigung der Muskulatur, eine Verbesserung der Koordination und eine Dehnung verkürzter Strukturen (Kapselapparat, Muskeln) erreicht werden soll. Eine konsequente Weiterführung der Übungen zu Hause ist jedoch notwendig, um längerfristig positive Effekte bewirken zu können.

- Ultraschall, TENS, Wärmebäder, etc.: Hier gibt es eine Vielzahl additiver Verfahren, die durch verschiedenste Mechanismen zu einer Beschwerdelinderung führen sollen. Da Kryotherapie ja ein Schwerpunkt dieser Arbeit ist, wird auf diese Modalität kurz eingegangen.
 - Kryotherapie: Vor allem zur Beschwerdelinderung in entzündlichen Schüben findet Kryotherapie auch in der konservativen Therapie der Gonarthrose seine Anwendung. Die Reduktion des Blutflusses, das Herabsetzen der Enzymaktivität und vor allem die analgetische Wirkung werden hier genutzt.

1.1.3.2 Operative Therapie

Ist eine Operation unumgänglich, so ist die Implantation einer K-TEP meist die Therapie der Wahl.(19) Durch die Operation wird langfristig die Funktion wieder verbessert, es kommt zu einer Schmerzreduktion und dadurch kann meist die Lebensqualität wieder gesteigert werden.(16)

Für einige Patientengruppen gibt es auch alternative Operationen. Diese sind jedoch meist prophylaktischer Natur. Für junge PatientInnen kommen prophylaktische Umstellungsosteotomien in Frage, um weitere arthrotische Schäden zu vermeiden. Die Anzahl der durchgeführten Operationen lag in einer Umfrage in deutschen Kliniken bei rund 17% im Vergleich zur Anzahl von K-TEP Implantationen.(19)

Bei speziellen Indikationen, z.B. zur Reparatur von Meniskusschäden oder der Abtragung von Osteophyten, etc., ist auch eine arthroskopische Operation eine sinnvolle Intervention zur Prophylaxe weiterer Schäden.(20) Eine relativ neue Technik stellt dabei die Knorpeltransplantation dar, bei der nach vorhergehender Entnahme autologen Materials Knorpelzellen gezüchtet und zur Defektdeckung replantiert werden.(17,20) Ein generelles arthroskopisches Knorpeldebridement wird hingegen nicht mehr empfohlen.(17,20)

Ein unikondylärer Gelenkersatz durch eine Schlittenendoprothese kommt bei isolierten, einseitigen Schäden in Frage. In der bereits zuvor erwähnten Umfrage lag die Anzahl von implantierten unikondylären Prothesen bei rund 7% im Vergleich zu Total-Endoprothesen. (19)

1.1.3.3 Perioperatives Management

Im postoperativen Management ist es, wie bereits erwähnt, ein großes Ziel die Liegedauer nach der OP zu minimieren. Hierfür wurden sogenannte „Fast Track Surgery“-Konzepte entwickelt. Dabei soll durch verschiedene Modifikationen die Liegedauer verkürzt und die Rehabilitation beschleunigt werden.(2)

- Einsatz regionaler oder opioidsparender Anästhesieverfahren, um die Aufenthaltsdauer im Aufwachraum und die Narkose-Komplikationsraten zu verbessern.
- Reduktion des Gewebetraumas durch spezielle Zugangswege
- Reduktion des Blutverlustes und der Notwendigkeit von Bluttransfusionen, durch spezielle Operationstechniken und additive Maßnahmen
- Beschleunigte Rehabilitation durch frühe Mobilisation
- Reduktion von Schmerzen und Einsparung von Opioid-Analgetika durch multimodale Schmerztherapie

Fischer et al. (21) haben in ihrem Review die Schmerzbehandlung nach K-TEP Implantationen näher beleuchtet und stellen einige Empfehlungen auf:

- Eine Vollnarkose, mit zusätzlich femoralem Nervenblock, ist die Narkoseform der ersten Wahl.
- Ein femoraler Nervenblock sollte postoperativ fortgeführt werden.
- Die frühe postoperative Schmerztherapie für starke Schmerzen sollte aus einem NSAR + Paracetamol + einem Opioid bestehen
- Die spätere postoperative Schmerztherapie für mittelstarke Schmerzen sollte aus einem NSAR + Paracetamol ± einem schwachen Opioid bestehen.
- Kryotherapie und Kompression sollte adjuvant eingesetzt werden.

Vor allem bei der Schmerzbehandlung, aber eventuell auch bei anderen Faktoren, spielt hier also Kryotherapie eine Rolle. So soll Kryotherapie in der Theorie nicht nur zu einer Reduktion der Schmerzen führen, sondern auch durch präoperative Anwendung den Blutverlust reduzieren und zu eine schnellere Verbesserung der Funktionsparameter mit sich bringen. Ob Kryotherapie tatsächlich all diese positiven Effekte bringt, ist umstritten und nur teilweise durch Studien ausreichend belegt. Deshalb wird dieses Thema in den folgenden Kapiteln näher beleuchtet.

1.2 Kryotherapie

Kryotherapie ist definiert als die Anwendung von Kälte auf der Körperoberfläche.(22)

Die Anwendung von Kälte als Therapieform ist schon historisch, bereits aus Hippokrates Zeiten dokumentiert und weit verbreitet.(23,24) Sie soll vor allem Schmerzen lindern und Schwellungen reduzieren, aber auch eine raschere Verbesserung des Bewegungsumfanges und eine beschleunigte Rehabilitation als positive Effekte werden diskutiert.(25–28)

1.2.1 Anwendungsgebiete

Die Anwendungsgebiete der Kryotherapie lassen sich grob in drei Gruppen einteilen:

- Kryochirurgie: Hier wird die Kälteanwendung dazu verwendet gezielt Gewebe zu zerstören.
- Ganzkörper-Kryotherapie: Hier wird der ganze Körper in einer Kältekammer oder einem Kältebad gekühlt.
- Lokale Kryotherapie: Hier wird ein begrenzter Teil der Körperoberfläche z.B. über einem Gelenk gekühlt.

Die folgenden Kapitel befassen sich vorwiegend mit lokaler Kryotherapie, wie sie im perioperativen Management der Gonarthrose üblich ist.

Die lokale Kryotherapie ist in vielen Bereichen etabliert. Die folgende Auflistung stellt die Wichtigsten dar:

- Akutbehandlung, sofort nach Verletzungen: z.B. bei Sportverletzungen oder Verbrennungen, aber auch als unterstützende Maßnahme bei Fieber kommt Kryotherapie zu Einsatz. Oft ist die Anwendung von Kühlung ein wesentlicher Bestandteil der Selbstbehandlung von vielen PatientInnen.(23,27–30)
- Perioperativ: Am häufigsten wird lokale Kryotherapie postoperativ zur Reduktion von Schmerzen, Schwellung und Verbesserung der Funktion eingesetzt, aber auch vor und während Operationen wird Kryotherapie als Behandlungsoption, die auch den Blutverlust reduzieren soll, diskutiert.(25,31)
- Rehabilitation: Hier wird Kryotherapie z.B. zur Schaffung von Schmerzfreiheit vor Heilgymnastik, zur Reduktion von Spasmen, aber auch zur Bewegungsanbahnung genutzt.(32,33)
- Chronische Erkrankungen: Bei einer Reihe von chronischen Erkrankungen, vor allem aus dem rheumatischen Formenkreis, wird lokale Kryotherapie zur Schmerz

und Schwellungsreduktion eingesetzt. Hier wird auch Ganzkörper-Kryotherapie zur Reduktion von Entzündungsmediatoren eingesetzt.(34,35)

- Sportmedizin: Hier wird Kryotherapie vor allem bei Verletzungen eingesetzt. Zusätzlich werden hier auch positive Effekte auf die Muskelregeneration nach Überlastungen genutzt.(36)

1.2.2 Anwendungsformen

Das Grundprinzip der Kryotherapie ist, einem Gewebe die Wärme zu entziehen. Dies kann auf verschiedene Weise geschehen, zum Beispiel durch Wärmeaustausch beim Aufbringen von Eis, kalten Flüssigkeiten, Gels oder sonstigem, aber auch durch Verdunstungskälte bei der Anwendung von Sprays.(33)

Beispiele zu den Applikationsformen von Kryotherapie

- Eiswasserbäder
- Kälte-Sprays: Diese werden vor allem im Sport angewendet.
- Chemische Eispacks: Hier wird Kälte durch eine chemische Reaktion erzeugt
- Eismassagen, oder auch Stimulation von muskulären Triggerpunkten mit Eismassage.
- Eisbeutel, Gelbeutel
- Topfenwickel, Essigumschläge
- Durchflusssysteme, meist in Kombination mit Kompression: Hier wird kontinuierlich Eiswasser durch eine Austauschfläche gepumpt.

Im postoperativen Bereich hat sich die Anwendung von Eisbeuteln oder Flüssigkeitsdurchfluss etabliert. Thienpont prägt in seiner Arbeit einen Generationen-Begriff in der postoperativen Kryotherapie, über den sich dessen verschiedene Anwendungsmöglichkeiten in ihrer chronologischen Entwicklung einordnen lassen.(37)

- 1.Generation: Direkte Kühlung mittels Eisbeutel o.Ä..
- 2.Generation: Systeme mit kontinuierlichem Eiswasserdurchfluss.
z.B.: Cryo/Cuff®(Aircast Inc./USA) (38), Polar Care Cub (Breg Inc./USA)(39).
- 3.Generation: Computergeregelte Durchflusssysteme. Nutzen Temperaturmessung an der Kontaktfläche als Zielparameter und können diese regeln. Ermöglichen exakte Kühlprotokolle. z.B.: cTreatment® (Waegener/Belgien)(40), CTM-5000 (Ener-C AG/Schweiz)(41).

1.2.3 Kühlung in Kombination mit Kompression

Als zusätzliche Maßnahme zur Kühlung wird oft auch Kompression verwendet. Diese erfolgt durch Bandagen oder bereits durch das Kühlsystem selbst. (2. und 3. Generation)

Die Verwendung von Kompression soll vor allem zusätzliche Schwellung reduzieren. Dies geschieht durch Verbesserung der Lymphdrainage und Reduktion des venösen Druckes, was wiederum den venösen Rückstrom verbessert. (42–44)

Die meisten Systeme setzen dabei auf statische Kompression, aber es gibt auch ein Gerät (Game Ready[®], Coolsystems Inc./USA)(45), das auf eine dynamische Abfolge von Kompression und Entlastung setzt.

Einige Arbeiten deuten darauf hin, dass Kühlung + Kompression in Kombination effektiver ist als das jeweilige alleine. (26,46–48)

Pan et al. (48) konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Verwendung von Kühlung + Kompression durch eine Konstruktion aus alten Blutdruckmanschetten gefüllt mit Salzeiswasser, zu einer signifikanten Schmerzreduktion (gemessenen 12, 24, 48 und 72 h nach einer K-TEP Implantation) führt, als die Verwendung von Eisbeuteln. Es konnte auch eine signifikante Reduktion der Schwellung nach 48 h gezeigt werden, jedoch waren die Ergebnisse nach 12, 24 und 72 h hier nicht signifikant.

1.2.4 Pathophysiologische Hintergründe

Die Applikation von Kälte erscheint zwar als recht simple Intervention, jedoch sind die hinter der Wirkung liegenden Mechanismen sehr komplex und meist noch nicht genau, wissenschaftlich einwandfrei, bewiesen. Die Hauptmechanismen hinter der Wirkung sind:

- Temperatursenkung
- Auswirkungen auf die Durchblutung
- Auswirkungen auf Entzündungsreaktion und Metabolismus
- Auswirkungen auf die Nervenzellen

Diese sollen in weiterer Folge zu den positiven Effekten der Kryotherapie führen

- Reduktion von Schwellungen (Ödemen)
- Senkung von Muskel Spasmen
- Schmerzreduktion

Zusätzlich wird noch auf die Limitationen und Nebenwirkungen der Kryotherapie eingegangen.

1.2.4.1 Temperatursenkung

Durch Wärmeaustausch kommt es bei der Anwendung von Kühlung zum Entzug von Wärme aus dem Gewebe. Dies geschieht in oberflächlichen Strukturen, wie Haut und Fettgewebe rascher, als in tieferliegenden Strukturen wie im Gelenkspalt oder der Muskulatur.(49–52)

Auch die Applikationsform der Kryotherapie spielt eine Rolle, wie schnell und ob tiefere Temperaturen zu erreichen sind. So zeigen Merrick et al. (49) eine schnellere und tiefere Abkühlung des Gewebes durch Kompression, Zemke et al. (53), dass Eismassagen im Gegensatz zu Eisbeuteln eine schnellere Abkühlung hervorrufen und Rashkovska et al. (52), dass ein computergeregeltes System niedrigere Temperaturen ermöglicht, als die Verwendung von Gelbeuteln. Bei letzterer Studie ist zu beachten, dass hier die Protokolle beider Methoden recht unterschiedlich waren. Die Gelbeutel wurden alle 2 h für 20 min angewendet. Das computergeregelte System war jedoch ständig angelegt und in 2 h, 90 min in Betrieb und 30 min inaktiv.

In tiefer liegendem Muskelgewebe dauert es einerseits länger bis eine Temperaturreduktion eintritt, dafür tritt hier auch noch nach Entfernung der Kühlung eine weitere Temperaturreduktion auf, bevor die Temperatur wieder ansteigt.(33,49)

Einen weiteren Einfluss auf die Temperatursenkung nimmt die verwendete Barriere. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Dicke, sowie das verwendete Material den Grad der Temperatursenkung maßgeblich beeinflussen.(54,55) Eine sterile Abschirmung der Wunde ist im postoperativen Bereich natürlich notwendig und eine gewisse Barriere sollte auch bei intakter Haut vorhanden sein um Kälteschäden zu vermeiden. Jedoch kann eine zu dicke Barriere zu stark isolieren und damit die Kühlwirkung minimieren. Ibrahim et al. (55) diskutieren sogar die verwendete Barriere als möglichen Bias in Studien, die weniger gute Erfolge der Kryotherapie gezeigt haben. Sie weisen darauf hin, dass in diesen Studien zu dicke Barrieren verwendet worden sind, bzw. die Kryotherapie zu spät angewendet worden ist.(56,57)

Eine Einblutung in das Gelenk führt durch zusätzliche Wärmezufuhr zu einer geringeren Temperaturreduktion.(50,51)

Auf welche Hauttemperatur oder gar intraartikuläre Temperatur gesenkt werden soll, um die besten Effekte zu erzielen, ist nicht genau geklärt. Merrick et al. (49) und Chesterton et al. (58) fassen einige andere Studien zusammen und nennen Temperaturen zwischen 13,6°C und 15,6°C als effektiv zur Schmerzsenkung, 12,83°C bis 15°C als optimal zur

Senkung des Blutflusses und 10°C bis 11°C für eine Reduzierung der Enzymaktivität um ca. 50%.

Bedenkt man, dass Kälteschäden und Kälteschmerzen ab Temperaturen unter 10°C auftreten, so ist die optimale Zieltemperatur an der Haut wohl zwischen 10°C und 15°C anzunehmen.(59–61)

Die Gesamtkörpertemperatur bleibt, natürlich abhängig von der Größe des gekühlten Areal, weitestgehend unbeeinflusst.(51,52)

Die Anwendung von Kryotherapie führt zu einer lokalen Abkühlung, die in Abhängigkeit von der verwendeten Methode, der verwendeten Barriere und der Dauer der Applikation, in verschiedene Gewebetiefen reicht. Über die optimale Temperatur herrscht jedoch bei der aktuellen Datenlage Ungewissheit.

1.2.4.2 Auswirkungen auf die Durchblutung

Kälte führt akut zu einer Vasokonstriktion und somit zu einer Reduktion des Blutflusses. (62) Jedoch kann es an verschiedenen Körperstellen nach einiger Zeit zu einer kälte-induzierten Vasodilatation kommen. Dadurch kann eine abwechselnde Folge von Vasokonstriktion und Vasodilatation entstehen. Dieses Phänomen nennt man Hunter Reaktion und es wurde erstmals 1930 von Lewis beschrieben.(63) Dieser Effekt scheint dem Schutz vor Erfrierungen zu dienen, was auch erklärt, warum er vor allem an gefährdeten Körperstellen wie Finger, Nase, Zehen etc. auftritt. Das Auftreten ist von einigen Faktoren abhängig, wie z.B.:(64)

- vermindert bei erniedrigter Körperkerntemperatur
- erhöht bei vermehrter Kälteexposition (z.B.: beruflich, klimatisch)
- erniedrigt unter mentaler Belastung
- erhöht, je kälter das Kühlmedium

Knight (65,49,33) postuliert, dass es sich bei Kälte induzierter Vasodilatation nur um eine relative Dilatation zu den zuvor konstringierten Gefäßen handelt und nur eine Annäherung an einen normalen Blutfluss erfolgt. Eine Hyperämie erfolgt nur an den gefährdeten Körperstellen unter extremen Bedingungen. Für die postoperative und posttraumatische Anwendung, die hauptsächlich an den Gelenken und großen Muskelgruppen geschieht, spielt sie keine Rolle. Tatsächlich zeigen alle durchsuchten Studien dazu einen reduzierten Blutfluss, auch bei längerer Kälteanwendung.(44,62,66–70) Der reduzierte Blutfluss konnte in verschiedenen Gewebetiefen festgestellt werden. Knobloch et al. (44) und

Khoshnevis et al. (62) untersuchten dabei an unverletzten ProbandInnen mittels Laser Doppler die Mikrozirkulation der Haut und konnten einen reduzierten Blutfluss über die gesamte Dauer der Kühlung und auch darüber hinaus nachweisen. Knobloch konnte dabei auch zeigen, dass in Kombination mit Kompression der postkapilläre venöse Fülldruck sinkt.

Watanabe et al. (70) weisen an unverletzten ProbandInnen einen reduzierten Blutfluss nach 15 min Kühlung, in der A. Politea mittels Ultraschall nach, der auch noch 15 min nach beenden der Kühlung besteht.

Ho et al. (68) zeigen in ihrer Studie an unverletzten ProbandInnen mittels Technetium-99m Knochen Szintigrafie, dass der Knochenmetabolismus und der dortige Blutfluss um $19.3\% \pm 2.0$ durch Kühlung reduziert sind. Außerdem zeigen sie, dass sich der arterielle Blutfluss nach 20 min Kühlung um $38.4\% \pm 4.97$ und der Blutfluss in den Weichteilen um $25.8\% \pm 2.04$ reduzieren. In einer Folgestudie können sie zeigen, dass die Stärke dieses Effektes mit der Zeit zunimmt, von -11% Blutfluss in den Weichteilen nach 5 min zu -29,5% nach 25 min.(69)

Diese Studien weisen also alle in ihrer Gesamtheit auf eine durch alle Gewebeschichten reichende Verminderung des Blutflusses bei Kälteanwendung hin, die auch einige Zeit über die Dauer der Kühlung hinaus zu bestehen scheint.

1.2.4.3 Auswirkungen auf die Entzündungsreaktion und den Metabolismus

Entzündung per se ist ein wichtiger Prozess für die Reparatur nach Gewebeschädigungen. Die Kardinalsymptome einer Entzündung sind Rötung, Schmerz, Schwellung, Überwärmung und Funktionseinschränkung. Die Auswirkungen von Kryotherapie auf die Entzündungsreaktion sind aber ambivalent zu sehen. Kryotherapie in sinnvollen Maßen reduziert die Entzündungsreaktion und den Metabolismus.(71–76)

Es ist aber nicht als förderlich zu betrachten, dass damit auch die damit einhergehenden Reparatursprozesse reduziert bzw. verlangsamt werden.(33,71,77)

Eine Theorie für den positiven Einfluss von Kühlung auf die Entzündungsreaktion ist die Verhinderung eines sekundären Schadens durch Suppression der Entzündungsreaktion und des Metabolismus. Die von Knight (33,78–80) eingeführte „Secondary Injury Theorie“ beruht auf zwei Säulen:

- „Secondary Enzymatic Injury“: Durch die von einem Trauma zerstörten Zellstrukturen gelangen intrazelluläre Enzyme, wie z.B. die lysosomalen Enzyme

ins Interstitium und verursachen dort weiteren Schaden, an eigentlich beim Trauma intakt gebliebenen Strukturen. Was zu einer Schädigung und in weiterer Folge Nekrose dieser Zellen führt.(78,80) Hier soll Kryotherapie die Enzymaktivität herabsetzen.(58,78)

- „Secondary Hypoxic Injury“: Durch das Trauma am Gefäßsystem werden einerseits manche Gefäße durch die Hämostase verschlossen und die distalen Abschnitte unterversorgt, andererseits wird in anderen Gefäßen durch die entstehende Entzündungsreaktion der Blutfluss reduziert und die Endotheliale Permeabilität erhöht.(75,78,80–82) Die somit entstehende Ischämie im Grenzbereich des verletzten Areals führt durch Hypoxie zu einer weiteren Ausdehnung der Verletzung. Hier soll die Kryotherapie durch eine Erhöhung der Ischämietoleranz, und einer Verbesserung der Mikroperfusion zu einer Verringerung des sekundären Schadens führen.(72–75)

Es gibt einige Studien an Tiermodellen, an denen gezeigt wurde, dass Kryotherapie nach einem geschlossenen Weichteiltrauma (CSTI) die Endothel Permeabilität wieder erhöht und die Leukozytenmigration ins Interstitium verringert.(72–76) Als Beispiel ist hier die Studie von Schaser et al. 2007 zu nennen.(73) In dieser Studie konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass in einem CSTI Modell an Ratten durch Kühlung (6h in 8°C kalter NaCl Lösung) die Anzahl der neutrophilen Granulozyten und Makrophagen im Muskelgewebe, sowie die Anzahl der am Endothel haftenden Leukozyten, im Vergleich zu einer ungekühlten Kontrollgruppe reduziert waren. Daraus ergab sich ein geringerer Gewebeschaden.

Dem entgegen zu setzen sind Studien, die ebenfalls an einem Tiermodell zeigen konnten, dass die Entzündungsreaktion verlangsamt abläuft.(71,77) Hurme et al. (71) zeigen, dass die Entzündungsreaktion nach CSTI an Ratten durch Kühlung mit Eis (5 min, danach 5x5 min alle 12 min) einfach nur zeitlich langsamer abläuft. Sie beschreiben, dass durch den langsameren Ablauf der Entzündungsreaktion keine negativen Auswirkungen auf die Regeneration bestanden. Takagi et al. (77) konnten ebenfalls an einem CTSI-Modell an Ratten zeigen, dass durch Kühlung (20 min Eisbeutel, 5min nach dem Trauma) zwar die Zahl der nekrotischen Zellen kleiner war, jedoch war die Entzündungsreaktion verlangsamt und somit die Regeneration beeinträchtigt. Es wurde nach 14 bzw. 28 Tagen eine erhöhte Kollagen-Deposition in der Therapiegruppe festgestellt, was mit einer erhöhten Fibrose im regenerierten Muskel einhergeht. Außerdem konnte gezeigt werden, dass in der Gruppe,

die 20 min lang gekühlt wurde der Entzündungsmediator TGF- β 1 erst später nachweisbar war, dafür aber um 2 Tage länger exprimiert wurde als in der Kontrollgruppe, was zu einer weniger guten Ausdifferenzierung der regenerierten Muskelfasern geführt haben soll.

Zwei weitere Studien zeigen die reduzierte Ausschüttung vom Entzündungsmediator Prostaglandin E₂ (PGE₂) durch Kryotherapie.(76,83)

Zhang et al. (76) zeigen, dass in einem Maus Modell, die PGE₂ Ausschüttung in der Patellar- und Achilles-Sehe nach einer Belastung durch 30 min Laufrad, oder einem Trauma mittels Nadelstich, durch Kühlung (30 bzw. 60 min in 8°C Gel) signifikant reduziert wird. Weiters wurde bei der Laufrad Belastung die COX-2 Expressierung erhoben und auch diese ist durch Kühlung reduziert.

Stålman et al. (83) zeigen in einer Studie am Menschen in der nach einer Kniearthroskopie mehrere Mikrodialyse Proben entnommen wurden, dass die PGE₂ Ausschüttung in der Synovia bei Kühlung + Kompression abhängig von der Temperatur ist. Weiters wurde bei Kryotherapie durch temperaturabhängig niedrigere Laktatwerte ein reduzierter Metabolismus und ein reduzierter Energiebedarf im Gegensatz zur Kontrollgruppe festgestellt.

In einigen Studien, vorwiegend aus der Transplantationsmedizin und der Ischämieforschung an Herz und ZNS, konnte gezeigt werden, dass der Energiebedarf durch Kühlung sinkt und dass die Ischämietoleranz durch Kühlung drastisch verbessert wird.(84–88) Als Vergleich der Anwendung von Kryotherapie bei traumatischen Verletzungen oder postoperativ ist am ehesten eine Studie an amputierten Extremitäten herbeizuziehen, da hier Knochen und Muskelgewebe untersucht wird, und auch eine Traumatisierung beseht. In einer solchen Studie konnten Sapega et al. (86) zeigen, dass bei einer Gewebetemperatur von 10 – 15°C der Energiebedarf in amputierten Hinterbeinen von Katzen, sowie auch bei menschlichem Muskelgewebe nach einer Amputation am geringsten ist. Somit ist auch die Ischämietoleranz am größten. Weiters konnte gezeigt werden, dass eine weitere Kühlung auf Gewebstemperaturen von 5°C keinen weiteren Benefit brachten und dass bei einer extremen Temperaturreduktion auf 1°C Gewebstemperatur eine vermehrte Schädigung auftritt.

Zusammengefasst ist also zu sagen, dass Kryotherapie eine Entzündungsreaktion bremst, da weniger Entzündungsmediatoren ausgeschüttet werden und weniger Leukozyten ins Gewebe wandern. Außerdem wird der Energiebedarf gesenkt und so kann möglicherweise ein zusätzlicher Gewebeschaden reduziert werden. Jedoch wird durch diese „Bremsung“

der Entzündungsreaktion die Regeneration auch gebremst und somit die Heilungszeit vielleicht sogar verlängert.

1.2.4.4 Auswirkungen auf neuronale Zellen

Kühlung setzt auch den Metabolismus in Nervenzellen herunter und führt damit zu einer Beeinflussung in verschiedenen neuronalen Strukturen.

Thermozeptoren reagieren auf Kälte logischerweise mit Exzitation. Die Arbeitsgruppe um Reid et al. (89–91) kann in mehreren Studien am Spinalganlion von Ratten kältesensitive (7%) und kälteinsensitive Neuronen identifizieren. Die kältesensitiven Neuronen reagieren auf Kühlung und die meisten auch auf Stimulation mit Menthol, mit einer erhöhten Exzitationsrate. In diesen Studien werden dabei auch genau die temperaturabhängigen Ionenkanäle identifiziert und ihre Ströme und Auswirkungen gemessen.

Die Erregbarkeit der Propriozeptoren wird durch Kühlung herabgesetzt, was zu einer Verminderung der Tiefensensibilität führt.(70,92) Dies wird durch den Joint Position Sense (JPS) gemessen. Costello und Donnelly stellen 2010 in ihrem Review (92) zum JPS fest, dass nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, dass Kühlung den JPS beeinflusst, jedoch gibt es einige Studien, die darauf hindeuten. Später kann die Arbeitsgruppe von Watanabe et al. (70) in einer Studien an gesunden ProbandInnen zeigen, dass nach 15 min Kühlung (erreichte Hauttemperatur $26,1^{\circ}\text{C} \pm 0,9$) der JPS reduziert wird und somit der durchschnittliche Winkelfehler 15 min danach signifikant ansteigt.

An den Muskelspindeln nimmt durch Kühlung die Erregbarkeit und somit auch die Auslösbarkeit der Muskelspindelreflexe ab.(93,94) Fischer und Schäfer können in ihrer Studie (94) an Muskelspindeln von Katzen zeigen, dass die Erregbarkeit (Entladungshäufigkeit) von vorgespannten Muskelspindeln gemessen zwischen $25\text{-}35^{\circ}\text{C}$ mit steigender Temperatur zunimmt. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass die Erregbarkeit der Muskelspindeln mit zunehmender Kühlung abnimmt.

Die Mechano-Nozizeptoren weisen durch Kühlung eine reduzierte Sensibilität auf.(95) Kunesch et al. (95) stellten dabei in ihrer Studie an gesunden ProbandInnen fest, dass bei Kühlung auf eine Temperatur von 10°C auf der Haut, die mechanische Sensibilität der C-Fasern und der A-Fasern herabgesetzt wird. Der Effekt war bei den langsameren, unmyelinisierten C-Fasern ausgeprägter und länger anhaltend als in den myelinisierten A-Fasern.

Die Nervenleitgeschwindigkeit nimmt bei Kühlung ab.(96–99) Algafly et al. (98) zeigen in einer Studien am Menschen, dass die Nervenleitgeschwindigkeit am N. Tibialis (somatomotorische und somatosensible Fasern) durch Kühlung temperaturabhängig reduziert werden kann. Durchschnittlich um ca. 33% bei 10°C und ca. 17% bei 15°C, absolut entspricht das -0,4m/s pro 1°C Temperaturreduktion. Herrera e al. (99) zeigen dann weiter, dass dieser Effekt in sensiblen Nervenfasern (N. Suralis, rein sensibel) stärker ist als in motorischen (N. Tibialis, gemischt). In einer älteren Studie an Katzenerven konnten Douglas et al. (96) zeigen, dass myelinisierte A-Fasern stärker inhibiert werden als unmyelinisierte C-Fasern.

Kühlung reduziert also die Nervenleitgeschwindigkeit (in myelinisierten A- mehr als in unmyelinisierten C-Fasern), reduziert die Erregbarkeit an den Muskelspindeln, reduziert die Sensibilität der Propriozeptoren und setzt die Sensibilität von Mechano-Nozizeptoren herunter (in C- mehr als in A-Fasern). Als Übersicht dazu, siehe Tabelle 1.2.

Fasertyp	Sensorische Qualität	Einfluss von Kühlung auf	
		Sensibilität = Feuerrate	Nervenleitgeschwindigkeit
A-α (Ia)	Muskelspindel	↓	↓↓
A-α (Ib)	Propriozeptoren	↓	↓↓
A-β (II)	Berührung, Druck, Vibration (niederschwellig Mechanisch)	↓	↓↓
A-δ (III)	Mechanischer Schmerz (hochschwellig Mechanisch)	↓	↓↓
A-δ (III)	Kälte (niederschwellig)	↑	↓↓
C (IV)	Kälteschmerz (hochschwellig)	↑	↓
C (IV)	Mechanischer Schmerz (hochschwellig Mechanisch)	↓↓	↓

Tab. 1.2: Einfluss von Kühlung auf die Sensibilität und Nervenleitgeschwindigkeit verschiedener sensorischer Nervenqualitäten

Dies ist jedoch nur als vereinfachte Übersicht zu sehen, da es eine Überschneidung der sensorischen Fähigkeiten gibt. Es gibt z.B. Nervenfasern die sowohl auf mechanische als auch auf thermische Reize reagieren.

1.2.4.5 Reduktion von Schwellungen und Ödemen

Obwohl es in der Gesellschaft eine weit verbreitete Meinung ist, dass Kühlung Schwellungen reduziert, fehlen eindeutige wissenschaftlichen Belege dazu. Es wird zwar von den meisten Autoren angeführt, dass Kryotherapie Schwellungen reduzieren soll, es

existieren jedoch nur theoretische Modelle wie das funktionieren könnte. Experimentelle Studien oder klinische Studien, die einen positiven Effekt aufweisen, gibt es nur wenige. (100–103) Es gibt sogar tierexperimentelle Studien, die auf eine vermehrte Schwellung durch Kryotherapie hinweisen.(104,105) Dort wird ein vermehrter Zellschaden durch Kryotherapie induzierte Ischämie vermutet.

Schwellung entsteht durch zwei Mechanismen.(33,78) Einerseits kommt es durch Gefäß-Verletzungen zu Einblutungen, die Hämatome verursachen. Andererseits entsteht durch die dem Trauma folgende Entzündungsreaktion, die mit mikrovaskulären Veränderungen einhergeht, ein interstitielles Ödem.

In der Theorie reduziert Kühlung, wie im Kapitel Fehler: Referenz nicht gefunden gezeigt, die Durchblutung wodurch ein kleineres Hämatom entstehen soll. Eine Studie an Ratten erwähnt, dass das Hämatom nach einem Trauma durch Kühlung reduziert ist.(71) In einigen klinischen Studien nach K-TEP Implantation zeigt sich signifikant weniger gesammeltes Blut in den Drainagen, sowie teilweise eine geringere Reduktion der Hämoglobin-Werte.(25,106,107)

Der Hämatomreduktion durch verminderten Blutfluss ist jedoch entgegenzusetzen, dass durch Kälte auch die Blutgerinnung verlangsamt wird und somit möglicherweise der erzielte Effekt durch längeres Einbluten wieder abgeschwächt wird.(108–111)

In Kapitel 1.2.4.3 wurde bereits erwähnt, dass Kryotherapie den sekundären Schaden nach einem Trauma reduzieren soll. Unter anderem durch die Wiederherstellung einer normalen Endothel-Permeabilität und weniger Leukozytenmigration ins Interstitium, soll hier durch Kühlung die Entstehung von Ödemen verhindert werden.(72,74,75,103)

Deal et al. (103) können in einer Studien mittels Intravitaler Mikroskopie an Ratten nachweisen, dass Ödembildung durch erhöhte Gefäßpermeabilität nach einem Trauma durch Kühlung signifikant reduziert gegenüber der ungekühlten Kontrollgruppe ist. Die Arbeitsgruppe um Schaser (72,73) kann in zwei Studien an Ratten nachweisen, dass die angestiegenen intramuskulären Drücke nach einem Trauma signifikant durch Kryotherapie(2006(72): 20 min 8°C Immersion in NaCl Lösung, 2007(73): 6h 8°C Immersion in NaCl Lösung) gesenkt werden können. Eine signifikante Verminderung von Ödemen kann jedoch in diesen Studien nicht nachgewiesen werden.

Vor allem durch die Kombination von Kühlung + Kompression soll der Lymphfluss verbessert werden und durch den Abtransport osmotisch wirksamer Substanzen die Ödembildung reduziert werden.(42,112) So können Meeusen et al. (42) in einer Studie an

gesunden ProbandInnen zeigen, dass sowohl durch Kühlung mit 1°C kaltem Wasser alleine als auch durch die Kombination mit 25mmHg Kompression der Lymphfluss signifikant verbessert werden kann. Da aber die Kombination von 25mmHg Kompression mit 32°C warmen Wasser zu einem ähnlich gutem Lymphabfluss führt, scheint hier die Kompression der wichtigere Mechanismus zu sein.

In der Theorie reduziert Kühlung das Entstehen einer Schwellung durch Reduktion von Hämatomen und Verminderung von Ödemen sowie einer Verbesserung des Lymphabflusses. In der Praxis ist jedoch nicht klar, ob Kryotherapie Schwellung reduziert. Es gibt Studien, die darauf hindeuten, jedoch auch Studien, die einen gegenteiligen Effekt zeigen. Auch klinisch lassen sich keine signifikanten Ergebnisse zeigen.

1.2.4.6 Senkung von Muskelspasmen

Durch die bereits in Kapitel 1.2.4.4 beschriebene Herabsetzung der Aktivität der Muskelspindeln durch Kühlung, wird eine Abnahme der Spastizität von Muskeln erreicht. (32,33,113,114)

Kowal (113) fasst in seinem Review einige Studien zusammen, die in ihrer Gesamtheit eine Reduktion der Spastizität zeigen. Dabei führt er auch an, dass einige Studien dadurch einen erhöhten aktiven Bewegungsumfang sowie einen reduzierten Widerstand gegen passive Bewegungen nachweisen können.

Fialka und Ernst (32) führen in ihrem Review an, dass Muskelkühlung zu einer Reduktion von Spastizität führt. Jedoch erwähnen sie auch, dass es bei oberflächlicher Kühlung (<10 min) zu einer Erhöhung des Muskeltonus kommt und dass so Kryotherapie auch zu einer Bewegungsanbahnung eingesetzt werden kann.

Der Körper reagiert über eine Reizung der Nozizeptoren auf einen (drohenden) Gewebeschaden (Trauma, Entzündung) zum Schutz vor weiterem Schaden mit einer Bewegungseinschränkung. Diese kommt durch spinale Reflexe, die eine Erhöhung des Muskeltonus bewirken, zustande. Bei Anhalten von diesem kann jedoch wieder Schmerz entstehen, was wiederum zu einer Steigerung der Spasmen führt. Kryotherapie soll einerseits durch direkte Reduktion von Muskelspasmen und andererseits durch Hinaufsetzen der Sensibilität der Nozizeptoren diesen, sich selbst erhaltenden Kreislauf, durchbrechen.(33,97)

Kryotherapie führt bei Abkühlung der intramuskulären Temperatur durch eine Senkung der Aktivität an den Muskelspindeln, zur Senkung von Muskelspasmen. Dadurch kann der

Schmerz-Spasmus-Schmerz Zyklus durchbrochen werden und es kommt zu einer erhöhten aktiven und passiven Beweglichkeit.

1.2.4.7 Schmerzreduktion

Dass Kryotherapie zu einer Schmerzreduktion, im Sinne einer Senkung der Schmerzschwelle und der Schmerztoleranz führt, die auch teilweise über die Dauer der Kühlung hinaus wirkt, ist in Studien recht eindeutig bewiesen.(25,26,95,98,115) Saeki (115) zeigt in ihrer Studie an gesunden Probandinnen, dass ein stechender Schmerz, ausgelöst durch Elektrostimulation an den Unterarmen, durch Kühlung (22°C Hauttemperatur) vermindert und durch Erwärmung (35°C Hauttemperatur) verstärkt wahrgenommen wird. Zusätzlich wurde die Reaktion des autonomen Nervensystems mittels des Hautwiderstandes gemessen. Auch diese war bei Kühlung vermindert und bei Erwärmung gesteigert. Die beiden Effekte waren jedoch nur bei der Erwärmung signifikant gegenüber der Kontrolle, möglicherweise weil mit 22°C eine recht hohe Temperatur für die Kühlung gewählt wurde. Auf jeden Fall konnte eine eindeutige Temperaturabhängigkeit der Schmerzwahrnehmung gezeigt werden. Ein weiterer Schwachpunkt dieser Studie könnte die Verwendung der VAS zur Schmerzmessung bei gleichbleibendem Stimulus sein, da eine Veränderung des Schmerzes nur sehr schwer objektivierbar ist. Eine sinnvollere Methode dafür wäre die Schmerzschwelle zu ermitteln und den dafür notwendigen Stimulus zu messen, um objektivere Ergebnisse zu erhalten. Durch so eine Methode konnten Algaflly et al. (98) zeigen, dass sowohl die Schmerzschwelle als auch die Schmerztoleranz, von einem als Gewicht messbaren mechanischem Stimulus, durch Kühlung (10°C/15°C Hauttemperatur) gesenkt werden können. Diese Ergebnisse waren sowohl im Vergleich zur Kontrolle als auch im Vergleich zwischen den beiden unterschiedlichen Temperaturen signifikant.

Die Mechanismen, die zur Schmerzreduktion führen sind jedoch nicht so eindeutig geklärt wie die klinischen Effekte. Erstere können in direkte und indirekte unterteilt werden.

Direkt	Indirekt
<ul style="list-style-type: none"> • Reduzierte Sensibilität der Nozizeptoren • Reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit • Inhibition auf spinaler Ebene 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Entzündungsreaktion • Reduktion von Schwellungen und Gewebsdruck • Reduktion von Muskelspasmen • Endorphinausschüttung

Tab. 1.3: Direkte und indirekte Einflüsse von Kryotherapie auf die Schmerzreduktion

Direkte Effekte:

Als direkte Effekte werden hier Mechanismen besprochen, die direkt an oder durch sensible Nervenzellen entstehen.

In Kapitel 1.2.4.4 wurde bereits die reduzierte Aktivität der Mechano-Nozizeptoren und der reduzierten Nervenleitgeschwindigkeit besprochen. Die reduzierte Sensibilität der Mechanozeptoren führt zu einer reduzierten Anzahl schmerzhafter Stimuli, die die Schmerzverarbeitung des ZNS erreichen. Durch die reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit können in der selben Zeit weniger schmerzhaft Impulse an das ZNS „gesendet“ werden. Jedoch sind diese Effekte alleine nicht groß genug um damit die anlagetische Wirkung von Kryotherapie erklären zu können.(32,61,116) Deshalb werden noch einige weitere Mechanismen die Schmerzen reduzieren sollen diskutiert.

Eine erhöhte Erregung inhibitorischer Neuronen auf spinaler Ebene durch Thermozeptoren soll zu einer Inhibition der Schmerzweiterleitung in höhere Zentren der Schmerzmatrix führen.(32,98,115,116) Dabei handelt es sich um einen Mechanismus aus der sogenannten Gate-Control-Theorie.(117) So konnten Bini et al. (116) in einer Studie an gesunden ProbandInnen zeigen, dass Schmerz, verursacht mittels einer elektrischen Stimulation, direkt an sensiblen Faszikeln des N. Medianus durch Vibration oder Kühlung (kurzzeitig 20°C Hauttemperatur mittels Verreisungsspray) reduziert werden kann. Vibration und Kühlung wurde jeweils an den Arealen angewandt, in die sich der induzierte Schmerz projiziert hat. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Schmerzreduktion nicht nur durch eine verringerte Sensibilisierung der Nozizeptoren zustande kommt, sondern auch durch eine Inhibition auf spinaler Ebene, ausgelöst durch afferente Stimuli. Dieser Schluss kann gezogen werden, da der Schmerz in dieser Studie ja erst im Verlauf des Nervens durch elektrische Stimulation erzeugt wurde und nicht durch Reizung der Nozizeptoren.

Yarnitsky et al. (61) können das in einer späteren Studie untermauern, indem sie zeigen, dass sich die Schwelle und die Qualität von Kälte induziertem Schmerz durch eine selektive Blockade von A δ -Fasern ändert. Durch die Blockade der A δ -Fasern wurde das Gefühl der Kälte durch einen nicht schmerzhaften Kälte-Stimulus erst bei niedrigeren Temperaturen als solches Wahrgenommen. Es änderte sich außerdem die Qualität des Schmerzes, der durch einen schmerzhaften Kälte-Stimulus hervorgerufen wurde, von einer als „kalt“ und „schmerzhaft“, in eine als „brennend“ oder „heiß“ beschriebene Komponente. Weiters war die Schmerzschwelle auf den schmerzhaften Kälte-Stimulus erniedrigt. Das heißt, es wurden bereits höhere Temperaturen als schmerzhaft

wahrgenommen. Aus diesen beiden Studien lässt sich der Schluss ziehen, dass die über A δ -Fasern vermittelten Reize durch Kälte, die auch für die Gefühlssensation der Kälte verantwortlich zu sein scheinen, die über C-Faser vermittelten schmerzhaften Reize, in einem gewissen Maße inhibieren.

Indirekte Effekte:

Auch weitere Effekte, die nicht direkt oder über Umwege an den sensiblen Nervenzellen wirken, werden diskutiert.

Die Unterbrechung des Circulus vitiosus, Schmerz-Spasmus-Schmerz, die bereits in Kapitel 1.2.4.6 besprochen, soll dabei eine Rolle spielen.

Durch die in Kapitel 1.2.4.3 beschriebene Reduktion der Entzündungsreaktion durch Kryotherapie kommt es möglicherweise zu einem geringeren sekundären Gewebeschaden. Da dieser Gewebeschaden über eine Reizung von chemischen Nozizeptoren zu einem Schmerzstimulus führt, soll Kryotherapie auch so Schmerzen senken.(33,79,80)

Ein weiterer Mechanismus von Schmerzauslösung durch Entzündung ist die vermehrte Ausschüttung von Entzündungsmediatoren. Auch diese soll vermutlich durch Kryotherapie gebremst sein.(76,83) Die proinflammatorischen Zytokine, allen voran PGE₂, so wie TNF- α , IL-6, etc. führen zu einer Sensibilisierung der Nozizeptoren und somit zu einer Schmerzsteigerung.(118,119) Sommer und Kress (118) fassen in ihrem Review zusammen, dass proinflammatorische Zytokine eine erhöhte Sensibilisierung von Nozizeptoren auslösen und damit zu Hyperalgesie und Allodynie führen können. Kawabata (119) widmet sich speziell der Wirkung von PGE₂ und zeigt dessen molekulare Ansatzpunkte in der Nozizeption auf.

Die in Kapitel 1.2.4.5 beschriebene Reduktion von Schwellungen und Ödemen soll durch einen reduzierten Gewebedruck zu einer geringeren Reizung der Mechanozeptoren führen. (72,73,101)

Auch eine Senkung der Schmerzschwelle durch Endorphinausschüttung bei Kälte wird diskutiert.(120,115,98) Vaswani et al.(120) konnten in einer Studie an Ratten zeigen, dass durch einen 5 min Schwimm-Stress in 1°C kaltem Wasser die β -Endorphin Pegel im Plasma um 337% steigen.

Die Schmerzreduktion, welche mit Kryotherapie einhergeht, ist wohl am ehesten als Summeneffekt, in den auch einige der in den Kapiteln zuvor dargestellten Mechanismen Einfluss nehmen, zu sehen. So soll die Reduktion einerseits direkt an den Sinneszellen entstehen durch: reduzierte Nozizeption, reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit und eine

verminderte Weiterleitung an höhere Zentren durch Gate-Keeping. Andererseits soll die Schmerzreduktion indirekt durch: reduzierte Entzündungsreaktion, reduzierte Schwellungen und Ödeme, sowie eine Durchbrechung des Schmerz – Spasmus – Schmerz Kreislaufes und eine erhöhte Endorphinausschüttung zustande kommen.

1.2.4.8 Limitationen und Nebenwirkungen

Kryotherapie ist zwar eine sehr sichere und nebenwirkungsarme Intervention, dennoch sind einige Nebenwirkungen, vor allem bei bestimmten Krankheitsbildern, zu beachten. In den Kapiteln davor wurde immer von einer Schmerzreduktion durch Kühlung gesprochen. Aber Kälte kann selbst auch als schmerzhaft empfunden werden. Einerseits vollkommen normal, bei zu niedrigen Gewebetemperaturen als physiologischer Warnprozess, um vor Erfrierungen zu schützen, andererseits gibt es auch Personen die auf Kälte überempfindlich mit Schmerzen reagieren. Kälteschmerz tritt bei normalen Personen üblicherweise ab einer Schwelle von ca. 13,5°C auf.(61) Es kann aber durch wiederholte Anwendung eine gewisse Reduktion der Schmerzschwelle erreicht werden, bzw. können PatientInnen diesen Schmerz durch mentale Vorbereitung sehr gut bewältigen.(33) Im Gastrointestinaltrakt führt Kälte zu einer erhöhten Eingeweideperistaltik und einer erhöhten Magensaftsekretion.(32) Bei lokaler Kühlung spielt das aber kaum eine Rolle, da die gesamte Körpertemperatur, wie in Kapitel 1.2.4.1 bereits beschrieben, weitestgehend unbeeinflusst bleibt.

Bei Erkrankungen, bei denen eine verminderte Durchblutung ein Problem darstellt, wie z.B. bei der PAVK, oder dem Mb. Raynaud (hier ist Kälte sogar ein wichtiger Trigger), sollte Kryotherapie nicht oder nur mit Vorsicht angewendet werden.

Es gibt eine Reihe pathologischer Reaktionen auf Kälte. Wie z.B.: Kälteurtikaria, Kälteerythem, Kälteantikörper, paroxysmale Kältehäoglobinurie. Bei diesen ist eine Kryotherapie natürlich kontraindiziert.

Kälte direkt über einem oberflächlich liegenden Hautnerv kann zu einer peripheren Lähmung dieses Nerven führen. Diese ist meist wieder reversibel und kann z.B. durch Überpolsterung an kritischen Stellen sehr leicht vermieden werden.(121)

Temperaturen unter -20°C zerstören Gewebe sofort, weshalb diese Temperaturen in der Kryochirurgie eingesetzt werden.(33) Kälteschäden bei länger andauernder Kühlung treten bei Temperaturen unter 10°C auf.(59,60) Die in der Literatur gefundenen, publizierten Fälle von Frostschäden durch Kryotherapie, traten alle bei sehr langer, über das

empfohlene Maß hinausreichender, Therapiedauer auf.(60,122) Durch eine regelmäßige Kontrolle, von den der Kälte ausgesetzten Stellen, können vermutlich größere Schäden verhindert werden. Denn die in der Literatur nachvollziehbaren Kälteschäden waren alle bei PatientInnen, die bereits in die häusliche Pflege entlassen waren. Bei Durchflusssystemen der 2. Generation scheint das Risiko für Erfrierungen am höchsten zu sein, da sie zwar durch den kontinuierlichen Durchfluss einen sehr viel besseren Abtransport der Wärme als bei der 1.Generation erreichen, aber durch die fehlende Rückkopplung die Temperatur zu niedrig und zu lang appliziert werden kann.

1.3 Vorhandene Literatur

Zur Anwendung von Kryotherapie im Schmerz-Management nach Knie-Endoprothesen gibt es einiges an Literatur. Da es bereits 2 größerer Reviews gibt, werden diese hier kurz besprochen und dann wird die Literatur, die danach erschienen ist, beleuchtet.

Markert (26) konzentriert sich 2011 in ihrem Review auf die Anwendung von Kühlung und Kompression (Geräte der 2.Generation). Es konnte in 6 von 11 überprüften Studien gezeigt werden, dass Kühlung + Kompression in der Interventionsgruppe zu weniger hohen Schmerzwerten führt, als in der Kontrollgruppe. Eine 7. Studie konnte einen verringerten Analgetika-Bedarf feststellen. Jedoch waren die Kontrollgruppen sehr unterschiedlich. So wurde in machen Studien mit Eisbeuteln verglichen, in anderen mit epiduraler Anästhesie und in wieder anderen mit Kompression alleine etc.. Betrachtet man dabei die Studien, die Kühlung + Kompression mit Kontrollgruppen ohne Intervention verglichen haben, so zeigt sich in 3 von 4 Studien eine Schmerzreduktion durch Kühlung. In Studien, die zwischen Kühlung + Kompression und Kühlung ohne Kompression verglichen haben, konnte in 2 von 3 Studien eine Überlegenheit von Kühlung + Kompression bezüglich der Schmerzkontrolle gezeigt werden. In diesem Review zeigen sich also zwei Tendenzen. Einerseits, dass Kühlung + Kompression zu einer Schmerzreduktion zu führen scheint. Andererseits, dass Kühlung + Kompression eventuell Kühlung ohne Kompression überlegen ist.

Die Arbeitsgruppe von Adie et al. (25) hat 2012 einen umfassenden Review mit verschiedenen Metaanalysen erstellt. In diesem Review wurden verschiedene Interventionsgruppen (z.B.: nur Kühlung, Kühlung + Kompression, etc.) mit verschiedenen Kontrollgruppen (z.B.: nur Kompression, nur Kühlung, etc.) verglichen. In einer, in diesem Review durchgeführten, Metaanalyse aus 4 Studien (322 PatientInnen)

wurde festgestellt, dass Kryotherapie 48 h postoperativ, die Schmerzen, gemessen mittels VAS, signifikant verringert. Die Ergebnisse für 24 h und 72 h waren jedoch nicht signifikant. Der Opioidverbrauch, der in einigen der überprüften Studien durch Kryotherapie reduziert war, war in verschiedenen Metaanalysen nie signifikant verringert. Die Ergebnisse dieser beiden Reviews zeigen keine so klaren Ergebnisse bezüglich der Schmerzreduktion, wie aus den pathophysiologischen Hintergründen zu erwarten wäre. Dies kommt möglicherweise deshalb zustande, weil es zwar eine Schmerzreduktion über die Dauer der Kühlung hinaus zu geben scheint, wie lange diese Dauer aber ist, ist aber nicht ausreichend untersucht. Es scheint also, je nach Kühlprotokoll, auch ein gewisser Teil des Tages nicht von der schmerzlindernden Wirkung von Kryotherapie abgedeckt zu sein (je nach Protokoll, Anwendungsdauern von 2x15 min bis maximal in Summe 8 h Kryotherapie pro 24 h, in den unterschiedlichen Studien).

Die gefundene Literatur, die zeitlich nach den beiden Reviews entstanden ist, nimmt jedoch durchgehend die Tatsache, dass Kühlung zu positiven Effekten führt, als gegeben hin und konzentriert sich auf den Vergleich von verschiedenen Methoden, vorwiegend auf den Einsatz modernerer Geräte der 3. Generation. (37,106,107,123,124)

Eine Studie vergleicht dabei ein Gerät der 3. Generation mit einer Kontrollgruppe ohne Kühlung. In dieser Studie konnten Kuyucu et al. (106) zeigen, dass sowohl die Schmerzen als auch funktionelle Parameter durch die Intervention verbessert wurden. Dies ist als weiterer Hinweis zu sehen, dass Kryotherapie zur Schmerzbekämpfung wirksam ist. Vier andere gefundene Studien vergleichen jeweils ein Gerät der 3. Generation mit der Anwendung von Eisbeuteln. (37,107,123,124) Von diesen 4 Studien konnte nur eine einen Vorteil von computergeregelter Kryotherapie gegenüber der Anwendung von Eisbeuteln zeigen. In dieser multizentrischen Studie mit 187 eingeschlossenen PatientInnen (103 Intervention /84 Kontrolle) konnten Su et al. (123) zeigen, dass zwar durch Anwendung eines computergeregelten Kühlsystems die Schmerzwerte immer vergleichbar zur Kontrollgruppe sind, jedoch konnte eine signifikante Reduktion des Analgetika-Bedarfs gezeigt werden. Die anderen 3 Studien konnten keinen Einfluss auf die Schmerzen, oder die Opioid-Verbrauchswerte zeigen. (37,107,124) Eine Überlegenheit von computergesteuerten Kühlsystemen bezüglich der Schmerzkontrolle ist also in der aktuellen Literatur nicht ersichtlich.

1.4 Fragestellung der Arbeit

Obwohl sich in den Überlegungen zur pathophysiologischen Grundlage der Kryotherapie viele eindeutige Hinweisen finden, dass Kryotherapie zu einer Schmerzreduktion führt, sind die klinischen Daten dazu recht schwach. Auch eine Überlegenheit von irgendeinem Kühl-Regime ist noch nicht wirklich gut gezeigt worden.

Eine Möglichkeit dafür könnte sein, dass ja ein modernes postoperatives Schmerzmanagement immer den Anspruch stellt, postoperativ auf ein niedriges Schmerzniveau zu kommen.(125) Nimmt man also an, dass Kryotherapie oder ein bestimmtes Therapieregime zu einer Schmerzreduktion führt, sollte sich das bei adäquater Schmerztherapie nicht in geringeren Schmerzwerten zeigen, sondern in einem geringeren Verbrauch von Analgetika. Ein geringerer Verbrauch, vor allem von Opioid-Analgetika, könnte sich, durch ein vermindertes Auftreten typischer Nebenwirkungen dieser Präparate, positiv auswirken. Die wichtigsten, typischen Nebenwirkungen von Opioiden sind: Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit und Obstipation.

Eine andere Möglichkeit ist, dass die optimale Dauer und verwendete Temperatur, also das optimale Therapieregime, für die besten Ergebnisse noch nicht gefunden ist.

Daraus lassen sich folgende Hypothesen für die folgende Untersuchung aufstellen:

- Die Anwendung einer computergeregelten Kryotherapie führt zur gleichen Schmerzkontrolle wie die Anwendung von Kühlbeuteln. (Nullhypothese)
- Die Anwendung einer computergeregelten Kryotherapie führt zu einem geringeren Verbrauch an Opioid-Analgetika als bei der Anwendung von Kühlbeuteln.
- Die Anwendung einer computergeregelten Kryotherapie führt zu weniger Übelkeit (infolge weniger Opioid-Nebenwirkungen).

2 Material und Methoden

Es handelt sich, bei dieser Arbeit, um eine Subanalyse der in der im Anhang angeführten Studienpopulation der Studie: „Fast Recovery by cTreatment®“. Diese ist, um Verwirrung zu vermeiden immer, als „Gesamtstudie“ bezeichnet. Die Auswertung konzentriert sich dabei auf den Verlauf der postoperativen Schmerzen und den Opioidverbrauch der PatientInnen über die PCA Therapie und die sich daraus ergebenden Nebenwirkungen. Dafür wurden die elektronisch in einer Excel-Tabelle erfassten und anonymisierten Daten aus den Protokollen der PCA-Therapie verwendet.

2.1 Therapiegruppen

Aus der Grundstudie waren 2 randomisierte Gruppen vorhanden. Diese erhielten prä-, und postoperativ unterschiedliche Therapien.

Standardgruppe:

Die Standardgruppe erhielt präoperativ eine Placebo Therapie, bei der das cTreatment® Gerät angelegt, aber nicht gekühlt wird.

Postoperativ erhielt die Standardgruppe das Standard Kryo-Protokoll das auf der Orthopädie angewandt wird, in dem 2 Mal täglich für 20 Minuten Kühlbeutel aufgelegt werden. Optional konnte der/die PatientIn auch abends eine Schmerzbehandlung mit Kühlbeutel anfordern.

Interventionsgruppe:

Die Interventionsgruppe erhielt präoperativ 2 h eine cTreatment® Therapie, sowie 6h Therapie postoperativ im Aufwachraum. Abends konnte dann noch optional eine Schmerzbehandlung mit 4h cTreatment®-Therapie erfolgen.

Im weiteren postoperativen Verlauf erhielt die Interventionsgruppe täglich, vormittags und nachmittags, je 2 Stunden Therapie über das cTreatment® Gerät. Optional konnte auch hier der/die PatientIn abends eine Schmerzbehandlung mit bis zu 4h cTreatment® anfordern.

Studiendesign:

Es handelt sich dabei also um eine monozentrische, randomisierte, kontrollierte, Doppelblindstudie. Wobei die Verblindung nur präoperativ erfolgt ist, da die Intervention der Kühlbeutelanzwendung in der Standardgruppe eine Verblindung der PatientInnen nicht zulässt. Danach kann man also nur mehr von einer Observer-verblindeten Studie sprechen. Die Person, welche die Daten aus den PCA-Protokollen erfasst hat, war gegenüber den verwendeten Gruppen verblindet.

2.1.1 cTreatment®

Die Interventionsgruppe wurde wie schon erwähnt mit dem cTreatment® Programm behandelt. Das von der Firma Waegener, Zagerijstraat 27, 2960 Brecht, Belgien, vertriebene System, ist in 3 Komponenten aufgeteilt: cServer®, cPad®, cProtocol®.



Abb. 2.1: cPad® für das Kniegelenk

Quelle: www.c-treatment.com/

- Der cServer® stellt die Haupteinheit des Gerätes dar, welches sich um die computergeregelte Kühlung der zirkulierenden Flüssigkeit kümmert.
- Die physische Verbindung zum/zur PatientIn stellt das cPad® dar. Durch die zirkulierende Kühlflüssigkeit kommt es zu einem Wärmeentzug im Gewebe. Außerdem übt das Pad eine Kompression auf das darunterliegende Gewebe aus, was zusätzlich Schwellung und Schmerz entgegenwirken soll.(26,46–48) Das cPad® gibt es für verschiedene Gelenke und in verschiedenen Größen.
- Das cProtocol® ist dann das für die jeweilige Anwendung angepasste Therapieprotokoll, das die Kühlung über den cServer® durch Feedback der gemessenen Temperatur an der Kontaktfläche regelt.

Es stellt ein System der 3.Generation, computergeregelter Kryotherapiegeräte dar.

2.2 PCA-Therapie

Die Schmerztherapie erfolgte in beiden Gruppen mit einer PCA-Pumpe, die mit Hydromorphon entsprechend des Hausstandards gefüllt war:

1ml Hydal \triangleq 20mg Hydromorphon + 99ml NaCl 0,9% Lösung; \rightarrow 20mg/100ml;

1ml = 0,2mg Hydromorphon, 1 Bolus = 1ml \triangleq 1mg Hydromorphon;

Sperrzeit 10 Minuten, maximal 5Boli/h, 2h Maximum 10 Boli \triangleq 2mg Hydromorphon;

Zusätzlich wurde bei allen PatientInnen standardmäßig als nicht-Opioid-Analgetikum, 4x1g Novalgin als Kurzinfusion verabreicht.

Während der PCA-Therapie werden die PatientInnen engmaschig überwacht und in den PCA-Protokollen werden Schmerzwerte, Sedierungsgrad, Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck und Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen dokumentiert. Die Überwachung erfolgt dabei in den ersten 4 h stündlich, danach 8 h lang 2-stündlich und dann bis zur Entfernung der Pumpe 4-stündlich. Außerdem werden 2 Mal pro Tag, morgens und abends, die Verbrauchte Hydromorphon-Menge, sowie die gegebenen und versuchten Bolusgaben erhoben.

2.3 Datenauswertung

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle PatientInnen, die die Einschlusskriterien der Gesamtstudie erfüllten und welche im Excel-Datensatz der PCA-Protokolle verfügbar waren.

Zusätzliche Ausschlusskriterien waren:

- Dauer der PCA-Therapie <60h
Mindestens bis zum Morgen des 3. postoperativen Tages
- Opioid Dauertherapie bereits vor der Operation
Um eine Verfälschung der Opioid-Verbrauchswerte durch Gewöhnungseffekte zu vermeiden.(126)
- NSAR Therapie
Um eine genaue Vergleichbarkeit der Opioid-Verbrauchswerte zu erreichen, auch bereits in der Gesamtstudie ein Ausschlusskriterium.

Insgesamt lagen in der bereitgestellten Tabelle Daten aus 72 PCA-Protokollen von 93 PatientInnen die in die Gesamtstudie eingeflossen sind, zur Analyse vor.

Es wurden 21 PatientInnen ausgeschlossen, sodass 51 PatientInnen zur Auswertung vorlagen.

- 8 PatientInnen konnte die Interventions- oder Kontrollgruppe nicht zugeordnet werden. Sie wurden vermutlich bereits aus der Grundstudie ausgeschlossen. Für 4 von diesen lagen auch sonstige Ausschlusskriterien vor.
- 11 PatientInnen wurden wegen einer zu geringen Dauer der PCA Therapie ausgeschlossen.
- 3 PatientInnen wurden wegen einer Opioid-Dauertherapie ausgeschlossen.
- 1 Patientin wurde wegen einer NSAR Therapie während der Studiendauer ausgeschlossen.
- 2 Patienten waren 2 Mal in den bereitgestellten Daten vorhanden, für beide lag jedoch bei einem der Eingriffe ein weiteres Ausschlusskriterium vor, sodass je Patient nur ein Eingriff in die Daten eingeflossen ist.

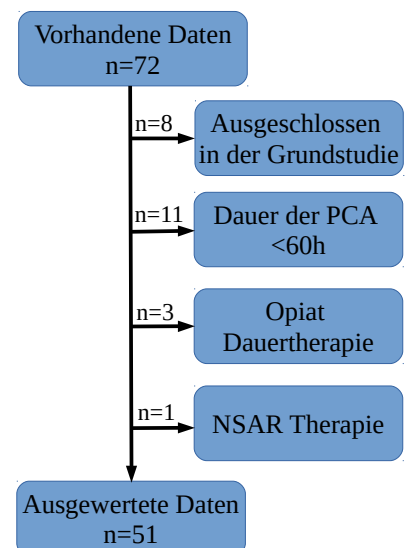


Abb. 2.2: Flussdiagramm;
Ausgeschlossene PatientInnen

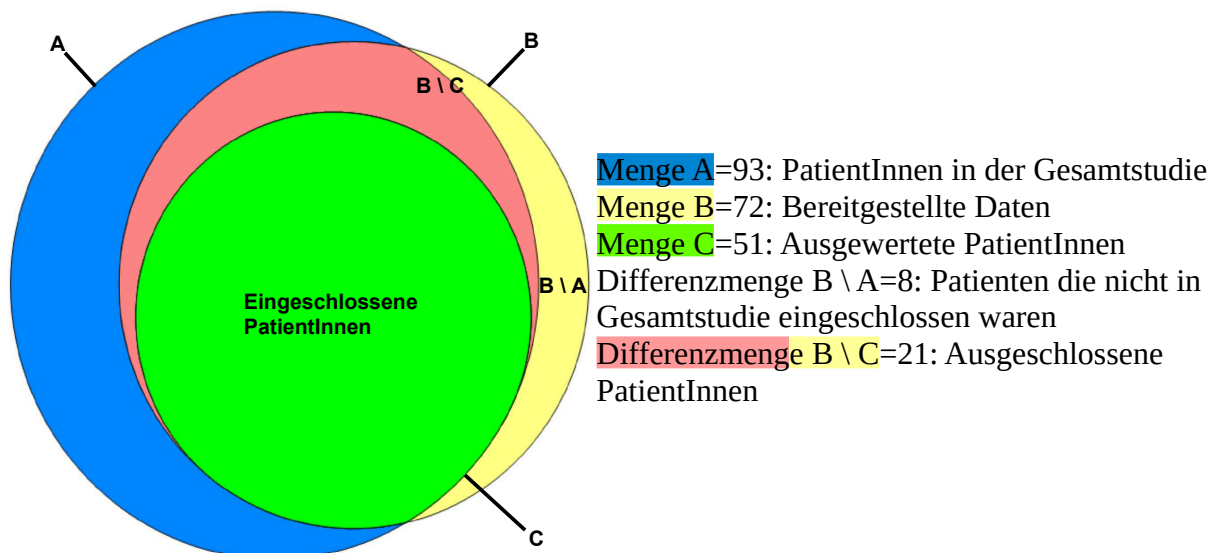


Abb. 2.3: Venn Mengen-Diagramm; Eingeschlossene PatientInnen

Erstellt mit der Software: "Venn Diagram Plotter", bereitgestellt vom PNNL;
<http://omics.pnl.gov>

2.3.2 Vorhandene Daten

In der bereitgestellten Excel Tabelle standen folgende Daten zur Auswertung bereit:

- Personendaten:
 PatientInnen-ID (anonymisiert), Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße, BMI, Gruppenzuordnung
- Opioid Verbrauchswerte (in mg Hydromorphon):
 Am Abend des OP-Tages sowie jeweils am Morgen und Abend der postoperativen Tage (bis max. Abend des 4.POD). Über die gesamte Liegedauer der PCA-Pumpe. Verbrauch in Mikrogramm pro Kilogramm pro Stunde ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)
- Schmerzwerte:
 VAS-Werte in Ruhe und Bewegung 4, 8, 12 h postoperativ, sowie danach alle 12 h über die gesamte Liegedauer der PCA-Pumpe (bis 96 h postoperativ).
 Maximale VAS-Wert in Ruhe und Bewegung über die gesamte Liegedauer der PCA-Pumpe
- Nebenwirkungen:
 Der höchste Wert der Sedierung auf einer Skala von 0-3 (siehe Anhang PCA-Protokoll) über die gesamte Liegedauer der PCA-Pumpe, ausgeschlossen der ersten 4 h postoperativ. (Aufwachraumphase)
 Die Episoden der Übelkeit über die gesamte Liegedauer der PCA-Pumpe.
 Ausgeschlossen davon wurde Übelkeit, die in den ersten 8h postoperativ auftrat,

um eine Überschneidung mit PONV zu vermeiden. Das ist jedoch als Kompromisslösung anzusehen, da PONV per definitionem in den ersten 24-48 h postoperativ auftreten kann.(127) Hier ist natürlich eine große Überschneidung mit der Einstellungsphase der Opioid Therapie, in der wiederum die meisten Nebenwirkungen auftreten.(128)

2.3.3 Zielvariablen

Primäre Zielvariablen:

- Die primäre Zielvariable ist der Verbrauch von Opioid, in diesem Fall Hydromorphon, bis zum Morgen des 3. postoperativen Tages. (Bis dahin haben alle PatientInnen eine PCA-Therapie erhalten.) Um die Hypothese zu bestätigen, dass eine computergesteuerte Kryotherapie zu einer Einsparung von Opioid-Analgetika führen kann.
- Eine weitere primäre Zielvariable sind die durchschnittlichen Schmerzwerte in Ruhe und Bewegung über die gesamte Beobachtungsdauer (PCA-Liegedauer). Um zu beweisen, dass die computergesteuerte Kryotherapie genauso schmerzstillend wie das Standardverfahren mit Kühlbeuteln ist.

Sekundäre Zielvariablen:

- Als sekundäre Variable dient der Opioidverbrauch pro kg pro Stunde über die gesamte Liegedauer der PCA-Pumpe, um die Body Composition der PatientInnen als möglichen Bias auszugrenzen.
- Eine weitere Zielvariable ist das Auftreten von Übelkeit, die als Surrogatmarker für Nebenwirkungen durch Opioide genommen wird.

2.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft.

Entsprechend wurde ein Gruppenvergleich entweder mittels Student-T-Test bzw.

Wilcoxon-Mann-Whitney-Test vorgenommen.

Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung präsentiert.

Die statistischen Berechnungen wurden mit NCSS 10 (NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse – Resultate

Ein Teil der Ergebnisse wurde bereits auf dem Euroanesthesia Kongress 2016 als Poster präsentiert.(129)

3.1 Verteilung der Studienpopulation

	Gesamt n=51	Interventionsgruppe n=26	Standardgruppe n=25	p-Wert
Frauen	26, 52,9%	13, 50,0%	13, 52,0%	0,88643
Männer	25, 47,1%	13, 50,0%	12, 48,0%	
Alter	68,7 ± 8,7Jahre	68,9 ± 8,1Jahre	68,5 ± 9,4Jahre	0,87030
Größe	167,9 ± 9,0cm	167,9 ± 9,9cm	168,0 ± 8,2cm	0,97658
Gewicht	80,6 ± 12,6kg	81,5 ± 14,4kg	79,7 ± 10,6kg	0,61760
BMI	28,6 ± 3,8	28,9 ± 4,2	28,3 ± 3,2	0,24271
Therapiedauer	74,4 ± 6,8h	74,1 ± 6,4h	74,8 ± 7,4h	0,48037

Tab. 3.1: Verteilung der Studienpopulation

Die Verteilung von Geschlecht, Alter, und der Body-Composition, ist in beiden Gruppen homogen. Somit eignen sich die beiden Gruppen für eine statistischen Auswertung.

3.2 Auswirkungen auf die Schmerzen

Durchschnittlicher VAS	Interventionsgruppe n=26	Standardgruppe n=25	p-Wert
In Ruhe	0,8 ± 0,6	0,7 ± 0,1	0,20967
In Bewegung	1,4 ± 0,8	1,2 ± 0,6	0,09332
Maximaler VAS			
In Ruhe	2,8 ± 1,7	3,1 ± 1,6	0,44787
In Bewegung	4,0 ± 1,9	4,16 ± 1,5	0,44447

Tab. 3.2: Durchschnittliche und maximale VAS Werte

Die durchschnittlichen VAS Werte der beiden Gruppen wurden in Tabelle 3.2 dargestellt.

Die Unterschiede sind weder für die durchschnittlichen noch für die Maximalwerte signifikant. Die Maximalwerte sind zusätzlich noch in Abbildung 3.1 als Boxplot dargestellt.

Somit ist die Hypothese, dass computergeregelte Kryotherapie zu einer gleich guten Schmerzkontrolle wie das Standardverfahren mit Eisbeuteln führt, als bewiesen anzusehen.

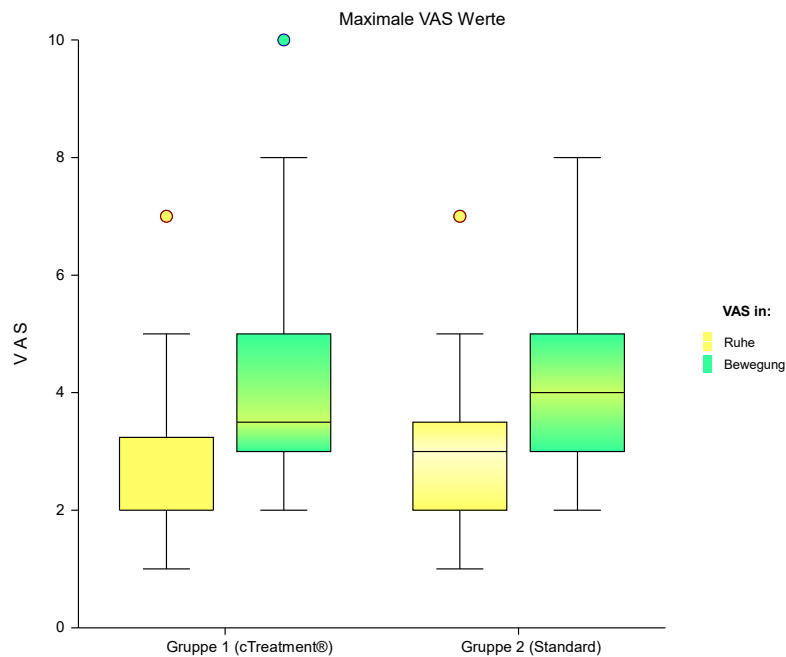


Abb. 3.1: Maximale VAS Werte über die Gesamte Therapiedauer

3.3 Auswirkungen auf den Opioidverbrauch

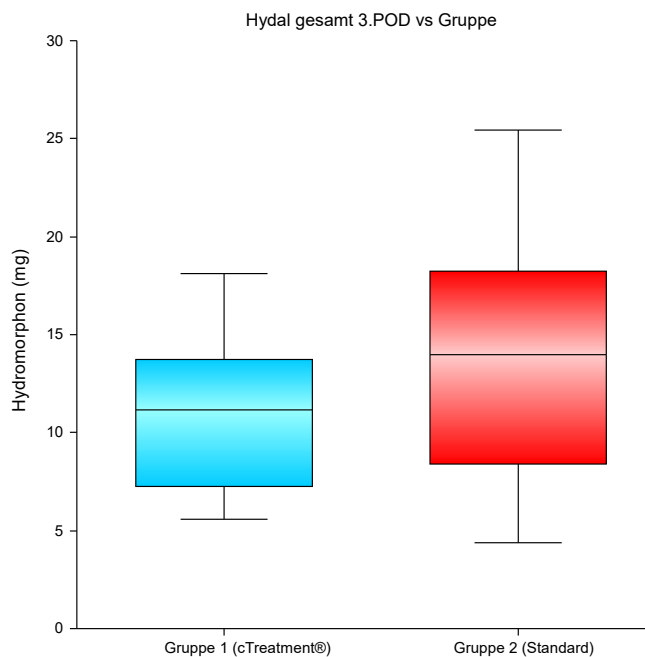


Abb. 3.2: Durchschnittlicher Hydromorphon-Verbrauch bis zum 3. postoperativen Tag

Die Mittelwerte des Hydromorphon-Verbrauchs am Morgen des 3. postoperativen Tages, sind in der Interventionsgruppe, in der computergeregelte Kühlung verwendet wurde, mit $10,7 \pm 3,6$ mg, im Vergleich zur Kontrollgruppe, die das Standardverfahren mit Eisbeuteln erhalten hat, mit $3,8 \pm 6,1$ mg, signifikant ($p=0,048916$) niedriger. Die Ergebnisse sind in

Abbildung 3.2 grafisch als Boxplot dargestellt. Auch die Mittelwerte des Gesamtverbrauchs an Hydromorphon über die gesamte Dauer der PCA-Therapie, sind in der Interventionsgruppe mit $11,4 \pm 4,0$ mg niedriger als in der Kontrollgruppe. Hier lag der Mittelwert bei $14,9 \pm 7,4$ mg Hydromorphon. Die Ergebnisse sind mit einem p-Wert von $p=0,03932$ statistisch signifikant.

Um das Körpergewicht als Bias auszuschließen, wurde auch der Hydromorphon-Verbrauchsmittelwert über die gesamte Dauer der PCA-Therapie auf das Körpergewicht und die Therapiedauer aufgerechnet. Auch hier war der Mittelwert in der Interventionsgruppe mit $1,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ signifikant ($p=0,04278$) niedriger als in der Kontrollgruppe. ($2,5 \pm 1,0$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$). Siehe Abbildung 3.3.

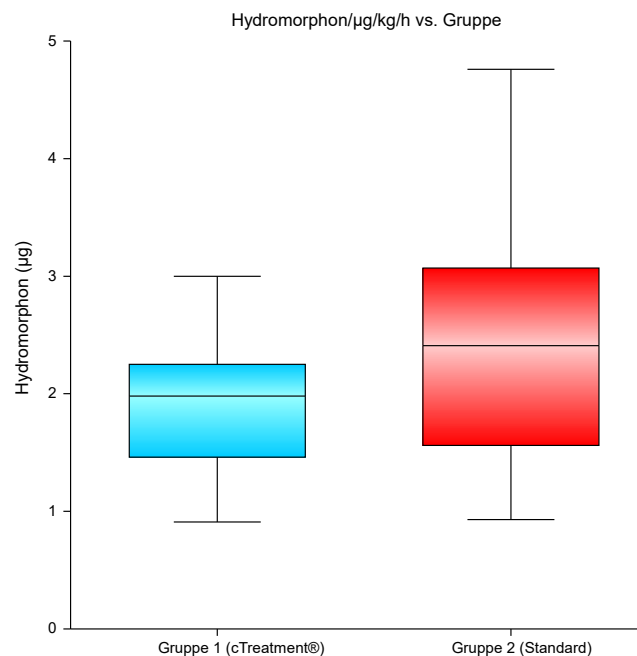


Abb. 3.3: Durchschnittlicher Hydromorphon-Verbrauch in Bezug auf Körpergewicht und Therapiedauer

Somit ist auch die Hypothese, dass computergeregelte Kryotherapie zu einem geringeren Verbrauch an Opioid-Analgetika führt als bewiesen anzusehen.

3.4 Auswirkungen auf die Opioid-bedingten Nebenwirkungen

Um die klinische Relevanz der Ergebnisse zu überprüfen, wurden auch noch die Opioid-bedingten Nebenwirkungen ausgewertet. Dazu wurde die Anzahl der Episoden, in denen Übelkeit oder Erbrechen auftrat, dokumentiert. Diese ist mit $0,3 \pm 0,6$ Episoden über die Therapiedauer bei der Interventionsgruppe mit computergesteuerter Kryotherapie, im

Gegensatz zur Kontrollgruppe mit Kryotherapie durch Eisbeutelanwendung ($0,4 \pm 0,6$ Episoden), nicht signifikant ($p=0,71992$) verringert.

Somit konnte die Hypothese, dass computergeregelte Kryotherapie infolge weniger Opioid-bedingter Nebenwirkungen zu weniger Übelkeit führt, nicht bewiesen werden.

4 Diskussion

In dieser Studie konnte also gezeigt werden, dass die Schmerzkontrolle durch computergeregelte Kryotherapie mit der cTreatment® Behandlung, im Vergleich zur Standardtherapie mit Eisbeuteln, verbessert ist. Dies stellt sich aber nicht durch verringerte Schmerzwerte dar, denn sowohl bei den durchschnittlichen als auch bei den maximalen VAS Werten in Ruhe und Bewegung zeigten sich keine signifikanten ($p>0,09$) Unterschiede. Durch die PCA-Therapie hatten die PatientInnen jederzeit die Möglichkeit bei zu starken Schmerzen über die PCA-Pumpe einen Schmerzmittelbolus anzufordern. Deshalb schlägt sich die verbesserte Schmerzkontrolle in den Verbrauchswerten der PCA-Pumpe nieder. Hier konnte ein Unterschied im Gesamtverbrauch an Schmerzmitteln gezeigt werden. Es wurden durchschnittlich 3,5mg i.v. Hydromorphon über die gesamte PCA-Therapiedauer eingespart. Umgerechnet auf Morphin ergibt das rund 26,9mg i.v. oder 161,5mg p.o. an Einsparung (Umgerechnet mit dem Narcotic Equivalence Converter von MedCalc.com (130)). Verglichen mit der Metaanalyse von Adie et al. (25), in der -213.80 mg (Kryotherapie der 1. und 2. Generation vs. keine Kühlung) und der Studie von Su et al. (123) in der -171mg (Kryotherapie der 3. Generation vs. Kühlung + Kompression), p.o. Morphin-Äquivalent über die gesamte Aufenthaltsdauer gemessen wurden, ist der Effekt ähnlich. Jedoch war in der Metaanalyse, in der 2 Studien enthalten waren, die Variationsbreite so stark (95%CI -604.00 bis 176.3 mg), dass die Ergebnisse ($p=0,29$), im Gegensatz zu denen der eigenen Studie ($p=0,04$) und der von Su ($p<0,05$), nicht signifikant waren. Grundsätzlich gibt es einige Studien, die den Analgetika-Verbrauch messen, jedoch sind diese aufgrund verschiedener Messmethoden schwer zu vergleichen. Auch Walker (131), Levy (31), Webb (132), Morsi (46), Holmström (133) und Kuyucu (106) konnten einen signifikant reduzierten Opioid-Bedarf zu unterschiedlichen Zeitpunkten feststellen. Dem gegenüber stehen die Daten von Healy (56), Ivey (24), Gibbons (134), Smith (57), Kullenberg (47), Thienpont (37) und Bech (124), die keine signifikanten Effekte auf den Schmerzmittelverbrauch feststellen. Mit der eigenen Studie mitgerechnet, deuten also momentan 8 von 15 verfügbaren Studien, die den Opioidverbrauch messen, auf eine

Reduktion dessen hin. Die Studien sind in Tabelle 4.1 als Übersicht dargestellt. Die Belege, dass Kryotherapie zu einer Reduktion des Opioidverbrauchs führt oder eben nicht, halten sich also in der Waage.

		Patientenzahl		
	Studie, Jahr	Gesamt	Kryotherapie	Kontrolle
Kryotherapie überlegen	Walker 1991	30	15	15
	Levy 1993	80	40	40
	Webb 1998	31	15	16
	Morsi 2002	30 (Bilateral)	30	30 (6 Wochen später)
	Holmström 2005	40	23	17
	Su 2012	187	103	84
	Kuyucu 2015	45	24	21
	Eigene Arbeit 2016	51	26	25
	Summe	494	275	248
Kryotherapie nicht überlegen	Healy 1994	76	36	40
	Ivey 1994	88	28 + 30 (10°, 15°C)	30
	Gibbons 2001	60	30	30
	Smith 2002	84	44	40
	Kullenberg 2006	83	43	40
	Thienpont 2014	100	50	50
	Bech 2015	71	37	34
	Summe	562	298	264

Tab. 4.1: Studien, in denen der Schmerzmittelbedarf gemessen wird

Eine wesentliche Stärke der durchgeführten Studie ist, dass durch die Verwendung der PCA-Pumpe, den Verzicht auf periphere Nervenblocks und den Verzicht auf NSAR zur Schmerztherapie, standardisierte Bedingungen geschaffen wurden, die den Schmerzmittelbedarf nach der Operation genauer messbar machen. Hier wurde also der mögliche Bias, dass Schmerzmittel erst durch Nachfrage beim Pflegepersonal gegeben werden, wie er in anderen Studien möglicherweise vorhanden ist, verhindert. Möglicherweise ist das ein Grund, warum diese Studie, im Gegensatz zu anderen, den Effekt auf den Opioidverbrauch und somit indirekt auf die Schmerzsenkung nachweisen kann. So weit das Studienmaterial überblickt werden kann, verwendete nur die Studie von Ivey et al. (24) ebenfalls eine PCA-Therapie. Diese Arbeitsgruppe fand bei 90

ProbandInnen, die in 3 Gruppen mit unterschiedlichen Temperaturen (10°C, 15°C, 21°C) aufgeteilt waren, aber keine Korrelation zwischen verwendeter Temperatur und Opioidverbrauch, sondern nur eine gewichtsabhängige Steigerung des Verbrauchs.

Die durchgeführte Studie ist soweit bekannt, gemeinsam mit der Studie von Bech et al. (124), die einzige, die auch die Nebenwirkungen, die durch Opioide entstehen, erfasst. Beide Studien können jedoch keine signifikanten Auswirkungen von computergeregelter Kühlung auf das Auftreten von Opioid-bedingten Nebenwirkungen zeigen.

Dies könnte daran liegen, dass die Erfassung der Übelkeit alleine als Surrogatparameter recht wenig ist. In dieser Studie musste es aber durch Limitationen im PCA-Protokoll so verwendet werden. Würde man die Nebenwirkungen genauer dokumentieren, z.B. indem man auch Obstipation und (nächtliche) Verwirrung standardisiert misst, könnte man so eventuell Effekte darauf aufzeigen.

Die durchgeführte Studie, hat auch einige weitere Schwächen. So ist leider Aufgrund der verwendeten Kontrollgruppe eine Verblindung der PatientInnen nicht möglich. Hier wäre eine Möglichkeit, als Kontrollgruppe dasselbe System zu verwenden, jedoch keine Kühlung bzw. nur eine leichte Kühlung der Flüssigkeit zu vollziehen. Aber auch diese Form der Kontrolle würde wahrscheinlich von den PatientInnen bemerkt werden.

Aus Gründen der Standardisierung wurde auf NSAR und periphere Blocks verzichtet. Nun ist diese Standardisierung zwar als Stärke der Studie zu sehen, jedoch wurde dafür mit dem Verzicht auf NSAR auf die Therapie der ersten Wahl verzichtet.(21) Ebenso wurde mit dem Verzicht auf periphere Nervenblocks auf eine potente Modalität zur Schmerzreduktion verzichtet.

Eine große Limitation dieser Arbeit ist, dass nur die Schmerzdaten alleine ausgewertet wurden. Ein Blick auf die restlichen klinischen Auswirkungen im Sinne eines Gesamtkonzeptes unterbleibt hier leider.

In einer Metaanalyse von Adie et al. (25) konnte z.B. gezeigt werden, dass Kryotherapie den Blutverlust signifikant verringern kann. Ein Einfluss auf die klinisch relevante Transfusionsrate konnte jedoch nicht gezeigt werden. Außerdem wurde eine schwache Evidenz dafür gefunden, dass Kryotherapie den Bewegungsumfang bei Entlassung um 11,39°(Flexion, 95%-CI: 4,13,° 18,66°) steigern konnte. Auch die Studien von Eren Desteli et al. (107) und Kuyucu et al. (106), die nach dem Review erschienen sind und ein System der 3. Generation verwendet haben, konnten eine Reduktion des Blutverlustes zeigen. Thienpont et al. (37) und Bech et al. (124) konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen,

wobei einzuschränken ist, dass diese beiden Studien Kryotherapie erst postoperativ verwendeten, und nicht wie bei den davor genannten Studien auch bereits präoperativ. Somit ist wohl der Schluss zu ziehen, dass Kryotherapie den Blutverlust wahrscheinlich nur verringern kann, wenn sie bereits präoperativ verwendet wird.

Der Review von Ewell et al. (135) befasst sich mit dem funktionellen Parameter der Quadrizeps Muskelfunktion. Dabei werden 6 Studien verglichen, in denen PatientInnen mit gesunden Knien, PatientInnen mit Gonarthrose und PatientInnen, bei denen ein Kniegelenkerguss erzeugt wurde, mit lokaler Kryotherapie am Kniegelenk behandelt wurden. Alle 3 Patientengruppen wiesen durch Kryotherapie verbesserte funktionelle Parameter des M. Quadrizeps auf. Die Autoren schließen daraus, dass damit auch bei K-TEP PatientInnen zu rechnen sei, da eine eingeschränkte Funktion des M. Quadrizeps eine übliche Folge nach der Operation ist. Die Autoren schlagen vor, dahingehend Studien durchzuführen. Ein weiterer Effekt, der durch Kryotherapie auftreten soll, ist eine höhere Patientenzufriedenheit. Sowohl die Studie von Su et al. (123), als auch die von Bech et al. (124) konnte bei der Verwendung eines computergeregelten Systems eine höhere Patientenzufriedenheit, im Vergleich zu einer Standardtherapie mit Eisbeuteln, zeigen. Bei der Studie von Bech (124) waren jedoch sonst keine anderen gemessenen Outcome-Parameter (ROM, Opioidverbrauch, Funktion, Blutverlust, Schwellung) signifikant verändert. Dies legt nahe, dass möglicherweise auch ein gewisser Placebo Effekt an der Wirkung beteiligt sein könnte. Eine höhere Patientenzufriedenheit könnte aber auch über psychische Faktoren einen positiven Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung haben. Die positiven Effekte verschiedener Kryotherapiesysteme, wie sie unter anderem auch in dieser Studie gezeigt werden konnten, sind zwar statistisch signifikant, aber die gezeigten Effekte sind oft trotzdem gering. Deshalb steht die klinische Relevanz vor allem im Hinblick auf die hohen Anschaffungskosten der deutlich teureren Systeme der 3.Generation in Frage. Wie die Studie von Pan et al. (48) zeigt, ist es aber auch durch einfache, nicht so kostspielige Methoden (in diesem Fall ausrangierte Blutdruckmanschetten) möglich, Kühlung und Kompression zu applizieren. Deshalb ist der momentane Stellenwert neuerer, teurerer Systeme der 3.Generation vor allem in der Ermittlung eines optimalen Therapieregimes zu sehen, da sie kontrollierte, nachvollziehbare Bedingungen bieten. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse könnten dann auch mit einfacheren und billigeren Methoden umgesetzt werden.

4.1 Konklusionen

Aus der Übersicht der pathophysiologischen Grundlagen der Kryotherapie lässt sich erkennen, dass nicht alle positiven Effekte, die der Kryotherapie nachgesagt werden, ausreichend belegt sind. Speziell die Auswirkungen auf die Entzündungsreaktion und die eventuelle Verringerung von Schwellungen und Ödemen sollten in der Grundlagenforschung noch genauer untersucht werden. Es sollte auch versucht werden, die optimalen Temperaturen, Therapiedauern und Applikationsformen von Kryotherapie zu ermitteln, um für die jeweiligen Anwendungsbereiche die besten Ergebnisse zu erzielen. Die durchgeführte Studie konnte zeigen, dass der Opioidverbrauch durch computergeregelte Kryotherapie gesenkt werden konnte. Dies kann als indirektes Zeichen dafür, dass die Schmerzkontrolle mit dieser Form der computergeregelten Kryotherapie besser ist, gelten. Der auch klinisch relevante Effekt einer daraus resultierende Senkung der Opioid-bedingten Nebenwirkungen konnte aber nicht gezeigt werden. Es sind also weitere Studien mit einer größeren Anzahl von PatientInnen und auch einer besseren Erfassung der Nebenwirkungen notwendig, um Aussagen über die klinischen Effekte treffen zu können.

5 Danksagungen

Dass ich diese Arbeit fertigstellen konnte, verdanke ich auch der Unterstützung einiger Personen und Organisationen. In diesem Kapitel möchte ich meine Dankbarkeit an diese zum Ausdruck bringen!

Mein Dank geht an Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Mathias Glehr und die Universitätsklinik für Orthopädie und orthopädische Chirurgie der medizinischen Universität Graz für die Erlaubnis die Schmerzdaten der Gesamtstudie verwenden und auswerten zu dürfen.

Mein Dank richtet sich auch an die Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin und an das Team der Schmerzzambulanz unter der Leitung von Ass.-Prof. Dr. Gudrun Rumpold-Seitlinger für die Bereitstellung der PCA-Daten.

Ein ganz besonderer Dank gebührt Helmar, der mir als Betreuer dieser Arbeit, immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist und mir vor allem bei der statistischen Auswertung eine große Hilfe war.

Herzlich danken möchte ich auch Monika. Sie hat meine Arbeit im Bereich Rechtschreib- und Grammatikfehlern durchsucht.

Ein großer Dank zuletzt auch an meine Familie, meine Freunde und allen voran an meine Freundin Yvonne. Sie haben mich alle moralisch unterstützt, mich immer wieder darauf hingewiesen, die Arbeit nicht aus den Augen zu verlieren und mich zum Schreiben animiert.

Diese Arbeit wurde mit LibreOffice, einem frei verfügbaren Office Paket erstellt. Die Literaturverwaltung wurde über das freie Programm Zotero bewerkstelligt. Die Verwendung dieser beiden Programme hat mir gezeigt, dass eine, mit allen notwendigen Funktionen ausgestattete, stabile Software nicht immer teuer sein muss. Deshalb gilt mein Dank hier auch der Open-Source Community, die eine freie Verwendung dieser tollen Programme für jeden ermöglicht.(136) Auch die Software: „Venn Diagram Plotter“ wurde verwendet. Diese verpflichtet zur Anführung folgendes Statements:

Portions of this research were supported by the W.R. Wiley Environmental Molecular Science Laboratory, a national scientific user facility sponsored by the U.S. Department of Energy's Office of Biological and Environmental Research and located at PNNL. PNNL is operated by Battelle Memorial Institute for the U.S. Department of Energy under contract DE-AC05-76RL0 1830.

6 Literaturverzeichnis

1. Statistik Austria. Medizinische Leistungen [Internet]. Anzahl der unterschiedlichen medizinischen Einzelleistungen bei Spitalsentlassungen 2014. [zitiert 19. August 2016]. Verfügbar unter: http://www.statistik-austria.at/wcm/idc/idcplg?IdcService=GET_NATIVE_FILE&RevisionSelectionMethod=LatestReleased&dDocName=054003
2. Kehlet H, Thienpont E. Fast-track knee arthroplasty – status and future challenges. *The Knee*. 1. September 2013;20:S29–33.
3. Arden N, Nevitt M. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Februar 2006;20(1):3–25.
4. Hunter DJ, Felson DT. Osteoarthritis. *BMJ*. 2006;332(7542):639.
5. Dorner TE, Stein KV. Prevalence and status quo of osteoarthritis in Austria. Analysis of epidemiological and social determinants of health in a representative cross-sectional survey. *Wien Med Wochenschr*. Mai 2013;163(9–10):206–11.
6. Pap G, Meinecke I. Ätiologie und Pathogenese der Gonarthrose. In: Wirtz DC, Herausgeber. *AE-Manual der Endoprothetik* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011 [zitiert 11. August 2016]. S. 33–46. Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-12889-9_3
7. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Februar 2014;28(1):5–15.
8. WHO | Chronic rheumatic conditions [Internet]. WHO. [zitiert 19. August 2016]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>

9. Allen KD, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis: State of the evidence. *Curr Opin Rheumatol*. Mai 2015;27(3):276–83.
10. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage*. Januar 2013;21(1):16–21.
11. Diehl P, Gerdesmeyer L, Schauwecker J, Kreuz PC, Gollwitzer H, Tischer T. Konservative Therapie der Gonarthrose. *Orthop*. Februar 2013;42(2):125–39.
12. Kester BS, Minhas SV, Vigdorich JM, Schwarzkopf R. Total Knee Arthroplasty for Posttraumatic Osteoarthritis: Is it Time for a New Classification? *J Arthroplasty*. August 2016;31(8):1649–1653.e1.
13. Spahn G, Schiltenwolf M, Hartmann B, Grifka J, Hofmann GO, Klemm H-T. Das zeitabhängige Arthroserisiko nach vorderer Kreuzbandverletzung: Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche. *Orthop*. Januar 2016;45(1):81–90.
14. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and Knee Osteoarthritis The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1. Juli 1988;109(1):18–24.
15. Foye PM, Stitik TP, Chen B, Nadler SF. Osteoarthritis and body weight. *Nutr Res*. 1. Juni 2000;20(6):899–903.
16. Mainard D, Guillemin F, Cuny C, Mejat-Adler E, Galois L, Delagoutte J. Quality of life assessment one year after total hip or knee arthroplasty. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. September 2000;86(5):464–473.
17. Härle P, Fleck M. Medikamentöse oder nicht medikamentöse Therapie der Osteoarthrose. *Internist*. Dezember 2008;49(12):1458–62.
18. Heisel J. Konservative Behandlungsstrategien bei Gonarthrose: Neue Trends und bewährte Therapiekonzepte. *Orthop*. Mai 2014;43(5):455–61.
19. Bähis H, Tingart M, Perlick L, Lüring C, Anders S, Grifka J. Stellenwert von Endoprothetik und Umstellungsosteotomie bei Gonarthrose - Ergebnisse einer Umfrage an Unfallchirurgischen und Orthopädischen Kliniken. *Z Für Orthop Ihre Grenzgeb*. Januar 2005;143(1):19–24.
20. Spahn G, Hofmann G, Dornacher I, Schmitt V, Jerosch J. Arthroscopic treatment of knee osteoarthritis. *OUP*. 2015;5:0–0.
21. Fischer HBJ, Simanski CJP, Sharp C, Bonnet F, Camu F, Neugebauer EAM, u. a. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following total knee arthroplasty. *Anaesthesia*. Oktober 2008;63(10):1105–23.
22. Schmidt RF, Willis WD. Cryotherapy. In: *Encyclopedia of Pain*. 2007. Aufl. Berlin ; New York: Springer; 2006. S. 826.
23. Meeusen DR, Lievens P. The Use of Cryotherapy in Sports Injuries. *Sports Med*. November 1986;3(6):398–414.
24. Ivey M, Johnston RV, Uchida T. Cryotherapy for postoperative pain relief following knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1. Juni 1994;9(3):285–90.
25. Adie S, Kwan A, Naylor JM, Harris IA, Mittal R. Cryotherapy following total knee replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):Art. No.: CD00791.
26. Markert SE. The use of cryotherapy after a total knee replacement: a literature review. *Orthop Nurs*. Februar 2011;30(1).
27. Block JE. Cold and compression in the management of musculoskeletal injuries and orthopedic operative procedures: a narrative review. *Open Access J Sports Med*. 2010;1:105.

28. Bleakley C. The Use of Ice in the Treatment of Acute Soft-Tissue Injury: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med.* 1. Januar 2004;32(1):251–61.
29. Bolin DJ. Transdermal approaches to pain in sports injury management. *Curr Sports Med Rep.* 2003;2(6):303–309.
30. Caruso CC, Hadley BJ, Shukla R, Frame P, Khoury J. Cooling effects and comfort of four cooling blanket temperatures in humans with fever. *Nurs Res.* 1992;41(2):68–72.
31. Levy AS, Marmar E. The role of cold compression dressings in the postoperative treatment of total knee arthroplasty. *Clin Orthop.* 1993;297:174–178.
32. Fialka V, Ernst E. Kryotherapie. *Wien Med Wochenschr.* 1994;144(3):42–4.
33. Knight KL. *Cryotherapy in Sport Injury Management.* Champaign, IL: Human Kinetics Pub Inc; 1995.
34. Arnold I, Guttke T. Physikalische Therapie im Kontext orthopädischer Rheumatologie: Physiotherapie, Kryotherapie, ESWL, lokale Injektionen. *Orthop.* Juli 2012;41(7):520–5.
35. Banfi G, Melegati G, Barassi A, Dogliotti G, Melzi d’Eril G, Dugué B, u. a. Effects of whole-body cryotherapy on serum mediators of inflammation and serum muscle enzymes in athletes. *J Therm Biol.* Februar 2009;34(2):55–9.
36. Bleakley C, McDonough S, Gardner E, Baxter GD, Hopkins JT, Davison GW. Cold-water immersion (cryotherapy) for preventing and treating muscle soreness after exercise. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):Art. No.: CD00826.
37. Thienpont E. Does Advanced Cryotherapy Reduce Pain and Narcotic Consumption After Knee Arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* November 2014;472(11):3417–23.
38. Cryo/Cuff IC Cooler | DJO Global [Internet]. [zitiert 6. August 2016]. Verfügbar unter: <https://www.djoglobal.com/products/aircast/cryocuff-ic-cooler>
39. Polar Care Cub [Internet]. Breg Inc. 2011 [zitiert 6. August 2016]. Verfügbar unter: <http://www.breg.com/products/cold-therapy/devices/polar-care-cub>
40. cTreatment | [Internet]. [zitiert 6. August 2016]. Verfügbar unter: http://www.c-treatment.com/?page_id=15
41. Cold Therapy | Heat Therapy | Ener-C AG | Home [Internet]. [zitiert 6. August 2016]. Verfügbar unter: <http://www.ener-c.com/index.html>
42. Meeusen R, van der Veen P, Joos E, Roeykens J, Bossuyt A, De Meieleir K. The influence of cold and compression on lymph flow at the ankle. *Clin J Sport Med.* 1998;8(4):266–271.
43. Christopoulos DG, Nicolaidis AN, Szendro G, Irvine AT, Bull M, Eastcott HHG. Air-plethysmography and the effect of elastic compression on venous hemodynamics of the leg. *J Vasc Surg.* 1987;5(1):148–159.
44. Knobloch K, Kraemer R, Lichtenberg A, Jagodzinski M, Gosling T, Richter M, u. a. Microcirculation of the Ankle after Cryo/Cuff Application in Healthy Volunteers. *Int J Sports Med.* März 2006;27(3):250–5.
45. Orthopedic Post Op Cold Therapy Unit | Sports Medicine Ortho | Game Ready [Internet]. [zitiert 7. August 2016]. Verfügbar unter: <http://www.gameready.com/orthopedic-cold-therapy-unit>
46. Morsi E. Continuous-flow cold therapy after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* September 2002;17(6):718–22.

47. Kullenberg B, Ylipää S, Söderlund K, Resch S. Postoperative Cryotherapy After Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. Dezember 2006;21(8):1175–9.
48. Pan L, Hou D, Liang W, Fei J, Hong Z. Comparison the effects of pressurized salt ice packs with water ice packs on patients following total knee arthroplasty. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):18179.
49. Merrick MA, Knight KL, Ingersoll CD, Potteiger JA. The effects of ice and compression wraps on intramuscular temperatures at various depths. *J Athl Train*. 1993;28(3):236.
50. Martin SS, Spindler KP, Tarter JW, Detwiler KB. Does cryotherapy affect intraarticular temperature after knee arthroscopy? *Clin Orthop*. 2002;400:184–189.
51. Sánchez-Inchausti G, Vaquero-Martín J, Vidal-Fernández C. Effect of Arthroscopy and Continuous Cryotherapy on the Intra-articular Temperature of the Knee. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. Mai 2005;21(5):552–6.
52. Rashkovska A, Trobec R, Avbelj V, Veselko M. Knee temperatures measured in vivo after arthroscopic ACL reconstruction followed by cryotherapy with gel-packs or computer controlled heat extraction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. September 2014;22(9):2048–56.
53. Zemke JE, Andersen JC, Guion WK, McMillan J, Joyner AB. Intramuscular temperature responses in the human leg to two forms of cryotherapy: ice massage and ice bag. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1998;27(4):301–307.
54. Tsang KK, Buxton BP, Kent Guion W, Barry Joyner A, Browder KD. The effects of cryotherapy applied through various barriers. 1997;
55. Ibrahim T, Ong SM, Saint Clair Taylor GJ. The effects of different dressings on the skin temperature of the knee during cryotherapy. *The Knee*. Januar 2005;12(1):21–3.
56. Healy WL, Seidman J, Pfeifer BA, Brown DG. Cold compressive dressing after total knee arthroplasty. *Clin Orthop*. 1994;299:143–146.
57. Smith J, Stevens J, Taylor M, Tibbey J. A randomized, controlled trial comparing compression bandaging and cold therapy in postoperative total knee replacement surgery. *Orthop Nurs*. 2002;21(2):61–62.
58. Chesterton LS, Foster NE, Ross L. Skin temperature response to cryotherapy. *Arch Phys Med Rehabil*. April 2002;83(4):543–9.
59. Leikin SM, Korley FK, Wang EE, Leikin JB. The Spectrum of Hypothermia: From Environmental Exposure to Therapeutic Uses and Medical Simulation. *Dis Mon*. Januar 2012;58(1):6–32.
60. Dundon JM, Rymer MC, Johnson RM. Total Patellar Skin Loss From Cryotherapy After Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. Februar 2013;28(2):376.e5-376.e7.
61. Yarnitsky D, Ochoa JL. Release of Cold-Induced Burning Pain by Block of Cold-Specific Afferent Input. *Brain*. 1. August 1990;113(4):893–902.
62. Khoshnevis S, Craik NK, Diller KR. Cold-induced vasoconstriction may persist long after cooling ends: an evaluation of multiple cryotherapy units. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. September 2015;23(9):2475–83.
63. Lewis T. Observations upon the reactions of the vessels of the human skin to cold. *Heart*. 1930;(15):177–208.
64. Daanen HAM. Finger cold-induced vasodilation: a review. *Eur J Appl Physiol*. Juni 2003;89(5):411–26.
65. Knight K, Aquino J, Johannes S, Urban C. A Reexamination of Lewis Cold-Induced Vasodilatation-in the Finger and the Ankle. *J Athl Train*. 1980;15:248–50.

66. Knight KL, Londeree BR. Comparison of blood flow in the ankle of uninjured subjects during therapeutic applications of heat, cold, and exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1980;12(1):76–80.
67. Karunakara RG, Lephart SM, Pincivero DM. Changes in forearm blood flow during single and intermittent cold application. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1999;29(3):177–180.
68. Ho SS, Coel MN, Kagawa R, Richardson AB. The effects of ice on blood flow and bone metabolism in knees. *Am J Sports Med.* 1994;22(4):537–540.
69. Ho SS, Illgen RL, Meyer RW, Torok PJ, Cooper MD, Reider B. Comparison of various icing times in decreasing bone metabolism and blood flow in the knee. *Am J Sports Med.* 1995;23(1):74–76.
70. Watanabe T, Terabayashi N, Shi B, Shin S, Kasuga K, Yabumoto T, u. a. Effects of cryotherapy on joint position sense and intraarticular blood flow volume in healthy knee joints. *J Phys Fit Sports Med.* 2013;2(2):243–50.
71. Hurme T, Rantanen J, Kaliomo H. Effects of early cryotherapy in experimental skeletal muscle injury. *Scand J Med Amp Sci Sports.* 1. März 1993;3(1):46–51.
72. Schaser K-D, Stover JF, Melcher I, Lauffer A, Haas NP, Bail HJ, u. a. Local Cooling Restores Microcirculatory Hemodynamics after Closed Soft-Tissue Trauma in Rats: *J Trauma Inj Infect Crit Care.* September 2006;61(3):642–9.
73. Schaser K-D, Disch AC, Stover JF, Lauffer A, Bail HJ, Mittlmeier T. Prolonged Superficial Local Cryotherapy Attenuates Microcirculatory Impairment, Regional Inflammation, and Muscle Necrosis After Closed Soft Tissue Injury in Rats. *Am J Sports Med.* 2007;35(1):93–102.
74. Lee H, Natsui H, Akimoto T, Yanagi K, Ohshima N, Kono I. Effects of Cryotherapy after Contusion Using Real-Time Intravital Microscopy: *Med Sci Sports Exerc.* Juli 2005;37(7):1093–8.
75. Menth-Chiari WA, Curl WW, Paterson Smith B, Smith TL. Microcirculation of striated muscle in closed soft tissue injury: effect on tissue perfusion, inflammatory cellular response and mechanisms of cryotherapy. *Unfallchirurg.* 1999;102(9):691–9.
76. Zhang J, Pan T, Wang JH-C. Cryotherapy suppresses tendon inflammation in an animal model. *J Orthop Transl.* April 2014;2(2):75–81.
77. Takagi R, Fujita N, Arakawa T, Kawada S, Ishii N, Miki A. Influence of icing on muscle regeneration after crush injury to skeletal muscles in rats. *J Appl Physiol.* 1. Februar 2011;110(2):382–8.
78. Knight K. Effects of hypothermia on inflammation and swelling. *J Athl Train.* 1976;11(1):7–10.
79. Merrick, M. A., Rankin, J. M., Andres, F. A., Hinman, C.L. A preliminary examination of cryotherapy and secondary injury in skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;(31):1516–1521.
80. Merrick MA. Secondary injury after musculoskeletal trauma: a review and update. *J Athl Train.* 2002;37(2):209.
81. Schaser K-D, Vollmar B, Menger MD, Schewior L, Kroppenstedt SN, Raschke M, u. a. In vivo analysis of microcirculation following closed soft-tissue injury. *J Orthop Res.* 1999;17(5):678–685.

82. Schaser KD, Zhang L, Haas NP, Mittlmeier T, Duda G, Bail HJ. Temporal profile of microvascular disturbances in rat tibial periosteum following closed soft tissue trauma. *Langenbecks Arch Surg.* 1. Oktober 2003;388(5):323–30.
83. Stålmán A, Berglund L, Dungenrc E, Arner P, Felländer-Tsai L. Temperature-Sensitive Release of Prostaglandin E2 and Diminished Energy Requirements in Synovial Tissue with Postoperative Cryotherapy. *J Bone Jt Surg Am.* 2. November 2011;93(21):1961–8.
84. Jozsa L, Reffy A, Balint B, Järvinen M, Kvist M. [Ischemic-hypoxic changes in muscles with tendon injuries (author's transl)]. *Magy Traumatol Orthop Helyreallito Seb.* 1980;24(3):218–226.
85. Jones DP. Renal metabolism during normoxia, hypoxia, and ischemic injury. *Annu Rev Physiol.* 1986;48(1):33–50.
86. Sapega AA, Heppenstall RB, Sokolow DP, Graham TJ, Maris JM, Ghosh AK, u. a. The bioenergetics of preservation of limbs before replantation. The rationale for intermediate hypothermia. *J Bone Jt Surg Am.* 1. Dezember 1988;70(10):1500–13.
87. Boutilier RG. Mechanisms of cell survival in hypoxia and hypothermia. *J Exp Biol.* 2001;204(18):3171–3181.
88. Simkhovich BZ, Hale SL, Kloner RA. Metabolic mechanism by which mild regional hypothermia preserves ischemic tissue. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2004;9(2):83–90.
89. Reid G, Flonta M-L. Physiology: Cold current in thermoreceptive neurons. *Nature.* 2001;413(6855):480–480.
90. Reid G, Flonta M-L. Cold transduction by inhibition of a background potassium conductance in rat primary sensory neurones. *Neurosci Lett.* 19. Januar 2001;297(3):171–4.
91. Reid G, Babes A, Pluteanu F. A cold- and menthol-activated current in rat dorsal root ganglion neurones: properties and role in cold transduction. *J Physiol.* Dezember 2002;545(2):595–614.
92. Costello JT, Donnelly AE. Cryotherapy and joint position sense in healthy participants: a systematic review. *J Athl Train.* 2010;45(3):306–316.
93. Ottoson D. The effects of temperature on the isolated muscle spindle. *J Physiol.* 1965;180(3):636.
94. Fischer M, Schäfer SS. Temperature effects on the discharge frequency of primary and secondary endings of isolated cat muscle spindles recorded under a ramp-and-hold stretch. *Brain Res.* 4. September 1999;840(1–2):1–15.
95. Kunesch E, Schmidt R, Nordin M, Wallin U, Hagbarth K-E. Peripheral neural correlates of cutaneous anaesthesia induced by skin cooling in man. *Acta Physiol Scand.* 1. Februar 1987;129(2):247–57.
96. Douglas WW, Malcolm JL. The effect of localized cooling on conduction in cat nerves. *J Physiol.* 1955;130(1):53.
97. Nadler SF, Weingand K, Kruse RJ. The physiologic basis and clinical applications of cryotherapy and thermotherapy for the pain practitioner. *Pain Physician.* 2004;7(3):395–400.
98. Algafly AA, George KP, Herrington L. The effect of cryotherapy on nerve conduction velocity, pain threshold and pain tolerance. *Br J Sports Med.* 8. März 2007;41(6):365–9.

99. Herrera E, Sandoval MC, Camargo DM, Salvini TF. Motor and sensory nerve conduction are affected differently by ice pack, ice massage, and cold water immersion. *Phys Ther.* 2010;90(4):581–591.
100. Stöckle U, Hoffmann R, Schütz M, Fournier C von, Südkamp NP, Haas N. Fastest Reduction of Posttraumatic Edema: Continuous Cryotherapy or Intermittent Impulse Compression? *Foot Ankle Int.* 1. Juli 1997;18(7):432–8.
101. Dolan MG, Thornton RM, Fish DR, Mendel FC. Effects of cold water immersion on edema formation after blunt injury to the hind limbs of rats. *J Athl Train.* 1997;32(3):233.
102. Eston R, Peters D. Effects of cold water immersion on the symptoms of exercise-induced muscle damage. *J Sports Sci.* 1. Januar 1999;17(3):231–8.
103. Deal DN, Tipton J, Rosencrance E, Curl WW, Smith TL. Ice reduces edema. *J Bone Jt Surg Am.* 2002;84(9):1573–1578.
104. Matsen FA, Questad K, Matsen AL. The Effect of Local Cooling on Postfracture Swelling: A Controlled Study. *Clin Orthop.* 1975;109:201–206.
105. Farry P, Prentice N, Hunter A, Wakelin C. Ice treatment of injured ligaments: an experimental model. *N Z Med J.* 1980;91(651):12.
106. Kuyucu E, Bülbül M, Kara A, Koçyiğit F, Erdil M. Is cold therapy really efficient after knee arthroplasty? *Ann Med Surg.* Dezember 2015;4(4):475–8.
107. Eren Desteli E, Imren Y, Aydin N. Effect of both preoperative and postoperative cryochemical treatment on hemostasis and postoperative pain following total knee arthroplasty. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10).
108. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, Hoffman M. A Systematic Evaluation of the Effect of Temperature on Coagulation Enzyme Activity and Platelet Function: *J Trauma Inj Infect Crit Care.* Juni 2004;56(6):1221–8.
109. Romlin B, Petruson K, Nilsson K. Moderate superficial hypothermia prolongs bleeding time in humans. *Acta Anaesthesiol Scand.* Februar 2007;51(2):198–201.
110. Rundgren M, Engström M. A Thromboelastometric Evaluation of the Effects of Hypothermia on the Coagulation System: *Anesth Analg.* November 2008;107(5):1465–8.
111. Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: Should “Ice” be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia.* November 2012;18(6):843–50.
112. Paessler A, Nagel T. Combination of Gentle Local Hypothermia and Technical Lymphatic Drainage to Decrease Fracture Swellings. In *Universal Researchers; 2015* [zitiert 14. August 2016]. Verfügbar unter: <http://urst.org/siteadmin/upload/9471U0315201.pdf>
113. Kowal MA. Review of physiological effects of cryotherapy. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1983;5(2):66–73.
114. Allison SC, Abraham LD. Sensitivity of qualitative and quantitative spasticity measures to clinical treatment with cryotherapy. *Int J Rehabil Res.* 2001;24(1):15–24.
115. Saeki Y. Effect of local application of cold or heat for relief of pricking pain. *Nurs Health Sci.* 2002;4(3):97–105.
116. Bini G, Cruccu G, Hagbarth K-E, Schady W, Torebjörk E. Analgesic effect of vibration and cooling on pain induced by intraneural electrical stimulation. *Pain.* 1. März 1984;18(3):239–48.

117. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1. August 1999;82:S121–6.
118. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett*. 6. Mai 2004;361(1–3):184–7.
119. Kawabata A. Prostaglandin E2 and pain-an update. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(8):1170–1173.
120. Vaswani KK, Richard III CW, Tejwani GA. Cold swim stress-induced changes in the levels of opioid peptides in the rat CNS and peripheral tissues. *Pharmacol Biochem Behav*. Januar 1988;29(1):163–8.
121. Moeller JL, Monroe J, McKeag DB. Cryotherapy-induced common peroneal nerve palsy. *Clin J Sport Med*. 1997;7(3):212–216.
122. Brown WC, Hahn DB. Frostbite of the Feet After Cryotherapy: A Report of Two Cases. *J Foot Ankle Surg*. 1. September 2009;48(5):577–80.
123. Su EP, Perna M, Boettner F, Mayman DJ, Gerlinger T, Barsoum W, u. a. A prospective, multi-center, randomised trial to evaluate the efficacy of a cryopneumatic device on total knee arthroplasty recovery. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94(11 Supple A):153–156.
124. Bech M, Moorhen J, Cho M, Lavergne MR, Stothers K, Hoens AM. Device or Ice: The Effect of Consistent Cooling Using a Device Compared with Intermittent Cooling Using an Ice Bag after Total Knee Arthroplasty. *Physiother Can*. Januar 2015;67(1):48–55.
125. Schulz A, Jerosch J. Perioperatives Schmerzmanagement in der Orthopädie. *Orthop*. Januar 2007;36(1):32–40.
126. Stoetzer C, Leffler A, Filitz J. Opioidgewöhnte Patienten – Perioperatives Management. *AINS - Anästhesiol · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerzther*. Februar 2015;50(2):102–11.
127. Pierre S, Whelan R. Nausea and vomiting after surgery. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. Februar 2013;13(1):28–32.
128. Strumpf M, Willweber-Strumpf A, Zenz M. Opioid—moderne Konzepte der Schmerztherapie. *Med Klin*. Februar 2006;101(2):139–45.
127. Amann B, Ahrer J, Halb L, Glehr M, Rumpold-Seitlinger G, Bornemann-Cimenti H. Lower Opioid Consumption after Total Knee Replacement by Computer Controlled Cooling. In: *European Journal of Anesthesiology*. London, UK; 2016. S. 324. (Euroanaesthesia 2016; Bd. 22(S54)).[Poster]
130. Narcotic Equivalence Converter [Internet]. MedCalc.com. [zitiert 27. August 2016]. Verfügbar unter: <http://www.medcalc.com/narcotics.html>
131. Walker RH, Morris BA, Angulo DL, Schneider J, Colwell CW. Postoperative use of continuous passive motion, transcutaneous electrical nerve stimulation, and continuous cooling pad following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1. Juni 1991;6(2):151–6.
132. Webb JM, Williams D, Ivory JP, Day S, Williamson DM. The Use of Cold Compression Dressings After Total Knee Replacement: A Randomized Controlled Trial. *Orthopedics*. 1. Januar 1998;21(1):59–61.
133. Holmström A, Härdin BC. Cryo/Cuff Compared to Epidural Anesthesia After Knee Unicompartmental Arthroplasty. *J Arthroplasty*. April 2005;20(3):316–21.

134. Gibbons C, Solan M, Ricketts D, Patterson M. Cryotherapy compared with Robert Jones bandage after total knee replacement: A prospective randomized trial. *Int Orthop*. August 2001;25(4):250–2.
135. Ewell M, Griffin C, Hull J. The Use of Focal Knee Joint Cryotherapy to Improve Functional Outcomes After Total Knee Arthroplasty: Review Article. *PM&R*. August 2014;6(8):729–38.
136. Perens B, others. The open source definition. *Open Sources Voices Open Source Revolut*. 1999;1:171–188.

7 Auflistung der Anhänge

- Poster 1 Seite
- PCA-Protokoll 4 Seiten

Lower Opioid Consumption after Total Knee Replacement by Computer Controlled Cooling

Benjamin J. Amann¹, Jakob Ahrer¹, Larissa Halb¹, Mathias Glehr², Gudrun Rumpold – Seitlinger¹, Helmar Bornemann – Cimenti¹

¹ Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Medical University of Graz, Austria

² Department of Orthopedic Surgery, Medical University of Graz, Austria

Purpose

Pre- and postoperative cryotherapy (PCT) after total knee replacement (TKR) is a well-established approach in pain management. Physiologically cooling induces a vasoconstriction, thus preventing oedema and inflammation and it also reduces pain perception, resulting in analgesia. Therefore this technique may help in the post-operative pain management.

Rationale

The “Fast Recovery by cTreatment” study was performed as a monocentric double blind randomized controlled trial with the aim of elucidating the possible positive effects of two different cooling techniques. Patients undergoing a TKR were randomized into a computer controlled cooling system (CCS) group with cTreatment and a control group treated with conventional cooling bags and ice water.

Methods

This monocentric randomized controlled trial was carried out at Medical University of Graz, Austria. Pain in rest and movement was measured by using the Visual Analogue Scale (VAS). The cumulative hydromorphone consumption was quantified via the readout of the patient controlled analgesia (PCA). Both parameters give information about the pain scale of a patient.

Inclusion criteria

- Age: $\geq 18y$ and $\leq 90y$
- High grade gonarthrosis (degenerative or posttraumatic)
- Planned total knee prosthesis

Exclusion criteria

- BMI >40
- Flexion preoperative $< 90^\circ$
- Any type of cold intolerance
- Acute fracture, inflammation, tumor, rh. arthritis
- HIV, HBV, HCV
- OSAS
- Chronic pain syndrom
- Immunmodulating drugs
- Mental disorders or addiction ailments
- Pregnancy

Procedure

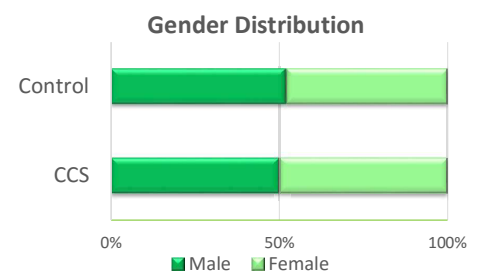
- Cooling for 2h preoperatively and 6h postoperatively
- OP without blood arrest
- Postoperative pain pump
- Postoperative cooling day 1-6 2x2h
- Optional cooling evenings for 4h

Results

A total of 51 patients were enrolled in the “Fast Recovery by cTreatment” study, 26 got the CCS therapy. 25 patients were treated with classic cooling pads and served as a control group. Average age was 68.9 ± 8.1 years in CCS group and 68.5 ± 9.4 years in control group. Gender distribution was equal in both groups ($\approx 50\%$ female in each group).

Body composition

Both investigated groups were comparable in height (167.9 ± 9.9 cm in CCS group vs. 168.0 ± 8.2 cm in control group) and weight (81.5 ± 14.4 kg in CCS group vs. 79.7 ± 10.6 kg in control group).

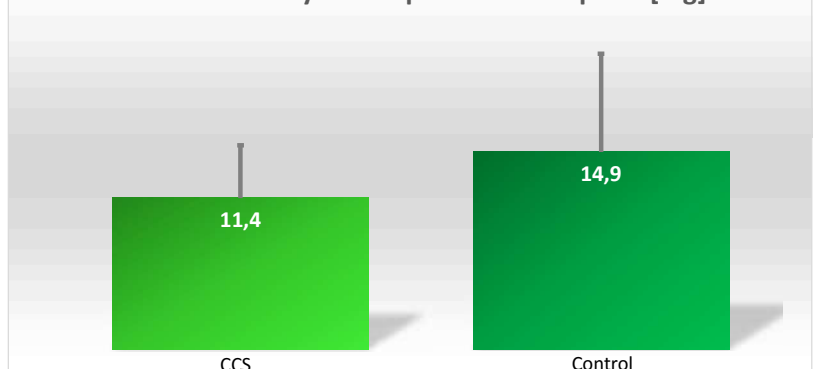


Opioid consumption

CCS group showed a significant lower cumulative hydromorphone consumption by evaluating the VAS ($p=0.04$). Interestingly, there was no difference between both groups in the pain in rest ($p=0.36$) and in movement ($p=0.21$).

	CCS	Control	p
Pain in rest	0.8 ± 0.6	0.7 ± 0.1	0.358
Pain in movement	1.4 ± 0.8	1.2 ± 0.6	0.209

Cummulative Hydromorphone Consumption [mg]



Conclusion

This study shows that CCS lowers postoperative opioid consumption and therefore indicates a better pain management for patients with TKR. These beneficial effects could improve the recovery process and furthermore accelerate mobilization after surgery.

Überwachungsprotokoll

zur

Patienten kontrollierten Analgesie

(PCA)

Interdisziplinäre Schmerzambulanz

Leitung: Ass. Prof. Dr. Gudrun Rumpold-Seitlinger

**Universitätsklinik für
Anästhesiologie und Intensivmedizin Graz**

Klinikvorstand: Univ. Prof. Dr. Wolfgang Toller, MBA

Parameter zur Alarmierung des Schmerzdienstes

- **Schmerzstärke** Stärker als SW 5
- **Sedierung** Schwere Erweckbarkeit / Tiefschlaf
- **Atmung** Auffallend tiefe und langsame Atmung (Frequenz < 8 / min)
- **Blutdruck** Systolisch über 180 mm Hg oder unter 90 mm Hg
- **Herzfrequenz** Über 140 / min oder unter 50 / min
- **Motorik (bei PDK)** Wenn eingeschränkt
- **Sensibilität (bei PDK)** Taubheitsgefühl / Parästhesien neu auftretend oder zunehmend
- **Akuter, neu auftretender Rückenschmerz** im Bereich der Einstichstelle (bei PDK)
- **Nebenwirkungen** Plötzliche Unruhe / Verwirrtheit / starke Übelkeit / Erbrechen / metallischer Geschmack / periorale Parästhesien

Vorgehen bei Komplikationen:

- **Sedierung ≥ 2 bzw. Atemfrequenz < 8 :**
 1. Pumpe stoppen
 2. Sauerstoff 4 Liter / min
 3. Schmerzdienst **SOFORT** verständigen!
 4. 1 Ampulle Narcanti[®] + 1 Ampulle NaCl 0.9% sowie einen Beatmungsbeutel bereitstellen
- **SW > 5 bzw. technische Probleme:** Schmerzdienst **SOFORT** verständigen!
- **Neurologische Auffälligkeit:** Schmerzdienst **SOFORT** verständigen!

Telefonnummern:

1. Schmerzdienst	81854
2. Schmerzambulanz (Montag bis Freitag 7.00 – 15.00)	14313
3. Im Notfall (falls Schmerzdienst unerreichbar)	80234