
Aus dem Centrum für Anästhesiologie, OP-Management und
Intensivmedizin
Universitätsklinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin CCM/CVK
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Vergleich verschiedener Analgesieverfahren zur
Schmerzausschaltung bei lungenchirurgischen Eingriffen –
thorakale Periduralanalgesie mit Ropivacain versus
intravenöse Gabe von Remifentanyl und Clonidin – eine
randomisierte placebokontrollierte Studie**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Kristina Rugor

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.10.2013

INHALTSVERZEICHNIS

Abstract 1

 Introduction1

 Patients and method1

 Results1

 Conclusion.....2

Zusammenfassung 3

 Einleitung3

 Patienten und Methodik3

 Ergebnisse4

 Schlussfolgerung4

1 Einleitung 6

1.1 Resezierende Lungeneingriffe.....6

 1.1.1 Indikationen / Erkrankungen.....6

 1.1.2 Operative Zugangswege7

 1.1.3 Fast-track in der Thoraxchirurgie7

1.2 Schmerzen10

 1.2.1 Pathophysiologische Grundlagen des Akutschmerzes10

 1.2.2 Akutschmerztherapie in der operativen Medizin.....12

 1.2.3 Schmerzmessung und -dokumentation.....13

1.3 Analgesieverfahren15

 1.3.1 Chirurgische Möglichkeiten der Schmerzreduktion15

 1.3.2 Nichtmedikamentöse Verfahren16

 1.3.3 Systemische Pharmakotherapie.....17

 1.3.4 Rückenmarksnahe Verfahren.....18

 1.3.5 Nervenblockaden20

 1.3.6 Präemptive Analgesie21

1.4 Studienmedikamente.....22

 1.4.1 Ropivacain22

 1.4.2 Remifentanyl23

 1.4.3 Clonidin24

1.5 Herleitung der Aufgabenstellung26

1.6 Hypothesen29

2	Patienten und Methoden	30
2.1	Studiendesign	30
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	30
2.3	Anästhesie und Studienmedikamente	33
2.3.1	Prämedikation	33
2.3.2	Randomisierung und Narkoseablauf	33
2.4	Datenerhebung	35
2.5	Ablaufschema	37
2.6	Statistik	39
3	Ergebnisse	41
3.1	Bildung des Studienkollektivs	41
3.2	Präoperative Daten	42
3.2.1	Demographische Daten	42
3.2.2	Daten zur Risikoeinschätzung	43
3.3	Perioperative Daten	44
3.3.1	Operationsart und -zugangsweg	44
3.3.2	Diagnosen der thoraxchirurgischen Operation	46
3.3.3	Hämodynamik	47
3.3.4	Intraoperativer Anästhetikaverbrauch	48
3.3.5	Extubation	48
3.4	Postoperative Daten	49
3.4.1	Mobilisation	49
3.4.2	PDK	51
3.4.3	Komplikationen	52
3.4.4	Schmerzen	54
3.4.5	Stationärer Aufenthalt	68
4	Diskussion	69
4.1	Ergebnisse	69
4.1.1	Schmerz	69
4.1.2	Präemptive Analgesie	71
4.1.3	Postoperatives Management	75
4.1.4	Komplikationen	76
4.1.5	Operationsart / Zugangsweg	77

4.2	Methodenkritik	78
4.2.1	Studiendesign	78
4.2.2	Schmerzmessung	79
4.3	Limitation / Ausblick / multimodale Therapiekonzepte	80
5	Literaturverzeichnis	81
7	Verzeichnis der Tabellen	94
8	Verzeichnis der Abbildungen	95
9	Lebenslauf	96
10	Danksagung	97
11	Eidesstattliche Versicherung	98

Abkürzungsverzeichnis

AMPA	α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate
ASA	American Society of Anesthesiologists
BDA	Berufsverband deutscher Anästhesisten
BDC	Berufsverband deutscher Chirurgen
DIVS	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie
Intra-Op	Intraoperativ
i.v.	Intravenös
JÜR	Jahres-Überlebens-Rate
KI	Kontraindikation
N	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid
NRS	Numerische Ratingskala
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
NW	Nebenwirkungen
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
PCA	Patientenkontrollierte Analgesie
PDA	Periduralanalgesie
PDK	Periduralkatheter
Post-Op	Postoperativ
Prä-Op	Präoperativ
PTPS	Postthorakotomie-Schmerzsyndrom
PVB	Paravertebrale Nervenblockade
SCLC	Small Cell Lung Cancer
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
VAS	Visuelle Analogskala
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie
VRS	Verbale Ratingskala
WHO	World Health Organization

Abstract

Introduction

Adequate pain control is paramount to timely postoperative convalescence and patient's contentment. The aim of this study is to compare pre- and operative application of analgesics in regard to postoperative pain relief in patients who had undergone thorax surgery.

Peridural anaesthesia (PDA) is a major pillar in modern postoperative pain control. It remained unclear, however, whether additional pre- or operative loading of the catheter granted a benefit in comparison to mere postoperative loading. Furthermore, this study aimed to evaluate the effect of preemptive parenteral Clonidine in combination with an opioid.

Patients and method

Sixty patients were included into this prospective, randomized, monocentric, placebo controlled study. They were to undergo an elective lung resection (in part or total) at the Charité university hospital, Campus Mitte.

The patients were divided into three groups. Twenty patients each were administered either Remifentanyl intravenously, Remifentanyl + Clonidine intravenously or Ropivacaine epidurally. Administration was carried out double-blinded. Thorax surgery was performed using either lateral thoracotomy or VATS.

Patient's pain assessment was registered immediately after surgery as well as three days consecutively using the NRS-Scale. The degrees of pain at rest and in movement were noted. Movement in this case meant letting the patient cough. Likewise, postoperative loading of the peridural catheter (measured in ml/h) and requirement of additional pain medication were registered.

Results

NRS-Scores immediately postoperative were, albeit statistically insignificantly, lower in the group who had received PDA preoperative compared to the other two groups who had been administered PDA postoperatively. The group of patients who had received Ropivacaine preoperatively had an insignificantly lower requirement of additional pain medication on the day of the operation.

Preemptive administration of parenteral Clonidine combined with Remifentanyl did not result in a lower NRS-Score or requirement of additional pain medication.

Conclusion

This study did not show a significant benefit of preemptive analgesia through epidural Ropivacaine or parenteral Clonidine in patients who have undergone thorax surgery. However, our data indicates a reduced pain intensity and demand for pain medication postoperatively due to pre- and operative PDA.

Low numbers of patients and identical postoperative treatment with thoracic PDA may be the reason for the lack of statistically insignificant results in this study.

Furthermore, this study supports the assumption that VATS is a less painful intervention compared to lateral thoracotomy. Therefore, from an anaesthesiological perspective, VATS is preferable.

Zusammenfassung

Einleitung

Für eine schnelle postoperative Rekonvaleszenz und eine hohe Patientenzufriedenheit ist eine adäquate Schmerztherapie eine der wesentlichsten Voraussetzungen. Basierend auf der prä- und intraoperativen Anwendung unterschiedlicher Analgesieregime zielt diese Studie darauf ab, das effektivste Verfahren in Bezug auf die postoperative Schmerzfreiheit bei thoraxchirurgischen Eingriffen herauszufinden.

Die thorakale Periduralanalgesie (PDA) ist eine wesentliche Säule der postoperativen Schmerztherapie. Bislang nicht eindeutig geklärt ist jedoch die Frage, ob eine unmittelbar präoperative bzw. intraoperative Beschickung des Periduralkatheters die postoperative Analgesiequalität zusätzlich verbessert oder ob eine alleinige kontinuierliche Beschickung des Katheters in der postoperativen Phase ausreicht.

Zusätzlich sollte mittels dieser Studie die adjuvante parenterale Gabe von Clonidin in Kombination mit einem Opioid, wie sie von mehreren Autoren als positiv im Sinne einer verbesserten analgetischen Wirkung beschrieben wird, evaluiert werden [Bernard, et al. 1991; Bernard, et al. 1995; De Kock, et al. 1994; De Kock, et al. 1992].

Patienten und Methodik

In der prospektiv, randomisierten, monozentrischen, placebokontrollierten Studie wurden konsekutiv 60 Patienten eingeschlossen. Diese stellten sich zu einer elektiven Lungenteil- oder Lungenresektion in der Thoraxchirurgie der Charité am Campus Mitte vor. Die wesentlichen Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein von bekannten floriden Infektionen, das Bestehen von Kontraindikationen für die Anlage eines Periduralkatheters, Kontraindikationen gegen die Studienmedikamente (Ropivacain, Clonidin, Remifentanil) sowie Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV.

Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert. Je 20 Patienten erhielten doppelblind entweder Remifentanil intravenös (Remifentanil-Gruppe) oder Remifentanil und Clonidin intravenös (Clonidin-Gruppe) oder Ropivacain epidural (Ropivacain-Gruppe). Die lungenchirurgischen Eingriffe wurden entweder via lateraler Thorakotomie oder mittels VATS vorgenommen.

Direkt postoperativ sowie an den nächsten drei postoperativen Tagen wurden die Patienten zur Intensität ihrer Schmerzen anhand der NRS-Skala befragt. Erhoben

wurde das Ausmaß der Schmerzen in Ruhe sowie unter Belastung. Als Belastung galt hierbei ein Husten des Patienten. Des Weiteren wurde im postoperativen Verlauf die Laufrate des Periduralkatheters in ml/h dokumentiert und der Bedarf an zusätzlichen Schmerzmedikamenten schriftlich erfasst.

Ergebnisse

Die NRS-Scores unmittelbar nach der Operation waren in der Studiengruppe mit der bereits vor Inzision begonnenen PDA im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen, die die PDA nur in der postoperativen Phase erhielten, geringer (nicht signifikant). Darüber hinaus wies die Studiengruppe mit dem präoperativ verabreichten Ropivacain im Vergleich zur Kontrollgruppe am Tag der Operation einen geringeren zusätzlichen Schmerzmittelbedarf neben der Studienmedikation auf (nicht signifikant).

Der Gebrauch von systemisch appliziertem Clonidin war nicht mit einem präemptiven analgetischen Nutzen verbunden. Im Vergleich mit alleiniger intraoperativer Remifentanilgabe führte die zusätzliche Applikation von Clonidin zu keiner Reduktion in der postoperativen Schmerzwahrnehmung und dem Schmerzmittelbedarf oder Zeitspanne bis zur ersten Analgetikagabe.

Beim gesamten Studienkollektiv zeigte sich kein Fall einer nosokomialen Pneumonie. Dieses Ergebnis stützt die These, dass eine postoperative PDA nach thoraxchirurgischen Eingriffen vor der Entwicklung einer Pneumonie schützt.

Schlussfolgerung

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass unsere Ergebnisse keine harte Evidenz für einen klinischen Vorteil der präemptiven Analgesie entweder durch präoperative epidurale Ropivacaingabe oder mit präinzisionaler Clonidingabe vorweisen können.

Dennoch gibt es einige Daten, die anzeigen, dass der prä- und intraoperative PDA-Gebrauch mit 0,75% Ropivacain nach Thoraxchirurgie die Schmerzintensität und die Menge der Schmerzmittel, die direkt in der postoperativen Periode abgerufen wurden, reduzieren kann. Aufgrund dieses Effektes scheint eine schnellere Mobilisation der Patienten möglich zu sein.

Studienlimitationen, wie eine geringe Fallzahl pro Gruppe und das Studiendesign in Form der identischen postoperativen Behandlungsstrategie mittels thorakaler PDA, könnten ursächlich dafür sein, dass sich mögliche Gruppenunterschiede nicht mit einer eindeutigen statistischen Signifikanz herausarbeiten ließen.

Allerdings ist eine prä- und intraoperative PDA per se sinnvoll, da intraoperativ für das Schmerzmanagement weniger Opiode benötigt werden und folglich opioid-induzierte unerwünschte Nebenwirkungen reduziert werden können.

Darüber hinaus bestätigt die vorliegende Studie, dass die VATS sich im Vergleich zur lateralen Thorakotomie als schmerzärmerer Eingriff darstellt. Aus anästhesiologischer Sicht sollte, wenn chirurgisch möglich, daher der VATS den Vortritt gegeben werden, um bereits intraoperativ durch die Wahl des Zugangsweges die Intensität und Dauer postoperativer Schmerzen positiv beeinflussen zu können.

1 Einleitung

1.1 Resezierende Lungeneingriffe

1.1.1 Indikationen / Erkrankungen

Das Bronchialkarzinom ist mit 90% die häufigste Diagnose, die zur Durchführung eines resezierenden Lungeneingriffs führt [Memtsoudis, et al. 2006; Rossaint 2008]. Andere Tumore der Lunge und der Bronchien, die eine Resektion erfordern können, sind mit ca. 8-10% Adenome und mit weniger als 1% gutartige Tumore. Bis zu 80% der bösartigen Tumoren sind nichtkleinzellige Karzinome (NSCLC). Hierunter fasst man Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und das großzellige Karzinom zusammen. Das kleinzellige Karzinom (SCLC) macht 20-25% der Fälle aus. Von den Patienten mit einem NSCLC sind ca. 30% bei Diagnosestellung in einem resezierbaren Stadium. Beim SCLC sind es 5% der Patienten [Hatz 2005]. In den frühen Stadien der nichtkleinzelligen Karzinome ist eine Lungenresektion die Therapie mit der größten Effektivität [Rossaint 2008]. Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) liegt im Frühstadium IA bei über 70%, im Stadium II bei 8% [Hatz 2005]. Laut World Health Organization (WHO) beläuft sich die Mortalität des Lungenkrebses auf 1,3 Millionen Tote pro Jahr [World Health Organization]. Lungenkrebs ist weltweit die führende Ursache für einen Tumortod und belegt in Deutschland sowie in den Vereinigten Staaten von Amerika nach allgemeinen kardiovaskulären Erkrankungen den zweiten Platz im Ranking der Todesursachen [Jemal, et al. 2009; World Health Organization].

Eine weitere Indikation für resezierende Lungeneingriffe sind Entfernungen von Tochtergeschwülsten. Daten aus dem internationalen Register von Lungenmetastasen belegen 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensraten nach kompletter Metastasenresektion von unterschiedlichen histologischen Primärtumoren von jeweils 36, 26 und 11%. Einflussfaktoren auf die Überlebensrate sind die Anzahl der Metastasen, die Art des Primärtumors, das krankheitsfreie Intervall und das Ausmaß des Eingriffes [Ugo Pastorino 1997].

In Abhängigkeit vom Resektionsausmaß, von der Operationsdauer, der präoperativen FEV₁ (forcierte expiratorische Ein-Sekunden-Kapazität) und vom Patientenalter liegt die Morbidität bei bis zu 42%, die Mortalität bei bis zu 7% [Muehling, et al. 2009].

1.1.2 Operative Zugangswege

Die Thoraxchirurgie bedient sich verschiedener Zugangswege. Bei der Thorakotomie wird zwischen einer anterolateralen, einer lateralen, einer posterolateralen, einer axillären und einer totalen Thorakotomie unterschieden. Die Thorakoskopie hingegen ist ein minimal invasives Verfahren, was in der Fachliteratur unter dem Begriff videoassistierte Thorakoskopie (im Englischen: Video-Assisted Thoracic Surgery = VATS) geführt wird. Hans Christian Jacobaeus führte erstmalig 1910 eine Thorakoskopie durch und popularisierte die artifizielle Induktion eines Pneumothorax zur Therapie der pulmonalen Tuberkulose (TBC). Damals verwendete er ein rigides Zystoskop, um pleurale Adhäsionen in Rahmen einer TBC zu kauterisieren [Brambridge 1993]. 1992 entwickelten Landreneau und Mitarbeiter strategische sowie technische Grundlagen der modernen VATS [Landreneau, et al. 1992]. Beim Vergleich der Lobektomie via VATS gegenüber der konventionellen Thorakotomie lassen sich folgende Vorteile hervorheben: weniger postoperative Komplikationen [Whitson, et al. 2007], geringere postoperative Schmerzen [Aoki, et al. 2007; Ohbuchi 1998], schnelle Erholung der Lungenfunktion [Cattaneo, et al. 2008] und verkürzter Krankenhausaufenthalt [Flores, et al. 2009; McKenna, et al. 2007; Shigemura, et al. 2006; Whitson, et al. 2008]. Veröffentlichungen mit großen Fallzahlen belegen eine gleiche bzw. geringere Morbidität als bei konventionellen Operationen [Daniels, et al. 2002; Loscertales, et al. 2009; Yim, et al. 1998]. Die Mortalitätsrate nach VATS-Lobektomie wird in der Literatur mit einer Spanne von 0,4% [Yim, et al. 1998] bis 3,7% [Daniels, et al. 2002] angegeben. Darüber hinaus erlauben beide Zugangswege eine radikale onkologische Operation, durch die sich vergleichbare wenn nicht verbesserte Überlebensraten erzielen lassen [Flores, et al. 2009; Loscertales, et al. 2009; Thomas, et al. 2002; Whitson, et al. 2008]. Trotz dieser möglichen Vorteile der minimal invasiven Chirurgie werden derzeit, laut Daten der Society of Thoracic Surgeons, in den USA erst 20% der pulmonalen Resektionen mittels VATS durchgeführt [Boffa, et al. 2008].

1.1.3 Fast-track in der Thoraxchirurgie

Die Fast-track-Chirurgie ist ein multimodales Behandlungskonzept, welches aus einer Kombination verschiedener prä-, intra- und postoperativer Maßnahmen besteht. Präoperative Elemente sind eine ausführliche Patienteninformation und -motivation sowie eine verkürzte Nüchternheitsphase für klare Flüssigkeiten. Während der Operation spielen chirurgische Maßnahmen, wie die Anwendung minimal invasiver

Verfahren und der Verzicht bzw. die Reduzierung von Drainagen eine entscheidende Rolle. Von Seiten der Anästhesie gilt es die Allgemeinanästhesie zu optimieren und regionale Schmerzverfahren anzuwenden. Eine adäquate postoperative Analgesie mittels regionalanästhesiologischer Verfahren ermöglicht eine frühzeitige Mobilisation und den zeitigen oralen Kostaufbau [Hensel, et al. 2006; Wilmore, et al. 2001]. Die Arbeitsgruppe um den dänischen Chirurgen Henrik Kehlet hat in den 1990er Jahren dieses Konzept entwickelt. Etabliert hat es sich zunächst im Rahmen der elektiven Dickdarmchirurgie. Es ist aber im Grunde in allen Bereichen der operativen Medizin anwendbar. Ziel der synonym genannten Fast-track-Rehabilitation ist eine beschleunigte postoperative Rekonvaleszenz. Im Vordergrund steht die Verminderung der Häufigkeit allgemeiner Komplikationen. Dieses Ziel soll mit Hilfe einer interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Chirurgen und Anästhesisten erreicht werden [Schwenk, et al. 2005].

Primäre Ziele des Fast-track-Konzeptes im Bereich der Thoraxchirurgie sind eine Verbesserung der präoperativen Lungenfunktion, die Reduktion von Risikofaktoren, der pulmonalen und der allgemeinen Komplikationen sowie der Mortalität [Muehling, et al. 2009]. Zusätzlich zielt die Fast-track-Rehabilitation bei thoraxchirurgischen Patienten auf eine frühzeitige Extubation und letzten Endes auf eine verkürzte Krankenhausverweildauer ab [Campos 2009]. Erreicht werden sollen diese Ziele durch die Anwendung spezifischer Maßnahmen während des Krankenhausaufenthaltes. Um Ängste abzubauen sollten die Patienten vor dem operativen Eingriff informiert und geschult werden. Die Aufstellung von Behandlungszielen kann die Akzeptanz der Fast-track-Rehabilitation erhöhen und die Zufriedenheit der Patienten steigern [Muehling, et al. 2009]. In der präoperativen Phase sollte auf Nikotin verzichtet werden. Die Einstellung des Nikotinkonsums reduziert bei chirurgischen Patienten das Risiko für Komplikationen nach einer Operation. Entscheidend ist hierbei ein Nikotinverzicht von mindestens vier Wochen vor dem geplanten Operationstermin [Thomsen, et al. 2009]. Die Reduktion der postoperativen pulmonalen Komplikationsrate lässt sich durch präoperatives Atemtraining und Inhalationstherapie erzielen [Brandl 1983]. Ein weiterer Aspekt zur Umsetzung des Fast-track-Konzeptes ist die Reduktion der präoperativen Flüssigkeitskarenz. Bei geplanten Eingriffen liegt diese traditionell bei sechs Stunden. Eine Verkürzung dieser Karenzzeit für klare Flüssigkeiten auf bis zu zwei Stunden vor Narkosebeginn gilt mittlerweile bei elektiven Eingriffen als sicher [Spies, et al. 2003]. Appliziert man zusätzlich am Morgen der Operation Energiedrinks, können sowohl die

endokrine Stressantwort als auch die Insulinresistenz reduziert werden. Dies wirkt sich gegebenenfalls positiv auf die postoperative Phase aus [Ljungqvist, et al. 2003]. Zudem gilt es, einen perioperativen Wärmeverlust zu vermeiden, da Hypothermie die Stressantwort verstärkt und somit das kardiovaskuläre System beeinträchtigen kann [Frank, et al. 1995]. Darüber hinaus wird über erhöhte Blutverluste und erhöhte Inzidenzen an Wundinfektionen im Zusammenhang mit Hypothermie berichtet [Kurz, et al. 1996; Schmied, et al. 1996]. Es ist daher sinnvoll, prophylaktisch Warmluftdecken und angewärmte Infusionslösungen zu verwenden [Schoer, et al. 1999]. Zum Fast-track-Konzept in der Thoraxchirurgie zählt außerdem die Verwendung regionaler Anästhesieverfahren, um einerseits die endokrine und metabolische Antwort des Körpers auf den operativen Eingriff zu minimieren und um andererseits eine angemessene postoperative Analgesie zu erzielen [Liu, et al. 1995; Muehling, et al. 2008]. Ein weiterer Faktor ist die Anwendung minimal invasiver Operationstechniken, wodurch chirurgischer Stress reduziert werden kann [Kehlet 1999]. Der Einsatz der VATS im Rahmen der thorakalen Karzinomchirurgie wird nicht als Routineeingriff durchgeführt, da ihr Anwendungsbereich bislang nicht eindeutig umschrieben ist [Alam, et al. 2007]. Einige Autoren geben zu bedenken, dass der Gebrauch von nur einer Drainage im Gegensatz zu den üblichen zwei Thoraxdrainagen nach Thorakotomien in Bezug auf die Fast-track-Rehabilitation sinnvoll sein könnte [Okur, et al. 2009]. In der postoperativen Phase ist eine frühe Mobilisation des Patienten von Vorteil, da Bettruhe vermehrt pulmonale und thrombembolische Komplikationen hervorrufen kann. Die Ergebnisse eines retrospektiven Reviews von Kaneda und Mitarbeitern legen nahe, dass eine frühe Mobilisation – bereits vier Stunden nach der Operation – zu einer verbesserten Erholung der Lungenfunktion führen kann [Kaneda, et al. 2007]. Auch ein schneller postoperativer Kostenaufbau ist Bestandteil dieses Konzeptes [Muehling, et al. 2009]. Für alle zuvor erwähnten Einzelfaktoren ist die Wirksamkeit im Sinne der schnelleren Rekonvaleszenz belegt. Ob die Kombination der genannten Faktoren zu einer schnelleren Heilung und zu einem besseren Outcome bei thoraxchirurgischen Patienten führt, ist nicht eindeutig belegt. Bis zum jetzigen Zeitpunkt existiert über die Beurteilung der Fast-track-Rehabilitation in der Thoraxchirurgie lediglich eine prospektiv randomisierte Studie von Muehling und Mitarbeiter [Muehling, et al. 2008]. Außerdem wurden prospektive Kohortenstudien und Berichte zur Effektivität einzelner Fast-track-Elemente veröffentlicht [Dango, et al. 2008; Das-Neves-Pereira, et al. 2009; Gregor, et al. 2008]. Die Untersuchung von Muehling und Mitarbeiter zeigt eine signifikante

Reduktion der pulmonalen Komplikationsrate in der Fast-track-Gruppe, verglichen mit der konventionellen Gruppe (35% versus 6,6%). Die Hauptunterschiede zwischen den beiden Studiengruppen lagen zum einen in der Art der Schmerztherapie (intravenöse patientenkontrollierte Opioidgabe versus patientenkontrollierte Periduralanalgesie), zum anderen in der Länge der präoperativen Nüchternheitsphase (sechs versus zwei Stunden) [Muehling, et al. 2008]. Die Studie von Gregor und Mitarbeiter berichtet über die ersten Resultate des multimodalen, interdisziplinären und perioperativen Behandlungskonzeptes in der Thoraxchirurgie an einer deutschen Klinik. Aus dieser Arbeit ergibt sich eine Verringerung der allgemeinen Komplikationen und eine Beschleunigung der Rehabilitation bei elektiven thoraxchirurgischen Eingriffen [Gregor, et al. 2008]. Dango und Mitarbeiter zielten mit ihrer prospektiven Studie darauf ab, den Einsatz einer thorakalen Periduralanalgesie bei 277 Patienten mit anterolateraler Thorakotomie zu evaluieren. Im Ergebnis favorisieren sie die Periduralanalgesie bei Fast-track-Konzepten, da sich durch ihren Einsatz die postoperative Rekonvaleszenz optimieren lässt [Dango, et al. 2008]. In der retrospektiven Studie von Das-Neves-Pereira und Mitarbeiter wurden einzelne Fast-track-Elemente im Rahmen von Lobektomien bei Lungenkrebspatienten untersucht [Das-Neves-Pereira, et al. 2009]. Eine noch im OP-Saal vollzogene postoperative Extubation, die Anwendung einer regionalen thorakalen Periduralanalgesie, der frühe postoperative Kostaufbau und eine frühzeitige Mobilisation des Patienten scheinen die postoperative Komplikationsrate zu verringern und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes zu verkürzen [Das-Neves-Pereira, et al. 2009].

1.2 Schmerzen

1.2.1 Pathophysiologische Grundlagen des Akutschmerzes

Der Akutschmerz tritt infolge von pathophysiologischen Mechanismen oder im Rahmen eines iatrogen hervorgerufenen operativen Eingriffes auf. Er resultiert aus einer Gewebeerletzung, die mechanischer, thermischer oder chemischer Art sein kann. Die Ursache des akuten Schmerzes liegt vor allem in einer lokalen Entzündungsreaktion und den darauffolgenden Reparationsvorgängen. Ein Abklingen der akuten Schmerzen vollzieht sich in der Regel vollständig mit Heilung der Verletzung und Verschwinden der Entzündung. Bei der Wahrnehmung von akuten Schmerzen handelt es sich nicht ausschließlich um die Abbildung eines sensorischen Reizes im Kortex, es ist viel mehr

ein komplexes Zusammenwirken aus elektrophysiologischer Reizleitung, humoralen Reaktionen und der integrierten Bewertung des Reizes unter sensorischen und emotionalen Einflüssen im Zentralnervensystem [Simanski, et al. 2003].

Vereinfacht lässt sich die Nozizeption in drei Stufen darstellen:

Zunächst findet im Bereich des peripheren Gewebes eine Reizung der Nervenendigung (Nozizeptoren) durch verschiedenste Reize statt. Anschließend kommt es zur Weiterleitung der Reize auf der Ebene des Rückenmarks. Hier geschieht eine Reizüberleitung (Tractus spinothalamicus anterior), wobei deszendierende, bulbospinale Bahnen und lokale humorale Einflüsse reguliert werden. Die dritte Stufe der Schmerzwahrnehmung läuft zentralnervös ab und ist eine Teilleistung des limbischen Systems, des Kortex, des Thalamus, des Inselorgans und anderer Hirnanteile. Im Hinblick auf die Umsetzung von Therapiekonzepten zur Behandlung von akuten Schmerzen ist die Kenntnis der Nozizeption und deren therapeutische Einflussfaktoren, das Zyklooxygenasesystem, die μ -Rezeptoren sowie die N-methyl-D-aspartic acid (NMDA)- und α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate (AMPA)-Rezeptoren, von großer Relevanz für die Ausübung einer guten Schmerztherapie.

Von großer therapeutischer Bedeutung im Bezug auf Akutschmerzen in der Peripherie ist die Zyklooxygenasehemmung. Im Entzündungsgebiet kommt es aufgrund von einer Nozizeptorreizung zur Synthese des Isoenzym Zyklooxygenase II. Es erfolgt weiterhin ein Umbau des Isoenzym zu Prostaglandinen, welche ihrerseits zu einer Rekrutierung von Nozizeptoren und zu einer Steigerung der Schmerzübertragung führen. Insbesondere Schmerzen, die im Zusammenhang mit Entzündungsreaktionen auftreten, werden durch die Zyklooxygenasehemmung und somit durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese reduziert.

Eine Neubildung von Opioidrezeptoren findet ebenfalls im Entzündungsgebiet statt. Dies macht man sich im klinischen Alltag bei der peripheren Anwendung von Opioiden mittels regionaler Analgesie zu nutze.

Auf Rückenmarksebene spielen diverse Regulationsvorgänge eine Rolle bei der Übertragung von Schmerzreizen. Die Ausschüttung vom Botenstoff Glutamat wird über einen anhaltenden Schmerzreiz aus der Peripherie bestimmt. Glutamat bindet an AMPA- Rezeptoren. Es folgt eine Verdrängung des Mg-Ions aus dem NMDA-Rezeptor und stattdessen eine Glutamatbindung. Als Folge strömen massiv Ca^{++} -Ionen in den Intrazellulärraum. Dies führt wiederum über eine Reduktion der Depolarisationsschwelle

zu einer Sensibilisierung der korrespondierenden Schmerzfasern und äußert sich klinisch in einer Hyperalgesie [Simanski, et al. 2003].

Auch im Rückenmark lässt sich mit Hilfe einer Zyklooxygenasehemmung eine Minderung der erhöhten nozizeptiven Signalüberleitung erreichen. Eine dosisabhängige Erhöhung der Depolarisationsschwelle von Interneuronen der Nozizeption kann durch die Wirkung von Opioiden an μ - und δ -Rezeptoren auf Rückenmarksebene erzielt werden.

Bei der Schmerzwahrnehmung im Zentralen Nervensystem erfolgt eine simultane Aufarbeitung sensorischer und emotionaler Gesichtspunkte. Die emotionale Beurteilung des Schmerzes wird von Erinnerungen, Erfahrungen und sekundären Assoziationen geprägt. Es ist belegt, dass Angst vor Schmerzen aufgrund früherer Erfahrungen zu einer Steigerung des Schmerzempfindens führt [Simanski, et al. 2003]. Eine Opioidbindung an μ -Rezeptoren im Thalamus kann in einer gedämpften Schmerzwahrnehmung enden [Simanski, et al. 2003].

1.2.2 Akutschmerztherapie in der operativen Medizin

50-70% der chirurgischen Patienten suchen wegen akuter Schmerzen ihren Arzt auf. An der Beseitigung des Schmerzes wird häufig der Erfolg einer medizinischen Behandlung gemessen. Dem Schmerz kommt laut verschiedener nationaler und internationaler Patientenumfragen der letzten 10-20 Jahre sowie aus Sicht der Ärzte eine enorme Bedeutung zu [Neugebauer 2003]. Schmerz dient als diagnostisches Merkmal. Der Schmerzcharakter, seine Lokalisation und sein Verlauf sind entscheidende Wegweiser zur Diagnose [Zinganell 1992]. Akuter postoperativer Schmerz resultiert per definitionem aus einem operativen Einschnitt und den dadurch auftretenden Folgen. Es ist von entscheidender Bedeutung, dass Schmerz ein Stressfaktor ist und eine schlechte Auswirkung auf die perioperative Pathophysiologie hat. Es kommt unter Schmerzen zu einer Erhöhung des Sympathikotonus, was wiederum zu einer Belastung für den gesamten Organismus führt. Zur Verbesserung der Akutschmerztherapie müssen zahlreiche Faktoren berücksichtigt werden. Hierunter fällt der Gebrauch geeigneter Analgetika und Analgesieverfahren, auf der Basis von standardisierten Therapiekonzepten und unter Anpassung an klinikinterne Ressourcen. In den Vereinbarungen der Bundesverbände aus dem Jahr 1992 wird Folgendes postuliert: „Die Schmerzbehandlung verbessert die Lebensqualität des Patienten und

kann die Heilungschancen erhöhen, sowie die Behandlungsdauer verkürzen“ [Zinganell 1992].

Bereits 1992 wurden erste Schritte zur Verbesserung der Akutschmerztherapie eingeleitet. Eine Vereinbarung der Berufsverbände deutscher Chirurgen (BDC) und Anästhesisten (BDA) regelt seither die Zuständigkeit für die Akutschmerztherapie. Es ergibt sich danach eine Aufteilung der fachlichen Zuständigkeit, je nachdem, wo der Patient gerade stationär behandelt wird. Für die postoperative Schmerztherapie auf einer chirurgischen Bettenstation ist demnach der Chirurg zuständig. Im Aufwachraum und auf Intensivstationen mit anästhesiologischer Leitung kommt dem Anästhesisten in Zusammenarbeit mit dem Operateur diese Aufgabe zu [Zinganell 1992].

Im Jahr 1995 kam es zu einem interdisziplinären Expertentreffen, an dem Anästhesisten und Chirurgen mit der Zielsetzung teilnahmen, eine Leitlinie mit klinisch praktischen Empfehlungen im Hinblick auf die Akutschmerztherapie in Deutschland zu erstellen. Daraufhin erschien 1997 die Publikation „Die Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“. Die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) erteilte einer Expertenkommission die Aufgabe aus der Publikation von 1997 eine gleichnamige Leitlinie der DIVS zu entwickeln. Die Registrierung im Leitlinienregister der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) erfolgte 1999 mit der Entwicklungsstufe S2. Die S2-Leitlinie beinhaltet allgemeingültige Therapieansätze akuter Schmerzen: generelle Aspekte zu medikamentösen und nichtmedikamentösen Analgesieverfahren, zur Schmerzdokumentation und -anamnese. Die 2007 veröffentlichte S3-Leitlinie beinhaltet darüber hinaus einen speziellen, von der jeweiligen operativen Prozedur abhängigen Teil [Laubenthal, et al. 2006].

1.2.3 Schmerzmessung und -dokumentation

Die im Jahr 1974 gegründete International Association for the Study of Pain (IASP) erarbeitete folgende Schmerzdefinition: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktuellen oder potentiellen Gewebeschädigungen verknüpft ist oder mit Begriffen solcher Schädigungen beschrieben wird“ [Merskey 1994].

Das Erleben von Schmerzen ist von Mensch zu Mensch sehr verschieden und die Intensität wird individuell unterschiedlich stark wahrgenommen. Es existiert eine Vielzahl von bekannten Einflussfaktoren. So spielt die psychische Verfassung und auch die Emotionslage des Patienten eine entscheidende Rolle in der Bewertung sowie

Wahrnehmung von Schmerzzuständen. Auch die Motivation und die Erwartungshaltung jedes Einzelnen sind entscheidend. Letztendlich üben die Art des Eingriffs, die Schnittführung und das Narkoseverfahren Einfluss auf das bewusste Erleben von akuten Schmerzen aus [Simanski, et al. 2003]. Beispielsweise kann eine thorakoskopische Pleurektomie bei Spontanpneumothorax trotz des minimal invasiven Zugangs starke und lang anhaltende Schmerzen hervorrufen. Die perioperative Schmerztherapie muss diesen Aspekt berücksichtigen [Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) 2009].

Schmerz zu messen heißt, einen klinischen oder experimentellen Schmerz anhand von objektiven und subjektiven Messinstrumenten zu quantifizieren. Synonym zur Schmerzmessung lassen sich die Begriffe Dolorimetrie und Algesimetrie anwenden.

Als Verfahren der Wahl zur Messung von Akutschmerzen gilt in der Routine des Klinikalltags die Anwendung eindimensionaler Messverfahren. Dabei wird die subjektiv erlebte Intensität des Schmerzes anhand von Ordinalskalen erfasst. Diese Skalen sind charakterisiert durch eine einfache Handhabung, eine als ausreichend angesehene Sensitivität und durch die Festlegung von Endpunkten. Alle diese Charakteristika führen zu einer guten Anwendbarkeit und schnellen Erfassung der Schmerzintensität [Simanski, et al. 2003].

Man unterscheidet hierbei die visuelle Analogskala (VAS), bei der die Patienten mittels eines Verschiebelineals ihre subjektiv wahrgenommene Schmerzintensität festlegen müssen, von der verbalen Ratingskala (VRS). Im Rahmen der Anwendung der VRS sind folgende Begriffskategorien vorgegeben: „kein Schmerz, mäßiger Schmerz, mittelstarker Schmerz, starker Schmerz, stärkster vorstellbarer Schmerz“. Der Patient muss hierbei eine Einordnung seiner Schmerzstärke zu einer der vorgegebenen Kategorien treffen. Nutzt man hingegen die numerische Ratingskala (NRS), so müssen die Patienten ihre Schmerzstärke quantitativ mit Werten von 0 bis 10 angeben [Downie, et al. 1978; Jensen, et al. 1986; Simanski, et al. 2003]. In Bezug auf Reliabilität, Validität und klinische Praktikabilität ergeben sich bei den oben aufgeführten Methoden zur Messung von Schmerzen keine signifikanten Unterschiede [Jensen, et al. 1986]. Die Einschätzung der Schmerzintensität ist eine subjektive Selbsteinschätzung des Patienten. Fremdeinschätzungen durch Ärzte oder das Pflegepersonal gelten als unzureichend. Lediglich in Ausnahmefällen, wie zum Beispiel bei der Behandlung von bewusstseinsgetrübten Patienten oder von Kleinkindern und Säuglingen, erfolgt die Schmerzeinschätzung durch eine andere Person [Teske, et al. 1983].

Demgegenüber stehen mehrdimensionale Messverfahren. Hierbei handelt es sich um Fragebögen, mit denen der Schmerz des Patienten bewertet wird. Benötigt werden dafür ein wacher, orientierter Patient und viel Zeit. Im Alltag des Akutkrankenhauses sind mehrdimensionale Messverfahren zur Schmerzquantifizierung demnach nicht gut umsetzbar. Sie finden vielmehr ihre Anwendung bei chronischen Schmerzpatienten [Simanski, et al. 2003].

Möchte man eine adäquate Schmerztherapie erzielen, so sind Schmerzmessung und -dokumentation die Grundpfeiler. Idealerweise sollten die Schmerzen mindestens zweimal pro Tag in Ruhe und unter Belastung notiert werden.

1.3 Analgesieverfahren

1.3.1 Chirurgische Möglichkeiten der Schmerzreduktion

Thoraxchirurgische Eingriffe verursachen in der Regel mittel- bis hochgradige Schmerzen nach der Operation. Der Operateur kann bereits vorbeugend Maßnahmen ergreifen, um das Ausmaß der induzierten postoperativen Schmerzen zu minimieren. Zu unterschiedlichen Zeitpunkten kann er mittels zahlreicher Interventionen positiven Einfluss auf die Schmerzentwicklung nehmen.

Vor jeder Operation sollte der Patient ausführlich über die Art des operativen Eingriffs und die damit im Zusammenhang stehenden Schmerzen aufgeklärt werden. Es ist wichtig, Therapiemöglichkeiten zur Schmerzreduktion im Vorfeld zu erläutern, um potentielle Ängste des Patienten zu verringern. Außerdem kann auf diesem Wege die Schmerzbewertung und der Bedarf an Schmerzmitteln nach der Operation positiv beeinflusst werden. Sowohl prä- als auch intraoperativ sollte der Patient schonend gelagert werden. Mit Hilfe einer guten Polsterung lassen sich gefürchtete Druckschäden und Nervenläsionen vermeiden. Intraoperativ besteht die Möglichkeit durch die Wahl des Zugangsweges, die Dauer und die Intensität postoperativer Schmerzen zu beeinflussen [Geißler 2003]. Eine weitere Maßnahme im Hinblick auf eine mögliche Schmerzreduktion besteht darin, die Indikation für Thoraxdrainagen streng zu stellen. Außerdem kann die Verwendung von resorbierbarem Nahtmaterial sinnvoll sein, um dem Patienten eine schmerzhafte Entfernung von gegebenenfalls eingewachsenen Fäden zu ersparen.

1.3.2 Nichtmedikamentöse Verfahren

Nichtmedikamentöse Verfahren zur Linderung von akuten postoperativen Schmerzen werden ergänzend zu den chirurgischen, pharmakologischen und regional-anästhesiologischen Verfahren eingesetzt. Zu den unterstützenden Maßnahmen zählt vor allem die Physiotherapie [Meißner 2003]. Die physiotherapeutische Behandlung thoraxchirurgischer Patienten sollte bereits mit dem Tag der stationären Aufnahme begonnen und nach der Operation fortgesetzt werden. Eine wichtige Komponente besteht darin, bereits präoperativ die richtige Atem- und Hustentechnik zu erlernen [Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) 2009]. Durch die Nutzung physikalischer Faktoren wie Wärme, Kälte oder Ruhigstellung lassen sich akute Schmerzen reduzieren. Weitere Techniken stammen aus dem psychologischen Bereich und dienen der Vermeidung von Ängsten und Anspannung. Ein einfaches Beispiel hierfür ist die Ablenkung vom Schmerz durch Fernsehen oder Musik. Durch schmerztherapeutische Maßnahmen, die der Patient eigenständig anwenden kann (z.B. progressive Muskelrelaxation oder autogenes Training, PCA, TENS) wird die Selbstkontrolle erhöht. Studien haben ergeben, dass Patienten, die darauf vertrauen, selbst den Schmerz beeinflussen zu können, weniger starke Schmerzen empfinden. Nichtmedikamentöse Verfahren sind eine sinnvolle, nebenwirkungsarme Ergänzung zur Therapie von Schmerzen. Sie können den postoperativen Schmerzmittelbedarf verringern. Aufgrund der persönlichen Zuwendung erhöht sich außerdem die Zufriedenheit der Patienten [Meißner 2003].

1.3.3 Systemische Pharmakotherapie

Gerade im Bereich der Thoraxchirurgie muss den Patienten deutlich gemacht werden, dass eine postoperative Schmerzreduktion bzw. Schmerzfreiheit eine Grundvoraussetzung für das pulmonale Rehabilitationsprogramm ist. Eine frühe Mobilisation des Patienten und das wirkungsvolle Abhusten bzw. Ein- und Ausatmen ist nur auf der Basis einer effizienten, individuell angepassten postoperativen Analgesie möglich [Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) 2009]. Im Bereich der Analgesieverfahren gibt es unterschiedliche schmerztherapeutische Möglichkeiten.

Zur systemischen Schmerztherapie von akuten Schmerzen wird das so genannte umgekehrte Stufenschema der WHO eingesetzt. Hierbei ist es wichtig, dass Nicht-Opioidanalgetika in jeder Stufe als Basismedikation eingesetzt werden. Dadurch kommt es zu einem Opioid einsparenden Effekt. Des Weiteren wird zu Beginn der Analgetikatherapie mit der zusätzlichen Applikation von stark wirksamen Opioiden begonnen. Kommt es im Therapieverlauf zu einer Kontrolle der Schmerzen, so wird die Therapie auf mittelstarke Opioide umgestellt. Bei einer weiteren Reduktion des Schmerzmittelbedarfs wird die niedrigste Stufe des Schemas erreicht: die alleinige Nicht-Opioidanalgetika-Gabe. Das Prinzip der Kombination unterschiedlicher Schmerzmittelgruppen basiert auf der Vorstellung, dass es durch die verschiedenen Ansatzpunkte in der Schmerzbahn zu einem synergistischen bzw. additiven Effekt kommt und dadurch sowohl Schmerzmittelbedarf als auch Nebenwirkungen der Analgetika reduziert werden können [Neugebauer 2003]. Ein weiterer entscheidender Grundsatz ist, wie bereits oben erwähnt, die rechtzeitige Gabe einer ausreichend hohen Dosis an Schmerzmitteln, um den Patienten in der schmerzfremen Zone zu behalten [Neugebauer 2003].

1.3.4 Rückenmarksnahe Verfahren

Durch die epidurale Applikation analgetisch wirksamer Medikamente kann ebenfalls eine postoperative Analgesie erreicht werden [Ballantyne, et al. 1998; Kavanagh, et al. 1994]. Epidural angewendete Substanzklassen sind sowohl Lokalanästhetika, als auch Opiode. Darüber hinaus können zusätzlich alpha-2-Agonisten wie beispielsweise Clonidin eingesetzt werden. Es finden insbesondere länger wirksame Lokalanästhetika in niedriger Konzentration wie Ropivacain 0,1-0,2% Anwendung. Zu den am häufigsten epidural verabreichten Opioidanalgetika gehören Fentanyl, Sufentanil sowie Morphin. Auf der Grundlage von Ergebnissen zahlreicher randomisierter Studien hat sich die Kombination von Lokalanästhetikum und Opioid für die Periduralanalgesie bewährt [Macias, et al. 2002; Mahon, et al. 1999; Mourisse, et al. 1992]. Die gemeinsame Gabe hat den Vorteil, dass die Lokalanästhetikakonzentration vermindert werden kann und somit die Gefahr einer motorischen Blockade gebannt wird. Außerdem ist bei einer kombinierten Gabe nur eine geringere Opioiddosis für eine adäquate Analgesie nötig, so dass opioidtypische Nebenwirkungen wie Atemdepression reduziert werden [Hensel 2005; Tryba 2003]. Im Zusammenhang mit der PDK-Technik können zahlreiche Komplikationen auftreten, die jedoch bei leitliniengerechter Ausführung eine niedrige Inzidenz haben. Laut einer Querschnittstudie in britischen Kliniken liegt die Inzidenz schwerer Komplikationen zwischen 2 und 4,2 pro 100.000 Regionalanästhesien [Cook, et al. 2009]. Tabelle 1 zeigt wichtige Komplikationen der PDA.

Die PDA zeigt gegenüber einer systemischen Therapie mit Opioiden weniger Nebenwirkungen sowie eine geringere Rate an Komplikationen bei ähnlich zufriedenstellender Schmerzausschaltung [Wu, et al. 2005]. Auch die randomisierten Studien von Azad und Mitarbeiter (2000) und von v. Dossow und Mitarbeiter (2001) stützen die Aussage, dass die thorakale PDA hinsichtlich des analgetischen Effektes der intravenösen PCA überlegen ist [Azad, et al. 2000; Von Dossow, et al. 2001]. Es ist weiterhin belegt, dass sich die thorakale PDA im positiven Sinne auf das postoperative Outcome von Patienten der Thoraxchirurgie auswirkt. Auf der Basis einer kumulativen Untersuchung von 65 randomisierten kontrollierten Studien schließen Ballantyne und Mitarbeiter darauf, dass die thorakale Periduralanalgesie verglichen mit einer Allgemeinanästhesie und der systemischen Schmerzmitteltherapie die pulmonalen Komplikationen nach einer Operation senkt [Ballantyne, et al. 1998].

Tab. 1: Komplikationen der PDA

Komplikationen	Beispiele und Häufigkeiten / Inzidenzen
<u>Frühkomplikationen</u>	
Sympathikusblockade	RR-Abfall
Totale Spinale	Prophylaxe bei PDK mittels Testdosis
Toxische Reaktion von LA	
Blutungskomplikation	Epidurales Hämatom 1:168.000 [Ruppen, et al. 2006] bzw. 1:190.000-200.000 [Heck, et al. 2004]
Versagerquote	PDA: ca. 3-5% [Heck, et al. 2004]
Duraperforation	mit Periduralnadel oder primäre und sekundäre Katheterperforation 0,4-3,4% [Heck, et al. 2004]
Katheterdiskonnektion und -dislokation	Katheterdislokation 7-30% [Heck, et al. 2004]
<u>Postoperative Komplikationen</u>	
Postpunktioneller Kopfschmerz	abhängig von Technik und LA: < bzw. 27G 2%, 24G 1-30%, 16-18G 80-85% [Heck, et al. 2004]
Infektion des Einstichkanals	je nach Liegedauer 0,5-10% [Tryba 2003]
Epidurale Infektion	1:145.000 [Ruppen, et al. 2006] Inzidenz epidural-spinaler Abzesse zw. 1:1.700 und 1:21.000 [Morin, et al. 2006] Bakterielle Meningitis zw. 1:19.000 und 1:53.000 (stark abhängig von der Lokalisation des PDK) [Morin, et al. 2006]
Neurologische Komplikationen	- Bleibende neurologische Schädigung 1:240.000 - Transiente neurologische Schädigung 1:6700 [Ruppen, et al. 2006]
Harnverhalt	1-3% je nach LA bis zu 50% [Heck, et al. 2004]

1.3.5 Nervenblockaden

Ein weiteres Analgesieverfahren im Rahmen der Thoraxchirurgie stellt die paravertebrale Nervenblockade da. Hierbei wird ein Lokalanästhetikum zwischen den Processus transversus der Wirbelkörper eingebracht. Es resultiert eine einseitige somatische und sympathische Blockade von Nervenfasern [Davies, et al. 2006]. Eine thorakale Paravertebralblockade (PVB) kann alternativ zur thorakalen PDA eingesetzt werden [Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) 2009]. In einer Metaanalyse von 2006 konnten Davies und Mitarbeiter zeigen, dass eine PVB bei thoraxchirurgischen Patienten eine gleichwertige Analgesie hervorrufen kann wie eine Periduralanästhesie. Allerdings scheint die PVB nebenwirkungsärmer zu sein und im Vergleich zur thorakalen Periduralanalgesie die postoperative pulmonale Komplikationsrate zu reduzieren [Davies, et al. 2006].

Periphere Nervenblockaden können zur Analgesie des Thorax herangezogen werden, wenn sowohl eine PDA als auch eine PVB nicht durchführbar sein sollten [Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) 2009]. Bei diesem Analgesieverfahren werden die Interkostalnerven peripher blockiert. Dies führt wiederum zu einer Unterbrechung der afferenten Schmerzübertragung der C-Fasern auf das Rückenmark [Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) 2009]. Auf diese Weise kann bei thoraxchirurgischen Eingriffen eine intraoperativ durchgeführte Interkostalblockade zu einer guten Analgesie in den ersten postoperativen Stunden führen. Da der Rumpf ein gut vaskularisierter Bereich ist, sind dennoch Wiederholungspunktionen notwendig, um eine adäquate Schmerztherapie über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten. Die Wirkungsdauer wird durch das applizierte Lokalanästhetikum, durch den Einsatz von Adjuvantien und durch die Verwendung von Katheterverfahren maßgeblich beeinflusst. Adjuvantien können die periphere Nervenblockade auf 10 bis 12 Stunden ausweiten [Tryba 2003]. Ein wesentlicher Nachteil der PVB ist der größere Zeitaufwand im Vergleich zu PDA.

1.3.6 Präemptive Analgesie

Unter präemptiver Analgesie versteht man eine antinozizeptive Behandlungsmethode, die das Entstehen zentraler Sensibilisierungsprozesse durch einen afferenten Input verhindern soll. Die Idee der präemptiven Analgesie beruht auf Erkenntnissen aus experimentellen Tierstudien über die Plastizität des Nervensystems. Das Konzept vertritt die Auffassung, dass die neurophysiologischen Folgen eines Schmerzreizes besser durch die vorzeitige als durch eine anschließende Verabreichung analgetisch wirksamer Substanzen unterdrückt werden können [Kissin 2000; Woolf, et al. 1993]. Mittels tierexperimentellen Untersuchungen konnte belegt werden, dass die Infiltration eines Lokalanästhetikums vor dem schädigenden Ereignis durch Unterbrechung der afferenten Impulse die Sensibilisierung des zentralen Nervensystems verhindert [Woolf, et al. 1986]. Hieraus lassen sich zwei, für die klinische Praxis wichtige, Kernhypothesen der präemptiven Analgesie ableiten:

- Eine vor der Schmerzentstehung gegebene Analgesie ist effektiver als die gleiche nach dem Schmerzereignis.
- Ein vor dem Schmerzereignis verabreichtes Schmerzmedikament erzielt eine Analgesiedauer, die die pharmakologische Wirkdauer des Medikaments selbst deutlich überdauert und somit den postoperativen Schmerzmittelverbrauch verringert.

Hieraus lässt sich ableiten, dass durch eine zusätzliche effektive präoperative bzw. präinzisionale Analgesie der Entwicklung von postoperativen Schmerzen, die während der Operation durch Veränderungen im ZNS resultieren, entgegengewirkt werden kann. Man bedenke hierbei, dass „präemptiv“ nicht gleichzusetzend mit „vor der Operation“ zu verstehen ist. Eine zwar vor dem operativen Eingriff durchgeführte, aber unzureichende Schmerztherapie, d.h. die zu keiner Schmerzausschaltung führt, kann keinen präemptiven Effekt nach sich ziehen. In zahlreichen Studien wurden verschiedenste Analgetika (z.B. Lokalanästhetika, Opioide, NSAIDs, Ketamin) auf unterschiedlichsten Applikationswegen (z.B. rückenmarksnah, per os, subkutan) im Sinne der präemptiven Analgesie angewendet. Dennoch ist bis heute die klinische Datenlage zur präemptiven Analgesie für den Menschen nicht eindeutig.

1.4 Studienmedikamente

1.4.1 Ropivacain

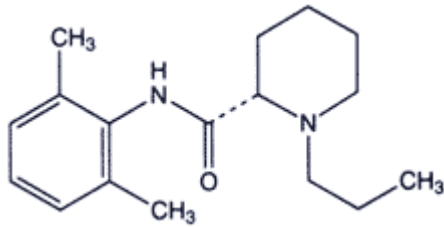


Abb. 1: Strukturformel Ropivacain

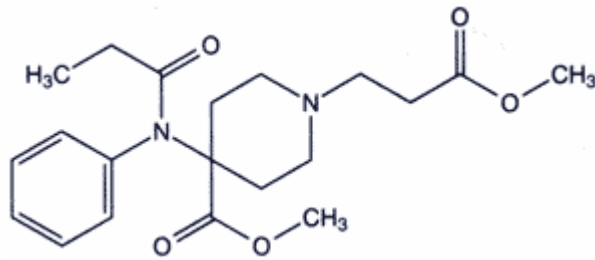
Ropivacain (Naropin[®], Molekulargewicht: 328,9 Da) zählt zu der Substanzklasse der Lokalanästhetika und ist ein schwach basisches Amin. In seiner undissoziierten Form ist es lipophil und dadurch ZNS-gängig. Ropivacain gelangt als nicht-dissoziierte Base zum Wirkort und wird dort dissoziiert. Das wasserlösliche Kation löst eine Nervenblockade aus [Karow, et al. 2008]. Hierbei handelt es sich um eine reversible Blockade der Erregungsentstehung und -fortleitung durch die Blockierung der Natriumkanäle von intrazellulär. Es kommt zu einer Hemmung des Natriumeinstroms, wodurch eine Depolarisation ausbleibt und kein Aktionspotential fortgeleitet werden kann [Simanski, et al. 2003]. Pharmakodynamisch ist Ropivacain durch seine lange Wirkdauer gekennzeichnet, die ihrerseits vom Applikationsort abhängt. Ropivacain besitzt eine lineare Kinetik und die maximale Konzentration im Plasma ist proportional zur applizierten Dosis [AstraZeneca 2004].

Aufgrund der verminderten Kardiotoxizität kann Ropivacain in höheren Konzentrationen eingesetzt werden als z.B. Bupivacain oder Levobupivacain. Außerdem werden motorische Fasern in einem geringeren Maße blockiert als beim Bupivacain, so dass es sich besonders für eine Differenzialblockade eignet [Markham, et al. 1996]. Ropivacain ruft eine örtlich begrenzte, reversible Hemmung des Schmerzempfindens hervor. Zu den Anwendungstechniken zählen:

- Periduralanästhesie (für chirurgische Eingriffe und den Kaiserschnitt).
- Plexusblockaden
- Leitungs- und Infiltrationsanästhesien
- Periphere Nervenblockaden

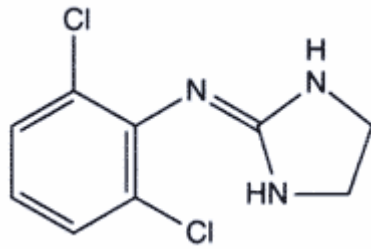
Es besteht die Möglichkeit, Ropivacain kontinuierlich über einen PDK oder intermittierend durch Bolusgaben zu applizieren [AstraZeneca 2004].

1.4.2 Remifentanyl

**Abb. 2: Strukturformel Remifentanyl**

Remifentanyl (Ultiva[®], Molekulargewicht: 412,9 Da) ist ein hochpotenter selektiver μ -Opiatrezeptor-Agonist aus der Gruppe der 4-Anilino-piperidin-Opioide [Feldman, et al. 1991] und wird in der Anästhesie weit verbreitet als Schmerzmittel eingesetzt. Die starke analgetische Potenz beruht auf der Bindung an μ -Rezeptoren, die eine Aktivierung des Membran-assoziierten G-Proteins auslöst. Daraufhin kommt es zu einer Öffnung von Kaliumkanälen und einem Kaliumausstrom aus der Zelle. Dies führt zu einer Hyperpolarisation und die Zelle wird unempfindlich für exzitatorische Reize. Klinisch zeigt sich eine Analgesie. Die chemische Struktur von Remifentanyl weist einen Propionsäuremethylester am Piperidin N auf. Diese Esterstruktur ist für die organunabhängige Elimination von Remifentanyl verantwortlich. Mittels ubiquitär in Blut und Gewebe vorkommender unspezifischer Esterasen wird Remifentanyl rasch metabolisiert. Der inaktive Hauptmetabolit GI-90291 wird unverändert über die Nieren ausgeschieden [Egan 1995]. Die Remifentanylgabe ist charakterisiert durch einen raschen Wirkungseintritt (Anschlagzeit von 1-1,5 Min.) [Scholz, et al. 1996] und eine kurze Wirkdauer von ca. 10 Minuten (Eliminationshalbwertszeit von 10-20 Min.) [Patel, et al. 1996]. Hieraus resultiert ein optimales Opioid im Hinblick auf gute Steuerbarkeit. Pharmakodynamisch zeichnet sich Remifentanyl durch eine große therapeutische Breite sowie durch die Tatsache, dass es keiner Dosisanpassung bei Leber-, bzw. Niereninsuffizienz bedarf, aus. Von klinischer Bedeutung ist, dass aufgrund des rapiden Metabolismus rechtzeitig, d.h. schon vor Beendigung der Remifentanylgabe, die Verabreichung anderer Analgetika initiiert werden muss, um eine adäquate postoperative Schmerzausschaltung gewährleisten zu können [Scholz, et al. 1996]. Im Falle einer Intoxikation mit Opioiden kann auf das spezifische Antidot Naloxon zurückgegriffen werden, das an allen μ -Rezeptoren antagonistisch wirkt.

1.4.3 Clonidin

**Abb. 3: Strukturformel Clonidin**

Clonidin (Paracefan[®], Molekulargewicht: 230,09 Da) gehört in die Stoffgruppe der zentralen α -Sympathomimetika. Aus biochemischer Sicht handelt es sich um ein Imidazolderivat. Clonidin verteilt sich rasch im Gewebe und kann wegen seiner hohen Fettlöslichkeit die Blut-Hirn-Schranke überschreiten. Intravenös verabreichtes Clonidin wird zum Großteil renal eliminiert. Im zentralen Nervensystem verursacht Clonidin in erster Linie eine Stimulation der postsynaptischen α -2-adrenergen Rezeptoren. Hieraus resultiert eine Verminderung der Sympathikusaktivität. Anwendung findet Clonidin vor allem in der Intensivmedizin. Dort wird es zur Intervention bei sympathoadrenerger Hyperaktivität im Zusammenhang mit zentralen Erregungszuständen wie dem akuten Alkoholentzugssyndroms eingesetzt. Darüber hinaus ist Clonidin sowohl zur kombinierten Therapie der Hypertonie als auch zur Behandlung einer hypertensiven Krise indiziert [Karow, et al. 2008]. Weiterhin entfaltet Clonidin als α -2-Agonist über das absteigende noradrenerge System im Rückenmark seine Wirkung und kann somit eine entscheidende Rolle bei der Modulation von Schmerzen führen. Clonidin kann Schmerzen durch einen Opioid-unabhängigen Mechanismus vermindern [Spaulding, et al. 1979]. Alpha-2-Rezeptor-Agonisten wie Clonidin sind dafür bekannt, den Anästhesiemittelbedarf zu reduzieren und die sympathoadrenerge Antwort während einer Operation abzumildern [Dorman, et al. 1997]. Sowohl die i.v. als auch die epidurale Gabe von Clonidin kann eine postoperative Analgesie hervorrufen [Bernard, et al. 1991; Bonnet, et al. 1989]. In mehreren Studien [Bonnet, et al. 1989; Carroll, et al. 1993; De Kock, et al. 1993] wurde untersucht, welcher Applikationsweg von Clonidin im Bezug auf eine effektive Analgesie sinnvoller ist. Bisher konnte keine definitive Aussage getroffen werden. Laut einer Studie von Bernard und Mitarbeiter kann eine postoperative Analgesie mittels Clonidin sowohl durch eine epidurale, als auch durch eine i.v.-Gabe erreicht werden [Bernard, et al. 1995]. In einer Studie von De Kock und

Mitarbeiter führte intraoperativ i.v. appliziertes Clonidin bei Patienten der Bauchchirurgie zu einer verbesserten postoperativen Analgesie und einem reduzierten Morphiumbedarf [De Kock, et al. 1992]. Der Vergleich zwischen einer intra- bzw. postoperativen Gabe von i.v. Clonidin durch De Kock und Mitarbeiter zeigte, dass die intraoperative Applikation die Hauptdeterminante für die Reduktion des Schmerzmittelbedarfs ist [De Kock, et al. 1994].

Tab. 2: Sehr häufige und häufige Nebenwirkungen der Studienmedikamente

Wirkstoff	Sehr häufige(>1/10) NW	Häufige(>1/100) NW
Ropivacain	Kopfschmerzen Bradykardie Hypotonie Übelkeit, Erbrechen Harnretention	Schwindel Synkopen Hypertonie Dyspnoe
Remifentanil	Muskelrigidität Hypotonie Übelkeit, Erbrechen	Bradykardie postoperative Hypertonie Postoperatives Frösteln akute Atemdepression Pruritus
Clonidin	Sedierung, Müdigkeit Bradykardie Hypotonie Mundtrockenheit, Obstipation	Kopfschmerzen, Schwindel Verminderung des Tränenflusses orthostatische Beschwerden Übelkeit, Erbrechen Urtikaria, Pruritus Potenzstörungen

NW = Nebenwirkungen

1.5 Herleitung der Aufgabenstellung

Für eine schnelle postoperative Rekonvaleszenz und eine hohe Patientenzufriedenheit ist eine adäquate Schmerztherapie eine der wesentlichsten Voraussetzungen. Basierend auf der prä- und intraoperativen Anwendung unterschiedlicher Analgesieregime zielt diese Studie darauf ab, das effektivste Verfahren in Bezug auf die postoperative Schmerzfreiheit bei thoraxchirurgischen Eingriffen herauszufinden.

Die thorakale Periduralanalgesie (PDA) ist eine wesentliche Säule der postoperativen Schmerztherapie. Ihre Bedeutung für das klinische Outcome operativer Patienten konnte eindrucksvoll durch Meta-Analysen nachgewiesen werden [Rodgers, et al. 2000]. Es konnte gezeigt werden, dass die PDA ein sehr effektives Verfahren darstellt, um intensive Schmerzen auszuschalten. So untersuchten Block und Mitarbeiter in einer Meta-Analyse, inwieweit eine PDA im Vergleich zur parenteralen Opioidtherapie Vorteile bei der Reduktion postoperativer Schmerzen bietet. Insgesamt wurden 100 Publikationen identifiziert, welche Untersuchungen zu den perioperativen Auswirkungen der PDA im Vergleich zur systemischen Analgesie beinhalten. Im Hinblick auf eine Reduktion der postoperativen Schmerzen fand sich, gemessen an visuellen Analogskalen (VAS), bei der Periduralanalgesie eine signifikant geringere Schmerzintensität im Vergleich zu einer systemischen Opioidtherapie [Block, et al. 2003].

Bislang nicht eindeutig geklärt ist jedoch die Frage, ob eine unmittelbar präoperative bzw. intraoperative Beschickung des Periduralkatheters die postoperative Analgesiequalität zusätzlich verbessert, oder ob eine alleinige kontinuierliche Beschickung des Katheters in der postoperativen Phase ausreicht. Eine Verstärkung des analgetischen Effektes durch die präoperative Gabe des Lokalanästhetikums in den Periduralraum wird als „Präemptive Analgesie“ bezeichnet. Dieses Konzept gründet sich auf die Hypothese, dass durch die frühzeitige Verabreichung von Schmerzmitteln eine Aktivierung und Sensibilisierung des Schmerzleitungssystems verhindert werden kann.

Ob präemptive Analgesieregime zur Therapie des akuten postoperativen Schmerzes effektiver sind als konventionelle Schmerzverfahren, ist umstritten. Mehrere Reviews zeigten in Bezug auf diese Fragestellung unterschiedliche Positionen. So schlussfolgerten einige Autoren [Kelly, et al. 2001; Wilder-Smith 2000], dass eine präemptive Analgesie per se effektiv ist, wohingegen andere [McQuay 1994; Niv, et al.

1999] zu der Schlussfolgerung kamen, dass lediglich für bestimmte Schmerzmittel eine Effektivität nachweisbar ist. Darüberhinaus gibt es Studien, die keinerlei vorteilhaften Effekt für jegliches Medikament nachweisen konnten [Moiniche, et al. 2002]. Somit wird deutlich, dass obgleich die Belege für eine Effektivität der präemptiven Analgesie in Tierexperimenten sehr überzeugend sind, die Resultate in klinischen Studien am Menschen jedoch inkonsistent bleiben.

Einige Autoren konnten einen präemptiven analgetischen Effekt durch die unmittelbar prä- und intraoperative Beschickung des Periduralkatheters zeigen [Gottschalk 1998; Shir, et al. 1994]. Interessanterweise wurden diese Effekte jedoch vor allem bei Eingriffen im kleinen Becken (bei Prostatektomien) beobachtet, während die Studienlage bei Ober- und Mittelbaucheingriffen widersprüchlich ist. In der Studie von Burmeister und Mitarbeitern kam es zu keiner verbesserten postoperativen Analgesie durch eine intraoperative PDA [Burmeister, et al. 2003], wohingegen Beilin und Mitarbeiter signifikant geringere Schmerzscores in der postoperativen Phase nach präemptiver PDA mit Bupivacain und Fentanyl feststellen konnten [Beilin, et al. 2003]. Dieser Umstand wird mit der heterogenen Innervation der unterschiedlichen OP-Gebiete (afferente parasymphatische Innervation durch den N. phrenicus einerseits sowie durch sacrale Spinalnerven andererseits) begründet.

Es gibt wenige Daten bezüglich der Anwendung einer präemptiven Analgesie in der Thoraxchirurgie. Laut einer Studie von Neustein und Mitarbeitern reduziert die präemptive epidurale Analgesie mit einer Kombination aus Bupivacain und Fentanyl die postoperativen Schmerzen in den ersten sechs Stunden bei elektiven thoraxchirurgischen Eingriffen [Neustein, et al. 2002]. Eine aktuelle Studie von Amr und Mitarbeitern aus dem Bereich der Thoraxchirurgie zeigt, dass eine präemptive peridurale Gabe von Bupivacain plus Fentanyl die Intensität des post-Thorakotomieschmerzes zu verringern scheint und statistisch signifikant den zusätzlichen Schmerzmittelbedarf reduziert [Amr, et al. 2010]. Weiterhin bleibt offen, ob daraus eine Verbesserung des Outcomes abzuleiten ist.

Ein zusätzlicher klinischer Effekt der PDA besteht in der positiven Wirkung peridural applizierter Lokalanästhetika auf die gastrointestinale Funktion. Durch eine präganglionäre Sympathikolyse wird die postoperative Magen-Darm-Atonie deutlich abgeschwächt. Außerdem verursacht eine effektive thorakale PDA einen

opioidsparenden Effekt, der sich ebenfalls positiv auf die Magen-Darm-Funktion auswirkt [Carli, et al. 2001].

Nicht alle chirurgischen Patienten, bei denen eine Indikation dafür besteht, erhalten auch einen PDK. Gründe dafür sind medizinische Kontraindikationen, Ablehnung durch den Patienten oder eine misslungene Katheteranlage. In diesem Fall wird die intra- und postoperative Schmerzausschaltung in der Regel durch die intravenöse Gabe von Opioidanalgetika realisiert. Lässt sich die Anwendung von Opioiden nicht vermeiden, so sollte bevorzugt ein kurz wirksames Präparat wie Remifentanil eingesetzt werden. Durch die spezielle Pharmakokinetik des Remifentanil ist es möglich, ein Opioidanalgetikum hoch dosiert bis zum Operationsende zu verabreichen und den Patienten dann trotzdem zügig und sicher wach werden zu lassen. Allerdings gibt es in der Literatur im Zusammenhang mit der Remifentanilanwendung eine kontroverse Diskussion, die sich mit einer möglichen postoperativen Hyperalgesie bzw. mit einer Toleranzentwicklung auseinandersetzt. Diese nachteiligen Effekte können vermieden werden, indem kurz vor Ende der Operation ein anderes Opioid, z.B. Morphin oder Piritramid, verabreicht wird.

Die adjuvante parenterale Gabe von Clonidin in Kombination mit einem Opioid wird von mehreren Autoren als positiv im Sinne einer verbesserten analgetischen Wirkung beschrieben [Bernard, et al. 1991; Bernard, et al. 1995; De Kock, et al. 1994; De Kock, et al. 1992]. Insofern ist zu erwarten, dass Patienten, welche mit dieser Kombinationstherapie behandelt worden sind, postoperativ eine geringere Schmerzintensität aufweisen als bei der alleinigen Remifentanilgabe.

Um Erkenntnisse darüber zu gewinnen, welches intraoperative Analgesieverfahren die größte Effektivität besitzt, wurde eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie konzipiert. Während die postoperative Schmerztherapie bei allen Patienten mit einer kontinuierlichen PDA durchgeführt wurde, differierte die Gestaltung der intraoperativen Analgesie zwischen den Studiengruppen (PDA *versus* Remifentanil i.v. *versus* Remifentanil + Clonidin i.v.). Mit Hilfe dieser Untersuchung sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Kommt es zu einer Verstärkung des analgetischen Effektes, wenn der Periduralkatheter nicht erst postoperativ, sondern bereits prä- und intraoperativ beschickt wird?
2. Hat die prä- und intraoperative i.v.-Gabe von Clonidin eine Verstärkung des analgetischen Effektes zur Folge?
3. Wie sieht es hinsichtlich des analgetischen Effektes im Vergleich beider Gruppen bzw. in Relation zur Kontrollgruppe (Remifentanyl i.v.) aus?
4. Haben diese Interventionen einen Einfluss auf den postoperativen Schmerzmittelbedarf, PONV-Häufigkeit, Pneumonierate, ITS-Aufenthaltsdauer und Krankenhausverweildauer?

1.6 Hypothesen

Nullhypothese

- Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Studiengruppen in Bezug auf die postoperative Schmerzintensität

Alternativhypothesen

- Die prä- und intraoperative Beschickung des thorakalen PDK mit Ropivacain führt zu einer geringeren Schmerzintensität in der postoperativen Phase
- Die prä- und intraoperative i.v.-Gabe von Clonidin führt zu einer geringeren Schmerzintensität in der postoperativen Phase
- Der präemptive analgetische Effekt verursacht durch die thorakale PDA mit Ropivacain ist ausgeprägter als jener durch die i.v.-Gabe von Clonidin
- Durch die intraoperative Beschickung des PDK mit Ropivacain können in der postoperativen Phase Analgetika eingespart werden

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Untersuchungen im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgten mit der Genehmigung der lokalen Ethikkommission (Registrierungsnummer EA 1/175/05) und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM-No 4030867).

Die folgende Studie wurde monozentrisch als prospektive, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, dreiarmlige Vergleichsstudie an 60 konsekutiven Patienten, die sich einem lungenchirurgischen Eingriff in der Thoraxchirurgie am Campus Mitte der Charité unterziehen mussten, durchgeführt. Eine Überwachung der Qualität des doppelblinden Prozesses sowie der Randomisierung wurde durch das Koordinierungszentrum Klinische Studien Charité (KKS Charité) ausgeübt.

Am Vortag der Operation wurde nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des Patienten mittels der numerischen Ratingskala für Schmerzen (NRS) die präoperative Schmerzintensität in Ruhe und unter Belastung sowie der präoperative Schmerzmittelkonsum dokumentiert. Diese Parameter wurden weiterhin direkt postoperativ und an den drei darauf folgenden postoperativen Tagen erhoben.

Ziel der Studie war der Vergleich des intraoperativen Einflusses dreier unterschiedlicher Analgesieregime auf das postoperative Schmerzempfinden.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Entscheidendes Kriterium für die Teilnahme an der klinischen Studie war das schriftliche Einverständnis der Patienten. Die Studienpopulation setzte sich aus Patienten zusammen, bei denen eine elektive Lungenteil- oder Lungenresektion – unabhängig davon, mit welcher Indikation – geplant war. Die Patienten sollten volljährig sein, und es wurden sowohl männliche als auch weibliche Patienten eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die ihr Einverständnis verweigerten oder nachträglich zurückzogen und rechtlich nicht einwilligungsfähige Personen. Weitere Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein von bekannten floriden Infektionen sowie das Vorliegen einer Schwangerschaft. Das Bestehen von Kontraindikationen für die Anlage eines Periduralkatheters und Kontraindikationen gegen die Studienmedikamente (Ropivacain, Clonidin, Remifentanyl) führten zum Ausschluss aus

der Studie. Patienten, die bereits im Vorfeld mit Lokalanästhetika, zentral wirksamen antiadrenergen Substanzen (z.B. Methyldopa, Clonidin, Moxonidin oder Reserpin) oder mit Opioiden behandelt wurden, galten als ungeeignet für die Studie und wurden somit ausgeschlossen. Weiterhin wurden Patienten, die in den letzten acht Wochen einen Myokardinfarkt erlitten hatten, nicht in die Studie aufgenommen. Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Klasse NYHA III oder IV fielen ebenfalls aus dem Patientengut heraus.

Insgesamt wurden 113 Patienten auf eine Teilnahmeberechtigung an der Studie untersucht, von denen 60 Patienten die Einschlusskriterien erfüllten und unabhängig in drei Gruppen randomisiert wurden. Je 20 Patienten erhielten doppelblind entweder Remifentanil intravenös (Remifentanil-Gruppe) oder Remifentanil und Clonidin intravenös (Clonidin-Gruppe) oder Ropivacain epidural (Ropivacain-Gruppe) (**siehe Tab. 3**). Analog zu einer computergenerierten Randomisierungsliste, welche auf einer Block-Randomisierung (jeweils sechs Patienten pro Block) beruhte, teilten unabhängige Apotheker die Patienten den unterschiedlichen Gruppen zu. Des Weiteren stellten sie die Studienmedikamente und das Placebo in identisch aussehenden kodierten Spritzen bereit. Ohne Ausnahme waren sowohl das gesamte Studienpersonal als auch alle Teilnehmer über den vollständigen Zeitraum der Untersuchungen in Bezug auf die Behandlung verblindet. Außerdem waren sie nicht über die Blockgröße informiert.

Tab. 3: Randomisierungsgruppen: Inhalt und pharmazeutische Form der Studienmedikamente

Maskierte Spritzen	Remifentanilgruppe	Clonidingruppe	Ropivacaingruppe
10 ml Spritze für peridural Bolusgabe	10 ml Placebo	10 ml Placebo	10 ml Ropivacain 0.75% (75 mg)
10 ml Spritze für intravenöse Bolusgabe	10 ml Placebo	1 ml Clonidin (150 µg) verdünnt in 9 ml physiologischer Kochsalzlösung	10 ml Placebo
50 ml Spritze für kontinuierliche intravenöse Infusion	10 mg Remifentanil verdünnt in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung	10 mg Remifentanil verdünnt in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung	50 ml Placebo
50 ml Spritze für kontinuierliche intravenöse Infusion	50 ml Placebo	3,3 ml Clonidin (500 µg) verdünnt in 46,7 ml physiologischer Kochsalzlösung	50 ml Placebo
50 ml Spritze für kontinuierliche peridurale Infusion	50 ml Placebo	50 ml Placebo	50 ml Ropivacain 0.2% (2 mg/ml)

Placebo = physiologische Kochsalzlösung

2.3 Anästhesie und Studienmedikamente

2.3.1 Prämedikation

Am Tag der Operation erhielten alle Patienten als orale Prämedikation etwa 60 min vor Anästhesiebeginn Midazolam in einer Dosis von 0,1 mg/kg KG.

2.3.2 Randomisierung und Narkoseablauf

Die Randomisierung der 60 Patienten zu einer der drei Untersuchungsgruppen erfolgte in der Apotheke. Sie erhielten doppelblind zusätzlich zur Standardanästhesie bei Thoraxeingriffen (TIVA mit Propofol 6-8 mg/kg KG/h), je nach Gruppenzuteilung folgende Studienmedikamente:

Remifentanilgruppe (Kontrollgruppe): Die Patienten bekamen Remifentanil intravenös gespritzt. Die übrigen Perfusoren, in diesem Fall die Clonidin- und Ropivacainspritze, wurden mit einem Placebo beschickt.

Clonidgruppe: Die Patienten erhielten über Perfusorspritzen Remifentanil und Clonidin intravenös. Die Ropivacainspritze war mit einem Placebo gefüllt und wurde peridural appliziert.

Ropivacaingruppe: Die Patienten bekamen Ropivacain peridural gespritzt, wobei die Perfusorspritzen für Remifentanil und Clonidin ein Placebo enthielten.

Die Medikamente wurden entweder direkt in den OP-Saal oder zum Dispatcher geliefert.

Nach der oralen Prämedikation wurde allen Patienten unabhängig von der Randomisierungsgruppe im Operationssaal ein Periduralkatheter auf Höhe Th (4/5)-5/6- (6/7) gelegt.

Zunächst erfolgte eine lokale Infiltration von 2-5ml 1% Lidocain anschließend wurde die thorakale peridurale Punktion mittels medianen Zugang und der „loss of resistance“-Methode durchgeführt.

Zur Überprüfung der korrekten Lage des Katheters wurde eine Testdosis von 3ml Bupivacain 0,5% isobar nach Standard appliziert.

Anschließend wurde ein Bolus von 5 ml aus der Ropivacainspritze (Studienmedikation: Ropivacain 0,75%ig bzw. Placebo) verabreicht.

Es wurde eine arterielle Kanülierung nach Standard vorgenommen.

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Fentanyl (0,1-0,2 mg), Propofol (150-200 mg) und Cis-Atracurium (10 mg). Als Nächstes wurde ein 10 ml Bolus aus der Clonidinspritze (Studienmedikation: Clonidin bzw. Placebo) verabreicht (150µg).

Falls eine Indikation für einen Zentralen Venenkatheter bestand, wurde dieser gelegt.

Nach erfolgreicher Einleitung wurde erneut ein 5 ml Bolus aus der Ropivacainspritze peridural (Studienmedikation) gespritzt.

Die weitere Narkose wurde mittels eines Propofolperfusors mit 400-600 mg/h (6-8 mg/kg KG/h), eines Ropivacainperfusors 0,2%ig 6-10 ml/h (Studienmedikation), eines Remifentanylperfusors (4) - 6 - (8) ml/h (0,2 bis 0,4 µg/kg KG/min) (Studienmedikation) und eines Clonidinperfusors mit einer Laufrate von 2 bis 10 ml/h (0,3-1,3 µg/kg/h) (Studienmedikation) gesteuert.

Bei einer gegebenenfalls auftretenden Kreislaufdepression wurden alle Perfusoren gleichzeitig reduziert. Zur Ausleitung wurden den Patienten ein Morphinbolus (0,1 mg/kg KG) intravenös injiziert und 2g Metamizol als Kurzinfusion verabreicht. Im Aufwachraum bzw. auf der Intensivstation erhielten alle Patienten über den Periduralkatheter eine postoperative Standardanalgesie mit Ropivacain 0,2% und Sufentanyl 0,5µg/ml als Perfusor peridural. Die Laufrate des Periduralkatheters (PDK) wurde alters- und gewichtsadaptiert eingestellt und betrug zwischen 6 und 12 ml/h. Die Analgesie mittels des PDK wurde je nach Bedarf die folgenden postoperativen Tage fortgesetzt. Im Rahmen der täglichen Visiten durch die Mitarbeiter des Akutschmerzdienstes wurde die Laufrate des PDK an den individuellen Bedarf der Patienten angepasst und in der Regel bis zum 3. postoperativen Tag fortgeführt. Die Behandlung der postoperativen Schmerzen wurde zusätzlich durch oral verabreichte Schmerzmedikamente, wie zum Beispiel Metamizoltropfen oder Paracetamoltabletten realisiert. Auf der Intensivstation wurden die gleichen Substanzen intravenös verabreicht.

2.4 Datenerhebung

Am Vortag der Operation wurden die Patienten ausführlich in den Gebrauch der NRS-Skala (11-Punkte Numerical Rating Scale; 0 = kein Schmerz, 10 = maximal vorstellbarer Schmerz) eingewiesen. Anschließend wurde jeder Patient nach bereits im Vorfeld bestehenden, präoperativen Schmerzen im Operationsgebiet befragt. Lagen solche Beschwerden vor, so wurden diese ebenfalls mittels der NRS in Ruhe und beim Husten durch den Patienten quantifiziert. Auch der präoperative regelmäßige Gebrauch von Schmerzmitteln wurde abgeklärt. Alle Lungenresektionen wurden durch einen Lungenspezialisten der Chirurgie durchgeführt und von mindestens einem Oberarzt der Chirurgie assistiert. Die lungenchirurgischen Eingriffe wurden entweder via lateraler Thorakotomie oder mittels VATS vorgenommen. Die Narkose leitete ein Team von Anästhesisten unter der Aufsicht eines Spezialisten mit großem Erfahrungsschatz im Bereich der Thoraxanästhesie und unter Anwendung eines standardisierten Protokolls [Kox 2005]. Vor Beginn der Einlungenventilation, während der Lungenresektion und 30 Minuten nach der Einlungenventilation wurde der Oxygenierungsindex der Patienten bestimmt. Dieser wird auch Horowitz-Quotient genannt und dient der Beurteilung des transpulmonalen Sauerstoffaustausches. Der Oxygenierungsindex lässt sich wie folgt berechnen und weist die in der **Tabelle 4** „Wichtige Werte des Oxygenierungsindex“ stehenden Richtwerte auf:

$$OI \text{ (mmHg)} = PaO_2 / FiO_2.$$

OI = Oxygenierungsindex, PaO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO₂ = inspiratorische Sauerstoffkonzentration. Eine FiO₂ von 100% Sauerstoff entspricht 1,0.

Tab. 4: Wichtige Werte des Oxygenierungsindex

	Wert (mmHg)
Normwert	~ 600
ALI	< 300
ARDS-Kriterium erfüllt bei	< 200

ALI = Acute Lung Injury, ARDS = Adult Respiratory Distress Syndrome.

Vor jeder thoraxchirurgischen Operation muss untersucht werden, ob die nach dem Eingriff verbleibende Restfunktion der Lunge eine ausreichende Lebensqualität zulässt. Zur Beurteilung der Lungenfunktion erfolgten präoperativ Lungenfunktionsmessungen mittels Spirometer oder Ganzkörperplethysmographie. Für die vorliegende Studie war die forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁) zur Abschätzung des Operationsrisikos von Interesse. Es handelt sich bei diesem dynamischen Wert um das mit Anstrengung (forciert) in einer Sekunde (1) ausgeatmete (expiratorische) Volumen. Zur Messung dieses Atemvolumens lässt man den Patienten zunächst maximal einatmen und anschließend so schnell wie möglich ausatmen. Für Männer liegen mittlere Werte der FEV₁ bei ~3 Litern und für Frauen bei ~2,2 Litern. In Abhängigkeit vom Geschlecht, dem Alter, der Körpergröße und dem Gewicht lassen sich Sollwerte berechnen. Die ermittelte FEV₁ wird mit dem Sollwert verglichen und in Prozent dieses Normwertes angegeben. Die FEV₁ korreliert mit der erwartungsgemäßen postoperativen Leistungsfähigkeit der Lunge. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht relevanter FEV₁-Werte in der Thoraxchirurgie.

Tab. 5: FEV₁ als Kriterium für die Operabilität bei Bronchialkarzinom

Art des geplanten operativen Eingriffs	FEV ₁ in Litern (=l)
Segmentresektion	>1,5 l
Lobektomie	>1,75 l
Pneumektomie	>2,5 l

Kriterien der Operabilität bei Bronchialkarzinom nach Loddenkemper (1983).

Postoperativ wurden die Patienten zur Befragung der Intensität ihrer Schmerzen im Aufwachraum oder auf der Intensivstation aufgesucht. Die weitere Erhebung des Schmerzzustandes der Patienten erfolgte dann analog dazu an den nächsten drei postoperativen Tagen auf der peripheren Station oder der Intensivstation. Zur Schmerzintensitätsmessung wurde die NRS-Skala angewendet. Erhoben wurde das Ausmaß der Schmerzen in Ruhe sowie unter Belastung. Als Belastung galt hierbei ein Husten des Patienten.

Des Weiteren wurde im postoperativen Verlauf die Laufrate des Periduralkatheters in ml/h dokumentiert und der Bedarf an zusätzlichen Schmerzmedikamenten schriftlich erfasst. Alle Daten wurden durch ein Team von Untersuchern (n = 3) erhoben.

2.5 Ablaufschema

Tab. 6: Schematische Darstellung des Studienablaufs

<p>Prä-Op</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aufklärung • Einwilligung • Evaluation der Ein- und Ausschlusskriterien • Erhebung demographischer Daten • Einweisung in den Gebrauch der NRS-Skala • Präoperativer NRS, Analgetikagebrauch • Randomisierung der Studienmedikamente
<p>Intra-Op</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Thorakale PDK-Anlage • Narkoseeinleitung, Allgemeinanästhesie <ul style="list-style-type: none"> - Remifentanilgruppe: Remifentanil i.v. - Clonidingruppe: Remifentanil und Clonidin i.v. - Ropivacaingruppe: Ropivacain epidural • Narkoseausleitung: Morphinbolus und Metamizol-Kurzinfusion
<p>Post-Op</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Standardanalgesie 0,2% Ropivacain und 0,5 µg/ml Sufentanyl epidural plus NSAR p.o. oder i.v. • NRS, PDK-Laufrate, sonstige Schmerzmedikamente <ul style="list-style-type: none"> - direkt post-Op - 1. postoperativer Tag - 2. postoperativer Tag - 3. postoperativer Tag

Auf Grundlage der routinemäßig geführten Dokumentation der Normalstation bzw. Intensivtherapiestation sowie der standardisierten Verlaufsprotokolle des Akutschmerzdienstes wurden nachstehende Daten erfasst und statistisch aufgearbeitet: Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht, Nikotinkonsum, ASA-Klassifikation (**Tab. 7**); Art der durchgeführten Operation; OP-Diagnose; Operationslänge; Dauer der PDA; Zeitpunkt der Mobilisation aus dem Bett; ITS- und gesamtstationärer Aufenthalt. Außerdem wurden Komplikationen wie Pneumonie, Pneumothorax, PONV sowie therapeutische Maßnahmen wie Revision und Erythrozytenkonzentrat-Transfusion dokumentiert.

Tab. 7: Patienten-Risikoeinteilung der American Society of Anesthesiologists

ASA	Status
1	normaler, gesunder Patient
2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
4	Patient mit lebensbedrohlicher Allgemeinerkrankung
5	moribunder Patient, von dem nicht erwartet wird ohne Operation zu überleben
6	hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

ASA = American Society of Anesthesiologists

2.6 Statistik

Für alle Studienvariablen wurde eine deskriptive Statistik berechnet. Diskrete Variablen wurden als Anzahl in Prozent angegeben, stetige Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung beziehungsweise als Median (25. - 75. Perzentile). Aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs, wurden Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen bezogen auf die Anzahl klinischer Merkmale mit Hilfe von nichtparametrischen Tests (Kruskal-Wallis-Test beziehungsweise Mann-Whitney-U-Test) untersucht. Wobei die so genannten Paarvergleiche (U-Tests) zwischen jeweils zwei Gruppen erst bei Signifikanz des Kruskal-Wallis-Tests angeschlossen wurden.

Frequenzen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test ermittelt. Im Falle von geringen Stichproben, großen Unterschieden in der Stichprobengröße, großen aber unbalancierten Gruppen, Datensätzen mit Bindungen oder spärlichen Angaben, wurden die Tests in einer exakten Version vollzogen.

Um zu bestimmen, welche Variablen einen signifikanten Einfluss auf die Zielgröße (NRS-Scores) haben, wurden zunächst multiple lineare Regressionsmodelle für NRS-Scores zu den verschiedenen Zeitpunkten nach der Operation angesetzt, beginnend jeweils mit einem Rückwärtsverfahren und anschließend vorwärts. Als mögliche Einflussfaktoren wurden Alter, Geschlecht, Studiengruppe, OP-Zugang und der zusätzliche Schmerzmittelbedarf bis zu diesem Zeitpunkt untersucht.

Im Anschluss wurden nichtparametrische Verlaufs-Untersuchungen nach Brunner und Mitarbeitern [Brunner, et al. 2002] mit Makros in SAS (Version 9.1) verwendet. Als Zielgrößen wurden NRS in Ruhe, NRS beim Husten festgelegt, aber auch der zusätzliche Analgetikabedarf wurde im Verlauf untersucht, um zunächst einmal zu sehen, ob er sich zwischen den Gruppen und über die Zeit verändert. Die Zielgrößen wurden unter Berücksichtigung folgender Einflussfaktoren (2-faktoriell bzw. 3-faktoriell) betrachtet:

1. Studiengruppe, Zeit
2. OP-Zugang, Zeit
3. Studiengruppe, OP-Zugang, Zeit.

Zur grafischen Darstellung der NRS-Verläufe wurden die so genannten relativen Effekte herangezogen. Hierbei handelt es sich um Wahrscheinlichkeiten p_i für (stochastische) Tendenzen zwischen den Variablen NRS_i ($i=1, 2, \dots, K$) zu den vier unterschiedlichen

Zeitpunkten und in den drei verschiedenen Gruppen [Brunner, et al. 2002]. Falls alle Variablen NRS_i die gleiche Verteilung besitzen, sind alle relativen Effekte gleich dem Wert $1/2$. Je mehr sich aber die Variablen unterscheiden, umso mehr weichen ihre Werte p_i von $1/2$ ab. Zu Variablen mit größeren Werten gehören größere p_i -Werte ($p_i > 1/2$), zu Variablen mit kleineren Werten kleinere p_i -Werte ($p_i < 1/2$).

Die nichtparametrischen Verlaufs-Untersuchungen nach Brunner und Mitarbeitern wurden auch unter Berücksichtigung von zusätzlichen Kovariaten (Nichtparametrische ANCOVA), z.B. den Baseline-Werten von NRS oder/und dem zusätzlichen Analgetikabedarf am OP-Tag untersucht. Durch Anwendung von nichtparametrischen gemischten Regressionsmodellen [Langer 1998; Siemer 1999] mit obigen Kovariaten – man spricht dabei von Kovarianzanalyse – werden die relativen Effekte um den Einfluss der Kovariaten adjustiert. Bei Signifikanz einer Kovariaten hat diese einen statistischen Einfluss auf das Ergebnis der Analyse, was darauf hinweist, dass mögliche klinische Zusammenhänge zu klären sind.

Bei der Kovarianzanalyse liegen die um den Einfluss der Kovariaten korrigierten relativen Effekte p_i (korr) nicht mehr um den Wert $1/2$ herum (in unserem Falle sind sie niedriger), aber es gilt weiterhin, dass größere korrigierte relative Effekte bei Variablen auftreten, deren Werte größer als die der anderen Variablen sind.

Dabei berechnen sich die korrigierten relativen Effekte p_i (korr) aus den relativen Effekten p_i des Modells ohne Kovariaten mittels eines nichtparametrischen gemischten Regressionsmodelles

$$p_i \text{ (korr)} = p_i + \beta(1) p_i(1) + \beta(2) p_i(2) + \dots + \beta(d) p_i(d),$$

mit

$l=1, \dots, d$ Kovariaten

$p_i(l)$ ist der relative Effekt der l -ten Kovariaten

$\beta(l)$ ist der Koeffizient des relativen Effektes der l -ten Kovariaten

Das Signifikanzniveau α wurde generell mit 0.05 festgelegt. Alle Tests sollen als explorative Datenanalyse aufgefasst werden, so dass keine Anpassungen für multiples Testen vorgenommen wurden. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels des Computersoftwareprogramms PASW[®] Statistics 18.0 (SPSS[®], IBM[®]) und des Softwareprogramms SAS 9.1 (Statistical Analysis System) für Windows XP.

3 Ergebnisse

3.1 Bildung des Studienkollektivs

Im Ganzen wurden 113 Patienten konsekutiv in einem Zeitraum von 14 Monaten auf die Studienteilnahme überprüft. Schließlich wurden 60 Patienten (33% Frauen und 67% Männer) in drei Gruppen randomisiert (**siehe Abb. 4**). Entsprechend der Studiengruppe wurden sie mit Remifentanyl, Remifentanyl plus Clonidin oder Ropivacain behandelt.

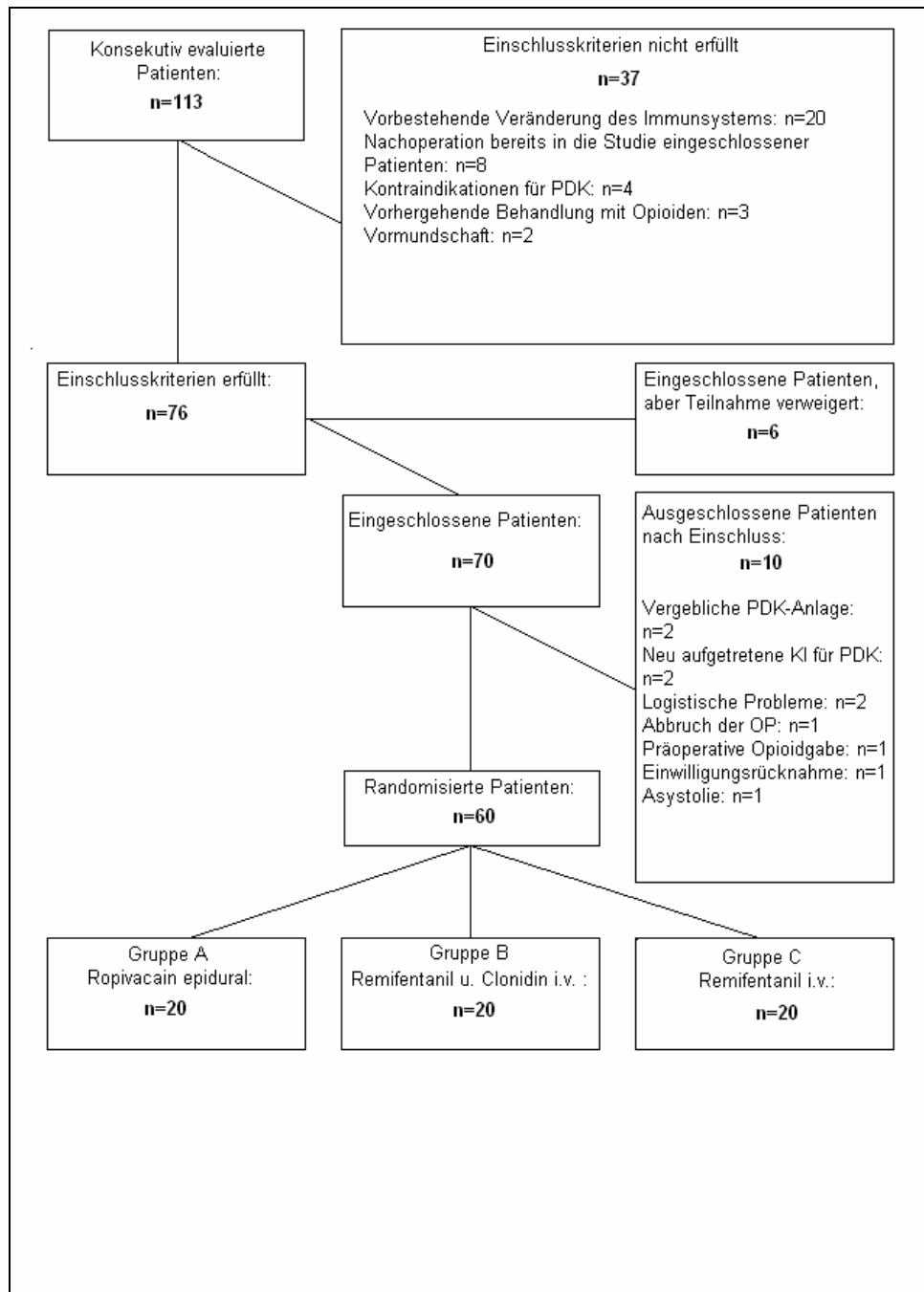


Abb. 4: Flussdiagramm der Studienteilnehmer

3.2 Präoperative Daten

3.2.1 Demographische Daten

Die Angaben zu den demographischen Daten wurden den Patientenakten entnommen. Die grundlegenden Beurteilungsmerkmale Alter, Geschlecht, Körpergröße sowie Körpergewicht wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen auf (**Tab. 8**).

Tab. 8: Demographische Daten

Merkmal	Remifentanil Gruppe (n=20)	Clonidin Gruppe (n=20)	Ropivacain Gruppe (n=20)	p-Wert
Alter (Jahre)	66.5 (50.0-70.5)	66.5 (61.0-73.0)	65.5 (63.0-70.5)	0.79
Körpergröße (cm)	171.9 ± 9.6	172.6 ± 11.9	175.8 ± 9.4	0.43
Körpergewicht (kg)	76.1 ± 12.7	81.9 ± 15	82.1 ± 16.1	0.43
BMI (kg/m ²)	26.3 (21.5-29.7)	27.1 (24.0-30.4)	26.5 (22.1-30.0)	0.65
Geschlecht (w/m)	7 (35%) / 13 (65%)	9 (45%) / 11 (55%)	4 (20%) / 16 (80%)	0.24

Die Daten sind als Median angegeben (25.-75. Perzentile), als Mittelwert ± Standardabweichung oder Anzahl (Häufigkeit in %). Die p-Werte für Kruskal-Wallis-Test beziehungsweise Chi-Quadrat-Test. BMI = Body Mass Index.

3.2.2 Daten zur Risikoeinschätzung

Präoperativ wurden die Patienten je nach körperlichem Zustand anhand der Risikoeinteilung der American Society of Anesthesiologists (ASA) einem ASA-Status zugeordnet. Das Studienkollektiv setzte sich aus Patienten des Status II und III zusammen, d.h. es lagen leichte bis schwere Allgemeinerkrankungen vor. Unter den Patienten befanden sich insgesamt 19 Raucher (31,7%), 28 Patienten (46,7%) gaben an, nach früherem Nikotinkonsum abstinent zu sein, und 13 Patienten waren Nichtraucher (21,7%). Die präoperative Lungenfunktion wurde auf der Basis der Forcierten Expiratorischen Einsekunden-Kapazität (FEV1) ebenfalls bei Krankenhausaufnahme erhoben. Diese Daten zeigten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Studiengruppen (**siehe Tab. 9**).

Tab. 9: Präoperative Daten zur Risikoeinschätzung

Merkmal	Remifentanil Gruppe (n=20)	Clonidin Gruppe (n=20)	Ropivacain Gruppe (n=20)	p-Wert
ASA Status III (n)	12 (60%)	9 (45%)	12 (60%)	0.55
Raucher (n)	3 (15%)	9 (45%)	7 (35%)	0.35
Präoperative FEV1 (l)	2.45 (1.98-3.33)	2.43 (1.93-2.71)	2.67 (1.53-3.31)	0.82

Die Daten sind als Anzahl (Häufigkeit in %) oder als Median angegeben (25.-75. Perzentile). Die p-Werte für Kruskal-Wallis-Test beziehungsweise Chi-Quadrat-Test. ASA = American Society of Anesthesiologists; ASA Status III = schwere Allgemeinerkrankung; FEV1 (l) = Forcierte Expiratorische Einsekunden-Kapazität in Litern.

3.3 Perioperative Daten

3.3.1 Operationsart und -zugangsweg

Bei 30 Patienten (50%) wurde eine Lobektomie, bei 22 (36,6%) eine atypische Lungenteilresektion und bei je 4 Patienten (6,7%) eine Probeexzision (PE) bzw. eine Pneumektomie durchgeführt (**siehe Abb. 5**). Die Verteilung der Operationsart ist in Abbildung 5 dargestellt. Sie ist in den jeweiligen Studiengruppen nicht signifikant unterschiedlich (p-Wert= 0.36). In 77% der Fälle (46 Patienten) wurde die Lungenresektion via einer lateralen Thorakotomie bewerkstelligt. Bei den verbleibenden 23% (14 Patienten) wurde als Operationszugang die VATS-Technik gewählt. Die VATS-Rate, die Dauer der Operation sowie die Krebsinzidenz waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Studiengruppen (**siehe Tab. 10**).

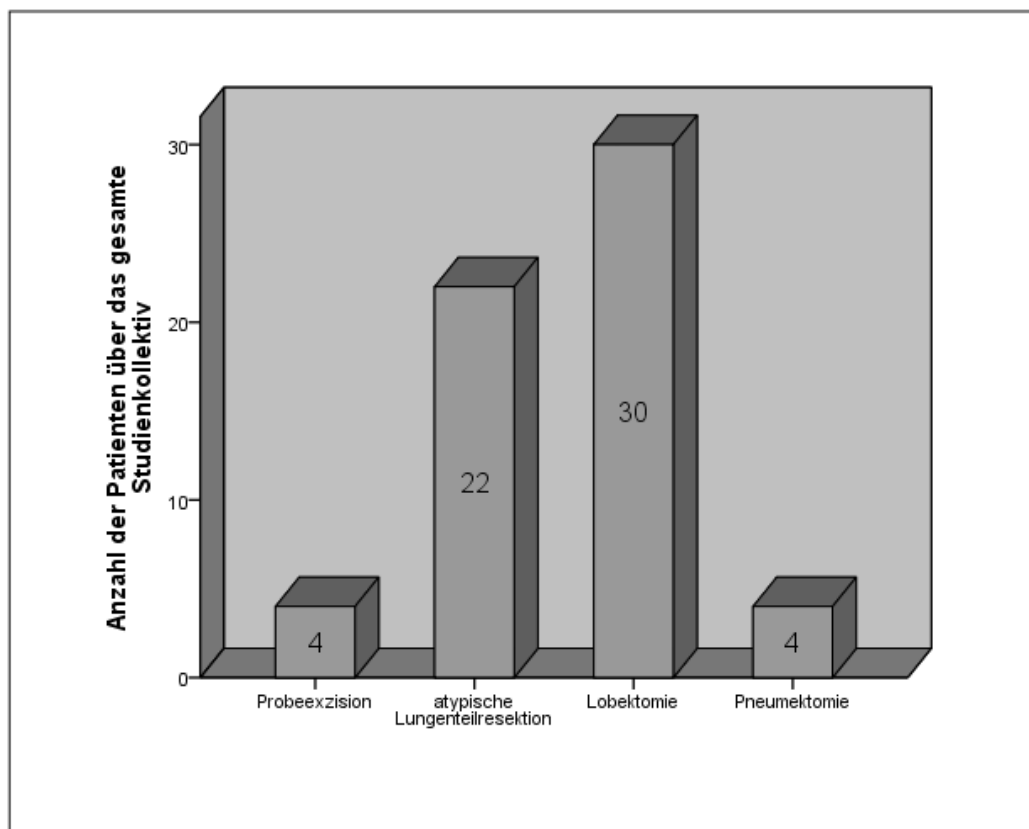


Abb. 5: Balkendiagramm Operationsart

Tab. 10: Operative Daten

Merkmal	Remifentanil	Clonidin	Ropivacain	p-Wert
	Gruppe (n=20)	Gruppe (n=20)	Gruppe (n=20)	
VATS (n)	6 (30%)	5 (25%)	3 (15%)	0.52
Histologisch gesichertes Karzinom (n)	16 (84%)	16 (80%)	17 (85%)	0.62
Operationszeit (min)	142.5 (90.0-236.25)	157.0 (90.0-213.7)	132.0 (80.0-178.7)	0.81

Die Daten sind als Anzahl (Häufigkeit in %) oder als Median dargestellt (25.-75. Perzentile).
Die p-Werte für Kruskal-Wallis-Test oder Chi-Quadrat-Test. VATS = Videoassistierte Thorakoskopie.

3.3.2 Diagnosen der thoraxchirurgischen Operation

Der thoraxchirurgische Eingriff lieferte bei 13 Patienten (21,7%) die Diagnose eines Adenokarzinoms. Bei 12 Patienten (20%) lag ein Plattenepithelkarzinom vor. Weitere 4 Patienten (6,7%) hatten ebenfalls ein Lungenkarzinom. In 20 Fällen (33,3%) wurden Lungenmetastasen diagnostiziert. Wobei das maligne Melanom mit 7 Patienten als häufigste Ursache der Lungenmetastasierung auftrat. Weitere Primärtumore waren Nierenzellkarzinome, Gastrointestinalkarzinome, Schilddrüsenkarzinom, Endometriumkarzinom, Neuroendokrineskarzinom, Oropharynxkarzinom und Mammakarzinom. Bei 2 Patienten (3,3%) bestand die Indikation zur Operation aufgrund eines Spontanpneumothorax. In weiteren 9 Fällen (15%) konnte kein Karzinom diagnostiziert werden. Vielmehr wurde die Operation zur Diagnosesicherung bzw. -ausschluss anderer Erkrankungen durchgeführt. Hierbei handelte es sich unter anderem um Patienten mit chronisch interstitieller Lungenerkrankung, dem Verdacht auf Asbestose oder Tuberkulose. Die Verteilung der Diagnosen unterscheidet sich zwischen den Studiengruppen nicht signifikant (p -Wert= 0.92). **Abbildung 6** stellt die Verteilung der Diagnosen im Bezug auf das gesamte Studienkollektiv dar.

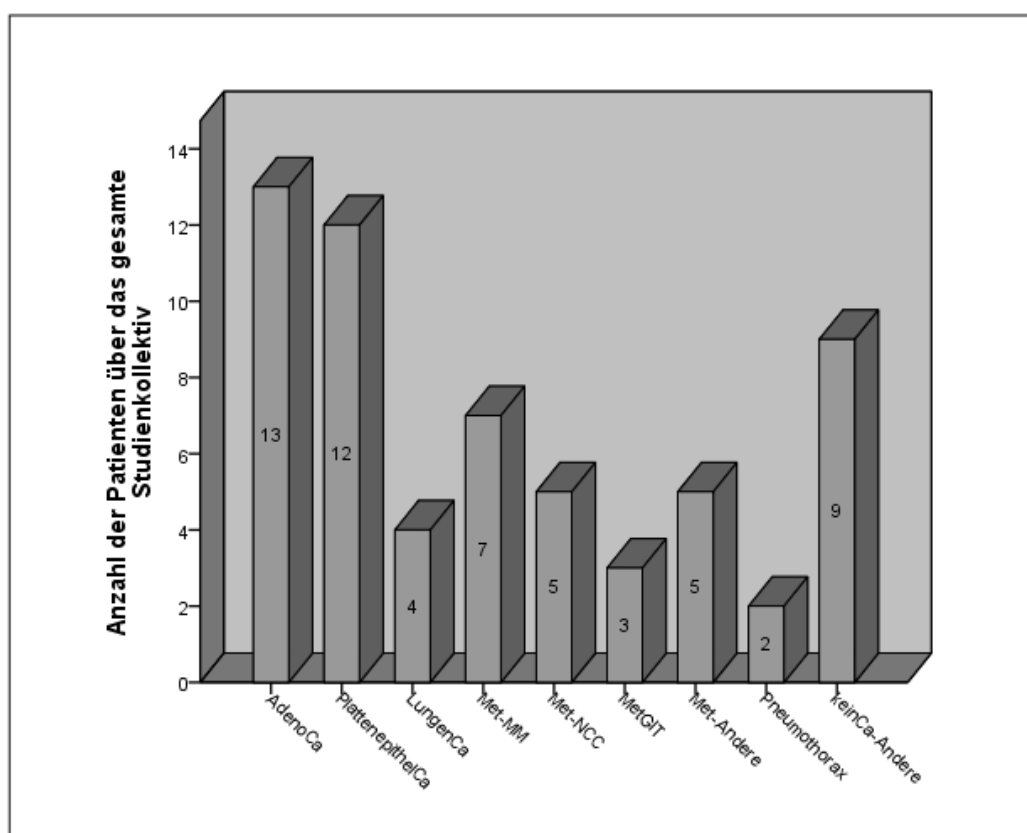


Abb. 6: Balkendiagramm Diagnosen

3.3.3 Hämodynamik

Die hämodynamischen Parameter (Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck und Oxygenierungsindices) zeigten im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 11: Hämodynamische Parameter der Studienpopulation

Merkmal	Remifentanil Gruppe (n=20)	Clonidin Gruppe (n=20)	Ropivacain Gruppe (n=20)	p-Wert
Oxygenierungsindex vor ELV	344.7 (296.4-384.0)	366.6 (309.2-411.6)	365.9 (335.8-400.3)	0.57
Oxygenierungsindex 20 Min. nach ELV	175.5 (87.4-260.0)	115.3 (83.5-235.8)	168.0 (118.0-281.0)	0.28
Oxygenierungsindex während Lungresektion	258.0 (166.1-319.0)	173.4 (87.6-236.7)	271.2 (119.0-321.0)	0.10
Herzfrequenzvariabilität (SPM)	28.5 (25.0-35.0)	25.0 (20.0-35.7)	25.0 (20.0-30.7)	0.24
Herzfrequenz vor Induktion (SPM)	81.0 (70.5-87.2)	73.5 (65.0-80.0)	70.0 (65.0-81.5)	0.08
Herzfrequenz während Lungenresektion (SPM)	70.0 (64.5-80.0)	63.5 (56.2-77.2)	62.0 (55.0-80.0)	0.39
Systolischer BD vor Induktion (mmHg)	132.5 (128.5-158.7)	130.0 (122.0-153.7)	130.0 (120.0-145.7)	0.53
Diastolischer BD vor Induktion (mmHg)	75.0 (70.0-80.0)	75.5 (62.2-80.0)	72.5 (61.2-80.0)	0.55
Systolischer BD während Lungenresektion (mmHg)	110.0 (100.7-127.5)	115.0 (96.2-130.0)	110.0 (103.0-115.0)	0.73
Diastolischer BD während Lungenresektion (mmHg)	62.0 (60.0-70.0)	60.0 (50.0-70.0)	65.0 (57.0-70.0)	0.39

Die Daten sind als Median angegeben (25.-75. Perzentile). Die p-Werte für Kruskal-Wallis-Test beziehungsweise Chi-Quadrat-Test. ELV = Einlungenventilation; SMP = Schläge pro Minute. Die Herzfrequenzvariabilität wurde als Differenz zwischen maximaler Herzfrequenz und minimaler Herzfrequenz beurteilt.

3.3.4 Intraoperativer Anästhetikaverbrauch

Sowohl für die intraoperativen Propofolverbrauchsdaten als auch für das initial verabreichte Fentanyl zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied (**Tabelle 12**).

Tab. 12: Intraoperativer Propofol- und Schmerzmittelverbrauch

Anästhetikaverbrauch	Studiengruppe			
	Remifentanil	Clonidin	Ropivacain	
Propofol-Einleitungs-dosis	1,9 ± 0,8 mg/kg	2,0 ± 0,9 mg/kg	2,0 ± 0,8 mg/kg	n.s.
Propofol-Erhaltungs-dosis	120 ± 46 µg/kg/min	113 ± 52 µg/kg/min	116 ± 61 µg/kg/min	n.s.
Fentanyl-Dosis	0,18 ± 0,06 mg	0,19 ± 0,04 mg	0,18 ± 0,03 mg	n.s.

Anästhetikaverbrauch als Mittelwerte ± Standardabweichung; n.s. = nicht signifikant.

3.3.5 Extubation

Alle Studienpatienten wurden unmittelbar postoperativ noch im Operationssaal extubiert. Dies geschah bei entsprechender Vigilanz sowie guter Atemmechanik und lief ohne erhöhtes Komplikationsrisiko für die Patienten ab. Als Grundvoraussetzung für die frühzeitige postoperative Extubation galt eine suffiziente perioperative Analgesie bei stabilen respiratorischen und kardiozirkulatorischen Funktionen.

3.4 Postoperative Daten

3.4.1 Mobilisation

Bereits am Operationstag wurden die Patienten mobilisiert. Je nach Zustand geschah dies an der Bettkante oder bereits aus dem Bett heraus. Ab dem 1. postoperativen Tag standen die Patienten auf und bewegten sich in Begleitung der Physiotherapie über den ebenen Stationsgang. Bei insgesamt sechs Patienten konnte die Mobilisation außerhalb des Bettes erst nach dem 1. postoperativen Tag erfolgen. Gründe hierfür sind in der **Tabelle 13** aufgeführt. Nahezu alle Patienten konnten innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ mobilisiert werden. Die Ausnahme bildete lediglich ein Patient aus der Remifentanilgruppe (Kontrollgruppe). Aufgrund einer kardialen Adaptationsstörung konnte dieser Patient erst am 3. postoperativen Tag aus dem Bett mobilisiert werden. **Abbildung 7** zeigt den Zeitpunkt der Mobilisation aus dem Bett in Bezug auf die einzelnen Studiengruppen. Die Verteilung des Zeitpunktes der Mobilisation aus dem Bett ist bei Betrachtung des gesamten Studienkollektivs statistisch nicht signifikant unterschiedlich (p -Wert = 0.144). Im anschließenden Paarvergleich trat zwischen der Remifentanilgruppe und der Ropivacaingruppe ein nahezu statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Ropivacaingruppe auf (p -Wert = 0.052).

Tab. 13: Ursachen für eine spätere Mobilisation aus dem Bett

Ursachen	Anzahl der Patienten (Studiengruppe)
<u>Mobilisation am 2. postoperativen Tag</u>	
Hypotonie	2 (1 und 3)
Postoperative Blutung	2 (1 und 2)
Anämie	1 (2)
<u>Mobilisation am 3. postoperativen Tag</u>	
Kardiale Adaptationsstörung	1 (1)

(Studiengruppe: 1 = Remifentanilgruppe, 2 = Clonidingruppe, 3 = Ropivacaingruppe).

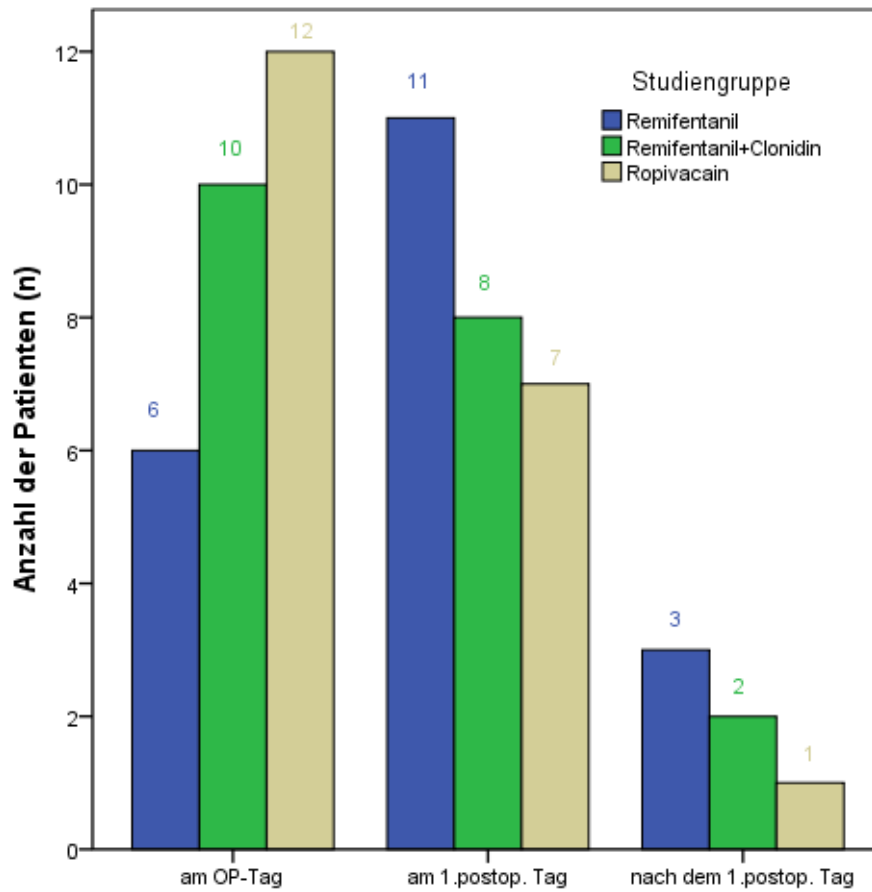


Abb. 7: Mobilisation aus dem Bett in den einzelnen Studiengruppen

3.4.2 PDK

Die Liegedauer des PDK wies zwischen den Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede (p -Wert = 0.368) auf. **Abbildung 8** zeigt die Anwendungsdauer der postoperativen thorakalen Periduralanalgesie in den einzelnen Studiengruppen. In einem Fall der Clonidingruppe kam es zu einem intermittierenden Verschluss des PDKs, der durch eine Spülung behoben werden konnte. Bei einem weiteren Patienten der Clonidingruppe zeigten sich postoperativ ein Horner-Syndrom sowie sensible Ausfälle des N. ulnaris. Zwei Patienten der Ropivacaingruppe hatten nach der Operation einen Harnverhalt. Dieser wurde in einem Fall mit Doryl s.c. und einer Katheterisierung behandelt, im anderen Fall zeigte sich nach der Gabe von Buscopan eine langsame, aber vollständige Erholung. Zusammenfassend betrachtet, traten keine schwerwiegenden Komplikationen der PDA auf.

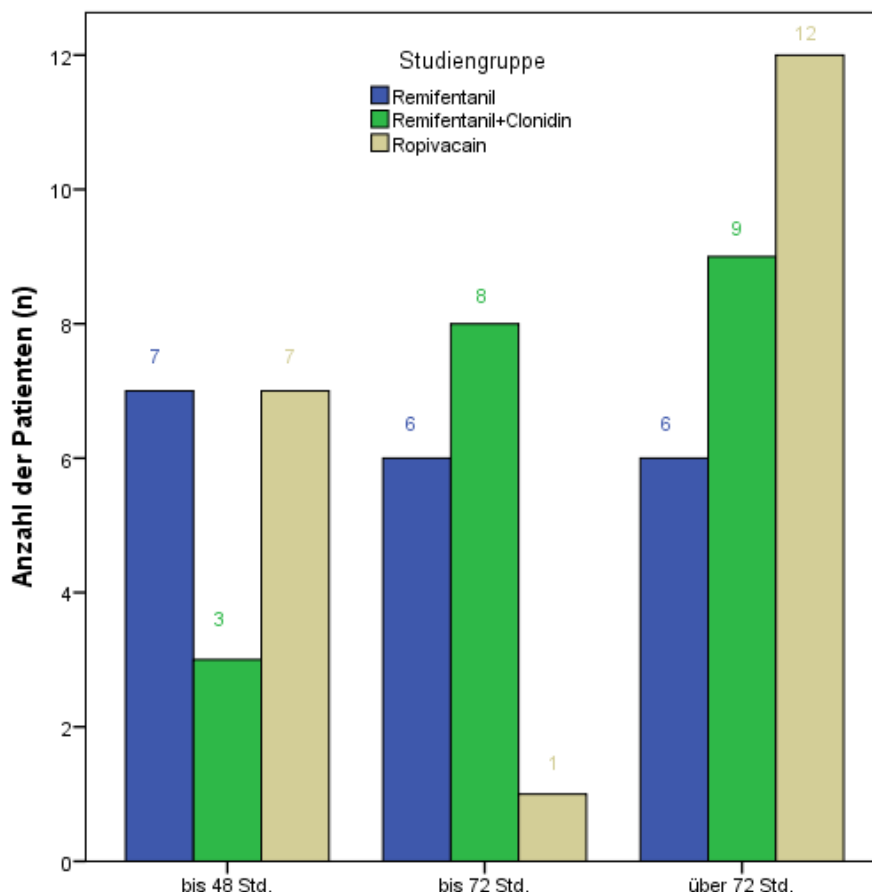


Abb. 8: Liegedauer des PDK in den einzelnen Studiengruppen

3.4.3 Komplikationen

Keiner der Patienten entwickelte eine früh erworbene Pneumonie. Alle beobachteten klinischen Endpunkte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (**siehe Tabelle 14**). Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (= UE bzw. englisch adverse events = AE) sowie die aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (= SUE bzw. englisch serious adverse events = SAE) sind in **Tabelle 15** bzw. **Tabelle 16** dargestellt. **Tabelle 17** zeigt die Verteilung der SUE in den drei Studiengruppen. Keines der SUE wies eine kausale Relation zu den Studienmedikamenten auf. Postoperative Blutungen traten am häufigsten auf (Tabelle 16). Aus der Ropivacaingruppe sind im Vergleich mit den anderen beiden Behandlungsgruppen weniger SUE gemeldet worden (Tabelle 17). Die am häufigsten aufgetretenen SUE's am Gefäßsystem, am kardialen System und am Respirationstrakt sind auf die Invasivität und das nahe gelegene Operationsareal der Lungenresektionen zurückzuführen.

Tab. 14: Klinisches Outcome der Untersuchungsgruppen

Ereignis	Remifentanil	Clonidin	Ropivacain	p-Wert
	Gruppe (n=20)	Gruppe (n=20)	Gruppe (n=20)	
Pneumonie (n)	0	0	0	-
Pneumothorax (n)	12 (60%)	10 (50%)	11 (55%)	0.95
Transfundierte Patienten (n)	3 (15%)	3 (15%)	1 (5%)	0.47
PONV (n)	6 (30%)	3 (15%)	2 (10%)	0.24
Re-OP (n)	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	0.77
Tod	0	0	0	-

Die Daten wurden als Anzahl (Häufigkeit in %) angegeben. Die p-Werte für den Chi-Quadrat-Test. PONV = Postoperative Übelkeit und Erbrechen, Re-OP = Revisionsoperation.

Tab. 15: Aufgetretene unerwünschte Ereignisse in den drei Behandlungsgruppen

UE	Totale Anzahl	Anteil der Totalanzahl	Remifentanilgruppe		Clonidingruppe		Ropivacaingruppe	
			Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Hyperglykämie/ Hypoinsulinämie	14	14%	4	10%	5	21%	5	14%
PONV	11	11%	6	15%	3	13%	2	6%
Hypotonie	9	9%	2	5%	3	13%	4	11%
Hypokaliämie	6	6%	3	8%	1	4%	2	6%
Schwindel/ Kollaps	5	5%	4	10%	0	0%	1	3%
Anämie	4	4%	2	5%	2	8%	0	0%
Andere	36	37%	13	34%	9	37%	14	40%
Total	98	100%	39	100%	24	100%	35	100%

UE = unerwünschtes Ereignis

Tab. 16: Aufgetretene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE	Anzahl	Anteil
Tracheomalazie	1	14,3%
Postoperative Blutung	4	57,1%
Herzstillstand/Asystolie	1	14,3%
Pneumothorax	1	14,3%
Total	7	100%

SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tab. 17: Anzahl und Häufigkeiten der SUE in den drei Behandlungsgruppen

Behandlungsgruppe	Anzahl	Anteil
Remifentanilgruppe	3	42,85%
Clonidingruppe	3	42,85%
Ropivacaingruppe	1	14,3%
Total	7	100%

3.4.4 Schmerzen

Die Perioperative Schmerzintensität wurde mit Hilfe der Numerischen Ratingskala in Ruhe und während des Hustens bewertet. Die Mediane der NRS-Scores in Ruhe und unter Belastung zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (Operationstag bis 3. postoperativer Tag) in den jeweiligen Studiengruppen zeigen **Tabelle 18 und 19**. Die Gesamtverteilung der NRS-Scores ist den **Abbildungen 9 und 10** zu entnehmen.

Tab. 18: Übersicht der Mediane der NRS-Scores in Ruhe

Studiengruppen	NRS in Ruhe			
	OP-Tag	1. Tag postoperativ	2. Tag postoperativ	3. Tag postoperativ
Remifentanilgruppe	2 (0-5.5)	2 (0-4)	0 (0-2)	0 (0-0)
Clonidingruppe	2.25 (0-4.25)	0 (0-3)	0 (0-2.75)	0 (0-2.75)
Ropivacaingruppe	0 (0-2)	0 (0-3.25)	0 (0-3)	0 (0-2.5)

Die NRS-Scores in Ruhe sind als Median (25.-75.Perzentile) angegeben.

Tab. 19: Übersicht der Mediane der NRS-Scores unter Belastung

Studiengruppen	NRS unter Belastung			
	OP-Tag	1. Tag postoperativ	2. Tag postoperativ	3. Tag postoperativ
Remifentanilgruppe	4 (0-6.75)	3 (0-5)	3 (0-5)	0 (0-3.5)
Clonidingruppe	3.5 (0.75-6.5)	3 (0.25-4.37)	2.5 (0.37-4.62)	2.5 (0.25-3.75)
Ropivacaingruppe	0 (0-3.5)	4.5 (1.5-7)	3.25 (0-5.25)	4 (0.75-5)

Die NRS-Scores unter Belastung sind als Median (25.-75.Perzentile) angegeben.

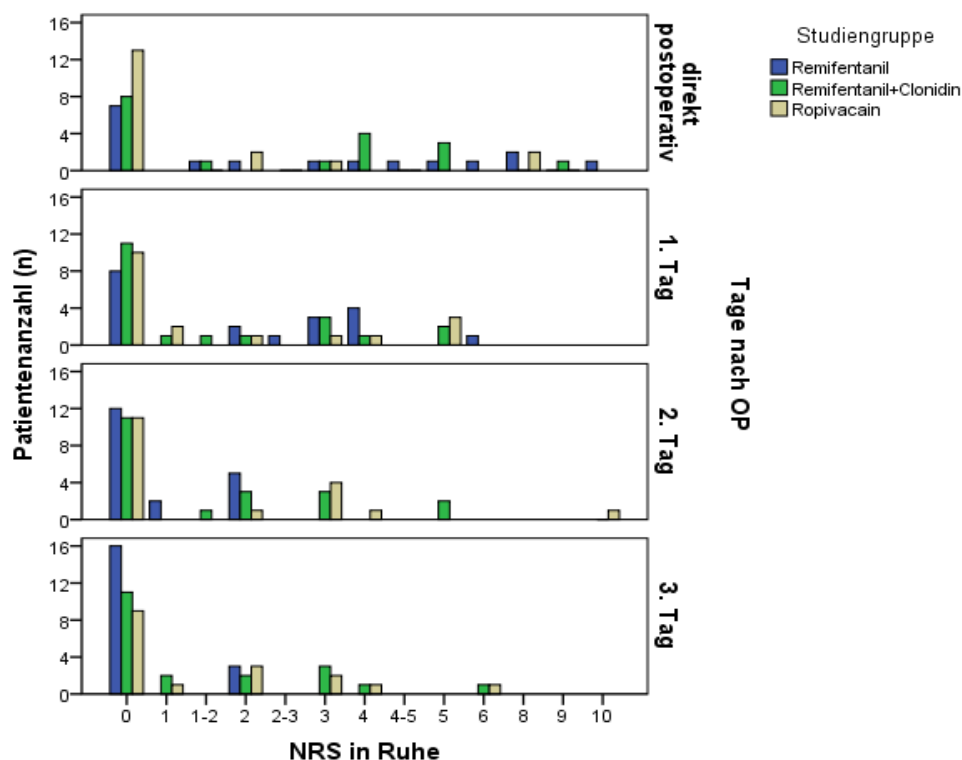


Abb. 9: Verteilung der Schmerzintensität in Ruhe

NRS in Ruhe ist der, auf der Numerischen Analogskala (NRS) von 0-10, maximale Schmerzwert in Ruhe, der bei jeweils n Patienten im Studienverlauf gemessen wurde.

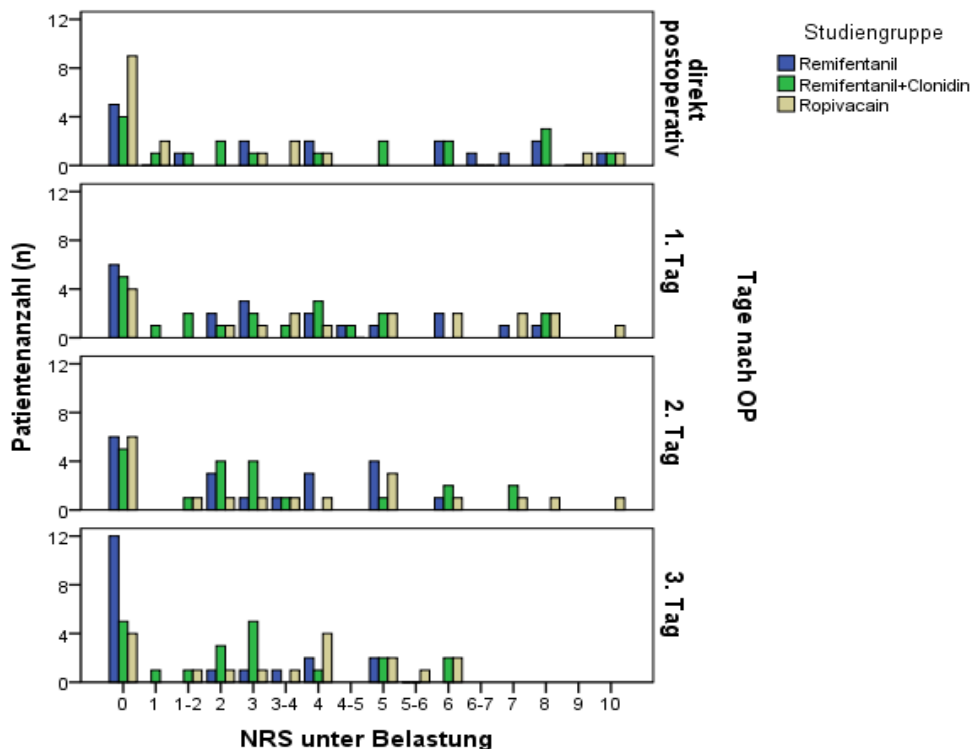


Abb. 10: Verteilung der Schmerzintensität unter Belastung

NRS unter Belastung ist der, auf der Numerischen Analogskala (NRS) von 0-10, maximale Schmerzwert beim Husten, der bei jeweils n Patienten im Studienverlauf gemessen wurde.

Wie in den folgenden Boxplots dargestellt (**Abb. 11 und 12**), waren die NRS-Scores direkt nach der Operation in der Ropivacaingruppe verglichen mit den anderen beiden Studiengruppen niedriger, im Sinne einer Tendenz zur statistischen Signifikanz: Remifentanilgruppe versus Ropivacaingruppe $p = 0.068$ in Ruhe, $p = 0.077$ während des Hustens; Clonidingruppe versus Ropivacaingruppe $p = 0.067$ während des Hustens, aber nicht in Ruhe ($p = 0.126$). Es konnte direkt postoperativ kein signifikanter Unterschied zwischen der reinen Remifentanilgruppe (Kontrollgruppe) und der Clonidingruppe beobachtet werden. Die **Abbildungen 13 bis 18** zeigen die Boxplots der NRS-Scores vom 1. bis 3. postoperativen Tag.

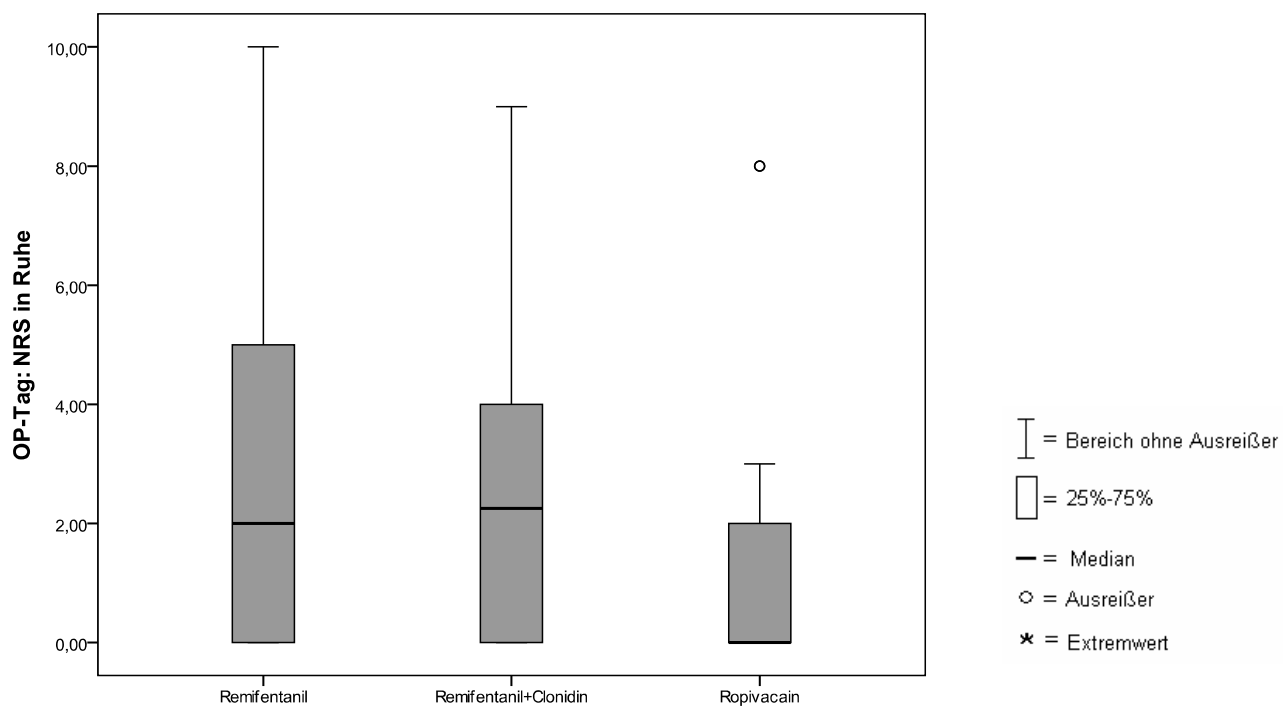


Abb. 11: Boxplot NRS-Scores in Ruhe direkt postoperativ

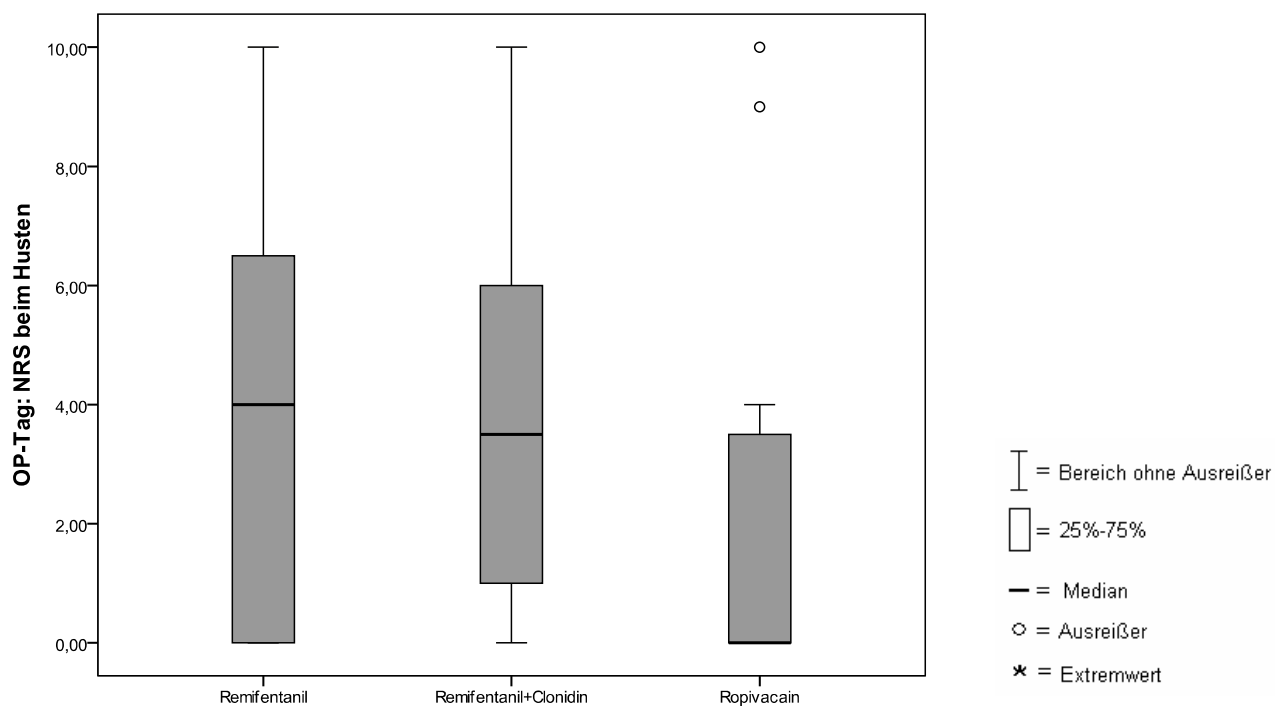


Abb. 12: Boxplot NRS-Scores beim Husten direkt postoperativ

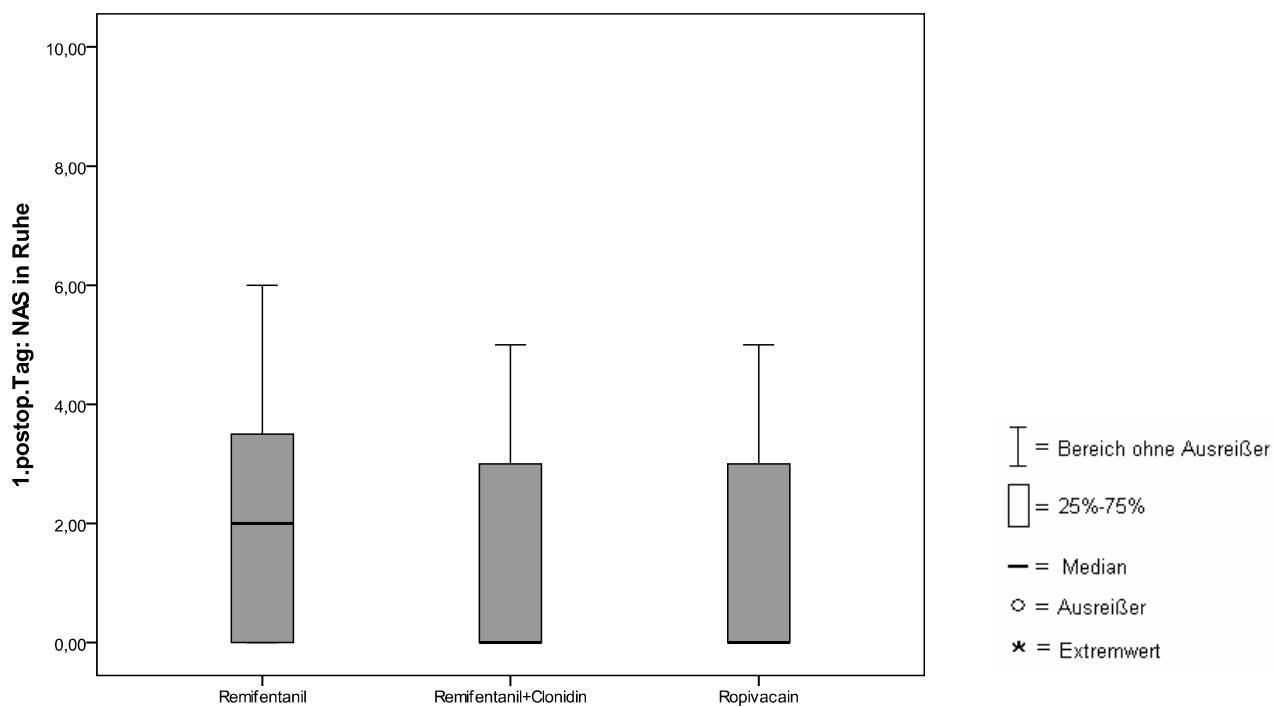


Abb. 13: Boxplot NRS-Scores in Ruhe am 1. postoperativen Tag

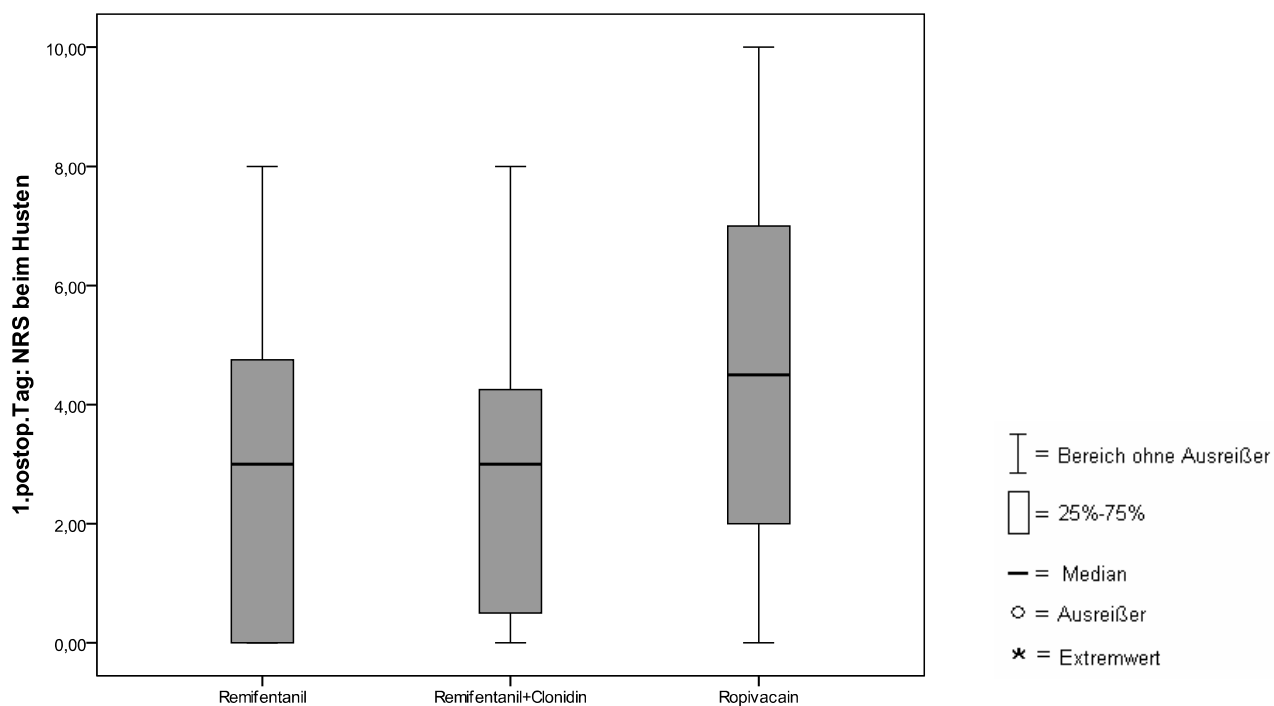


Abb. 14: Boxplot NRS-Scores beim Husten am 1. postoperativen Tag

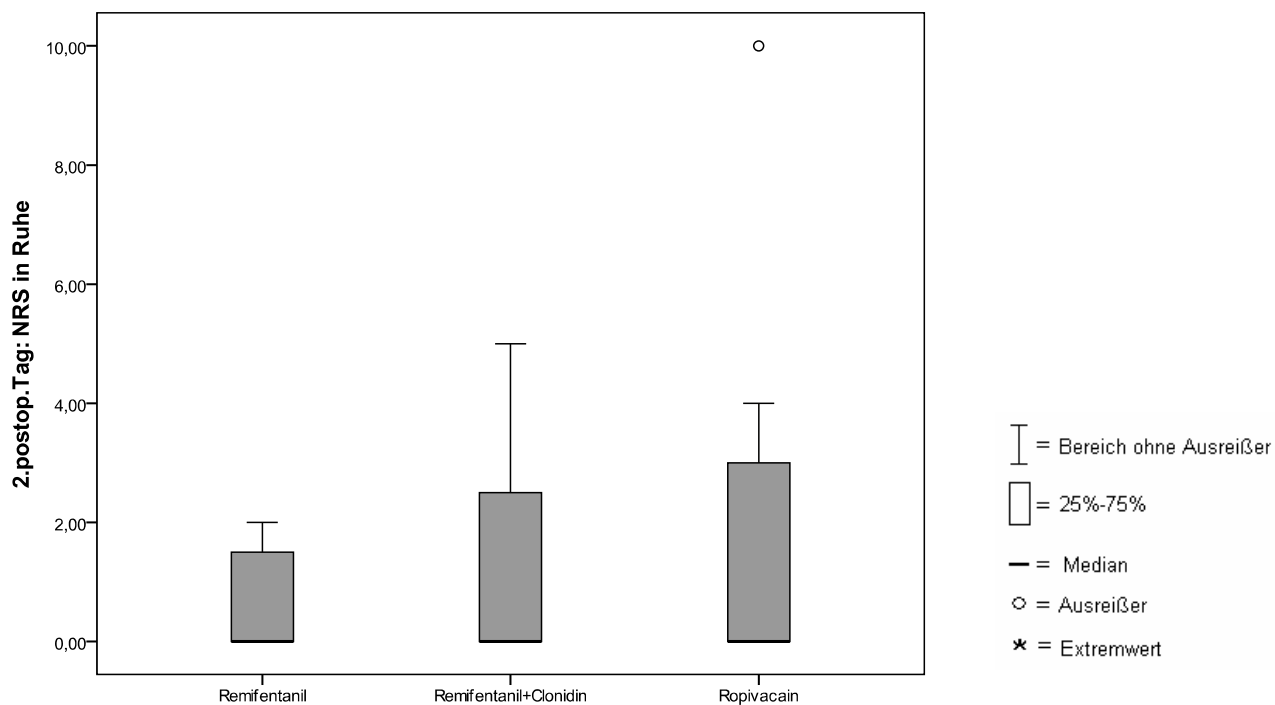


Abb. 15: Boxplot NRS-Scores in Ruhe am 2. postoperativen Tag

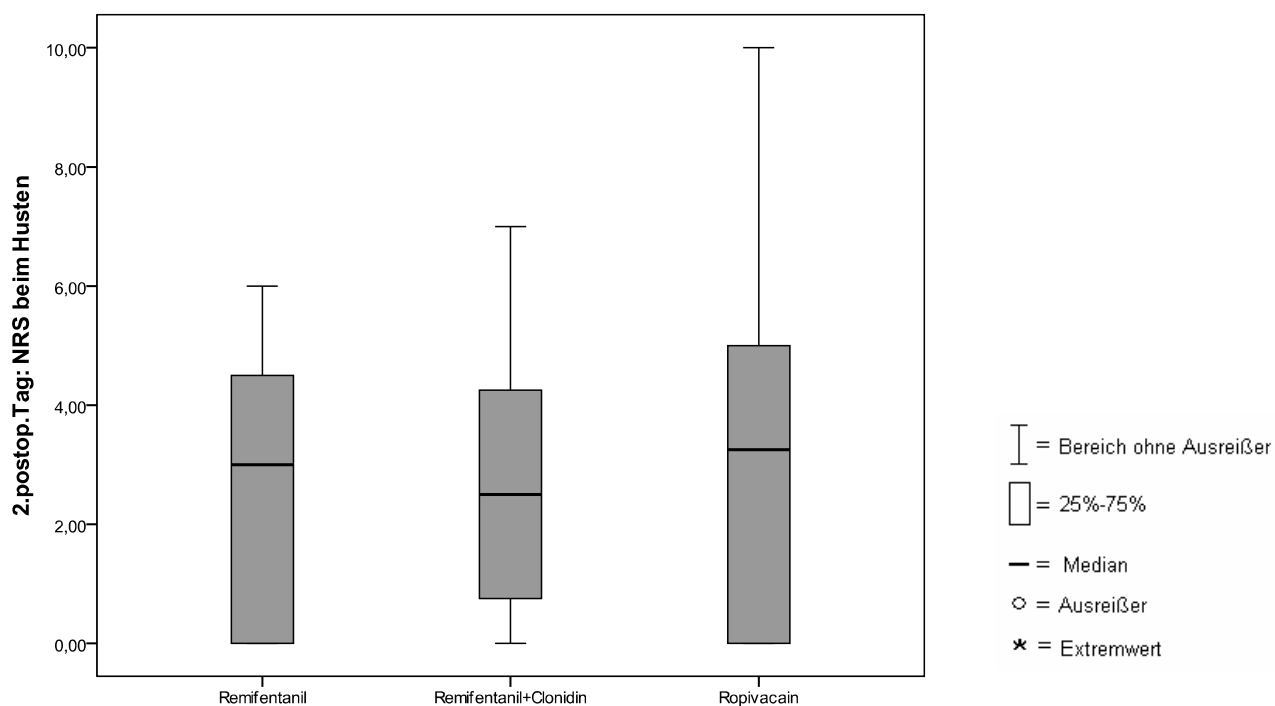


Abb. 16: Boxplot NRS-Scores beim Husten am 2. postoperativen Tag

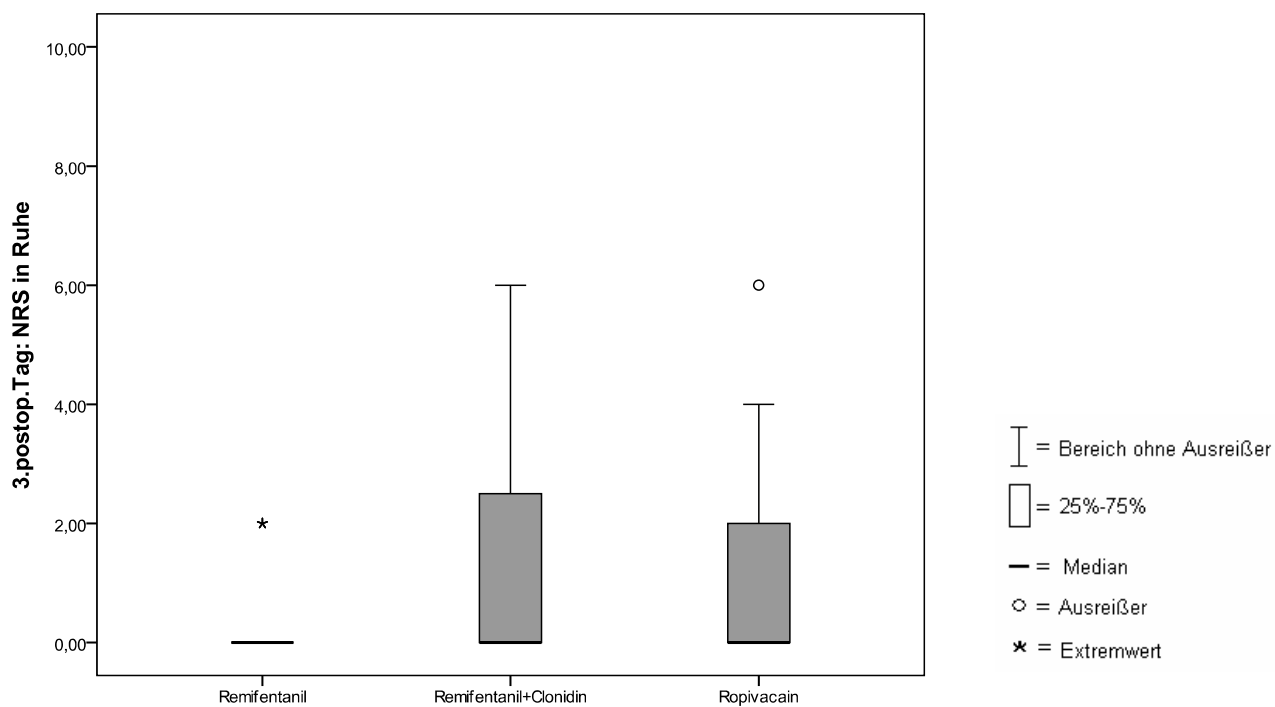


Abb. 17: Boxplot NRS-Scores in Ruhe am 3. postoperativen Tag

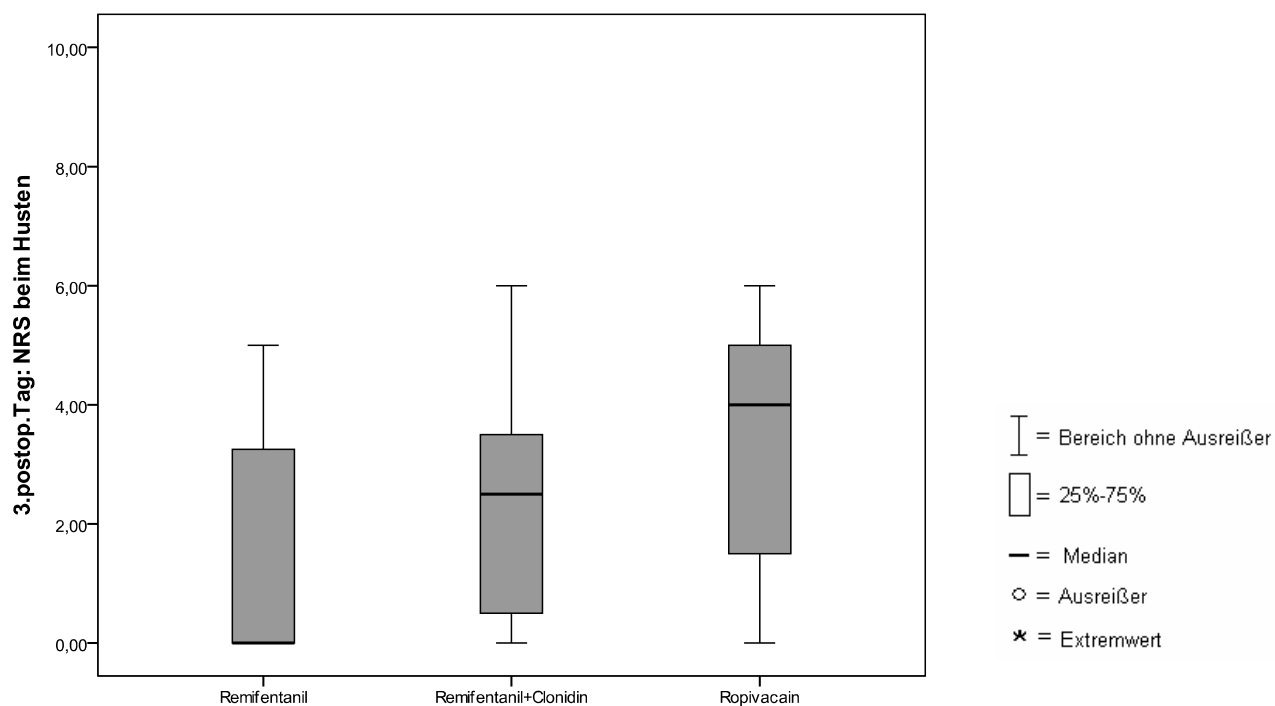


Abb. 18: Boxplot NRS-Scores beim Husten am 3. postoperativen Tag

Um zu prüfen, welche Variablen einen Einfluss auf die Zielgröße (NRS-Scores) haben, wurden zunächst multiple lineare Regressionsmodelle für die NRS-Scores zu den verschiedenen Zeitpunkten nach der Operation angesetzt. Als mögliche Einflussfaktoren wurden Alter, Geschlecht, Studiengruppe, OP-Zugang und der zusätzliche Schmerzmittelbedarf bis zu diesem Zeitpunkt untersucht. **Tabelle 20** zeigt die Ergebnisse der Vorwärtsmethode. Die untersuchten Größen Alter und Geschlecht lieferten keinen signifikanten Einfluss auf die Schmerzintensität.

Tab. 20: Multiple lineare Regression der Zielgröße NRS

Abhängige Größe	Einflussgrößen	B-Wert	p-Wert	95%-Konfidenzintervall
direkt postoperativ				
NRS in Ruhe	Zusätzl. Analgetika (am Op-Tag)	1.325	0.010*	0.333 - 2.317
NRS unter Belastung	Zusätzl. Analgetika (am Op-Tag)	1.728	0.003*	0.633 - 2.822
1. Tag postoperativ				
NRS in Ruhe	Keine	-	-	-
NRS unter Belastung	OP-Zugang	2.294	0.009*	0.588 - 4.001
2. Tag postoperativ				
NRS in Ruhe	OP-Zugang	1.478	0.013*	0.330 - 2.626
NRS unter Belastung	OP-Zugang	3.278	0.000*	1.867 - 4.688
3. Tag postoperativ				
NRS in Ruhe	OP-Zugang	1.227	0.014*	0.263 - 2.191
NRS unter Belastung	OP-Zugang	1.950	0.002*	0.766 - 3.134
	Gruppe	0.706	0.021*	0.110 - 1.301
	Zusätzl. Analgetika (am 3. postop.Tag)	0.828	0.027*	0.100 - 1.557

Für die Regressionsmodelle wurden folgende Einflussgrößen getestet: Alter, Geschlecht, Gruppe, OP-Zugang und der zusätzliche Analgetikabedarf (wobei stets die zusätzlichen Schmerzmittel als Einflussgröße mit einbezogen wurden, die vor dem jeweiligen Tag bis einschließlich am Tag der betrachteten abhängigen Größe verabreicht wurden). *p<0.05 = signifikant.

Weiterhin wurden die Schmerzscores auf Unterschiede zwischen den Gruppen im Bezug auf den Beobachtungszeitpunkt (OP-Tag bis 3. postoperativer Tag) untersucht. **Tabelle 21 und Abbildung 19** zeigen die Ergebnisse dieser nicht parametrischen Verlaufs-Untersuchung nach Brunner und Mitarbeitern. Weder in Ruhe noch unter Belastung ergaben sich Gruppenunterschiede für die NRS-Scores. Im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf veränderten sich die NRS-Scores in Ruhe signifikant ($p = 0.033$). Die Betrachtung der einzelnen Studiengruppen zeigte, dass der unterschiedliche Verlauf der NRS-Scores in Bezug auf den Faktor Zeit in der Remifentanilgruppe (Gruppe 1) lag (NRS-Score in Ruhe $p = 0.000$, NRS-Score unter Belastung $p = 0.006$). Wohingegen bei den anderen beiden Studiengruppen in Ruhe keine Zeiteffekte auftraten. Unter Belastung wurde auch bei den NRS-Scores der Ropivacaingruppe (Gruppe 3) ein signifikanter Zeiteffekt deutlich ($p = 0.016$). Es traten Wechselwirkungen zwischen der Gruppe und der Zeit in Ruhe ($p = 0.016$) sowie unter Belastung ($p = 0.004$) auf. Bei Betrachtung der einzelnen Studiengruppen zeigte sich, dass der Zeiteffekt über der Remifentanilgruppe (Gruppe 1) lag.

Tab. 21: Verlaufs-Untersuchungen der NRS-Scores der Gesamtgruppe

Merkmal	Faktor / WW	p-Wert	Zeiteffekt für jede Stufe einzeln	p-Wert
			Faktor Stufe	
NRS in Ruhe	Gruppe	0.765	Gruppe 1	0.000*
	Zeit	0.033*	Gruppe 2	0.297
	Gruppe#Zeit	0.016*	Gruppe 3	0.716
NRS unter Belastung	Gruppe	0.815	Gruppe 1	0.006*
	Zeit	0.115	Gruppe 2	0.338
	Gruppe#Zeit	0.004*	Gruppe 3	0.016*

2-faktorielle Analyse: 1. Faktor = Gruppe, 2. Faktor = Zeit; Merkmal NRS-Score in Ruhe und unter Belastung. WW = Wechselwirkung = #. Gruppe 1 = Remifentanil, Gruppe 2 = Clonidin+Remifentanil, Gruppe 3 = Ropivacain * $p < 0.05$ = signifikant.

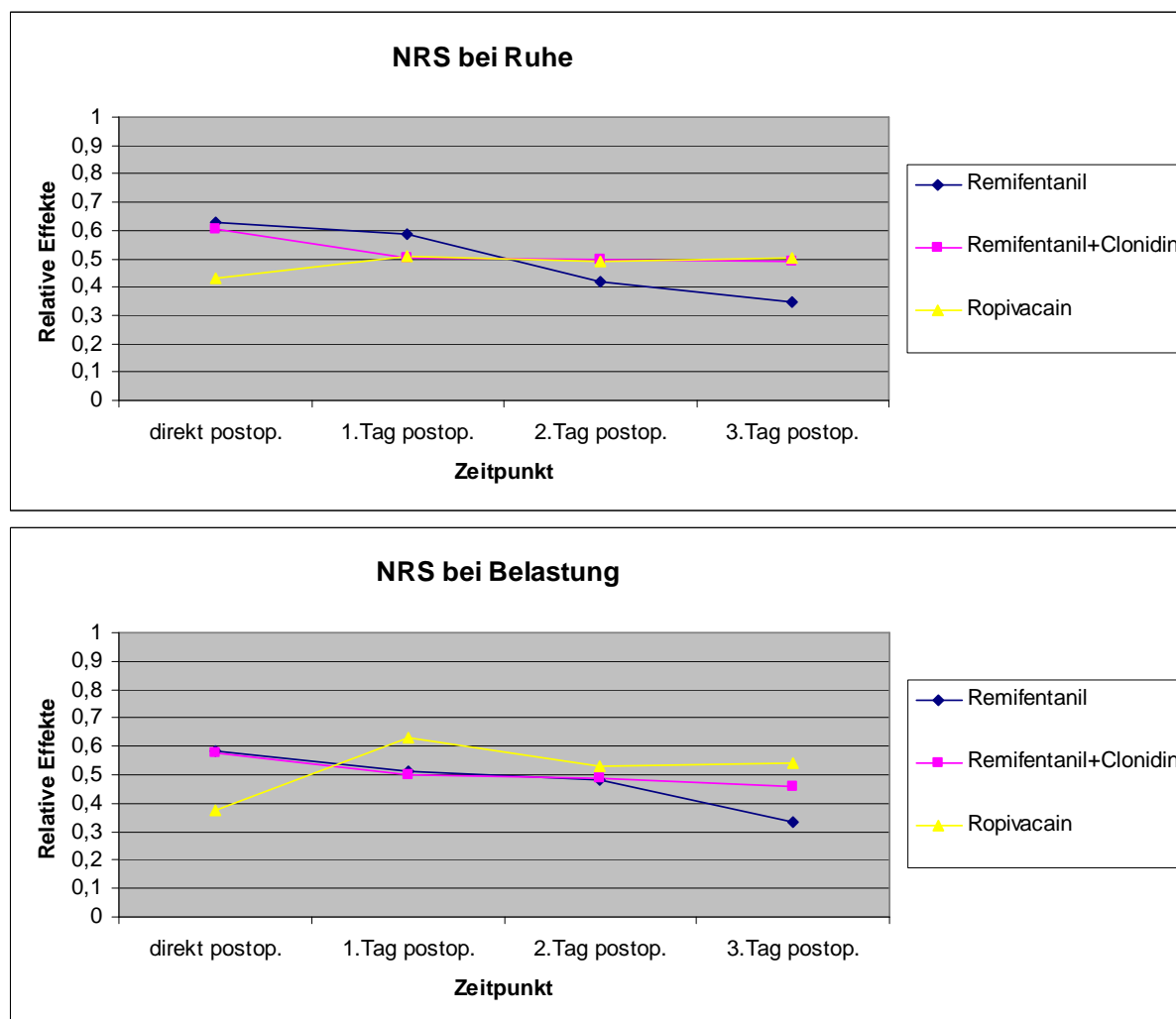


Abb. 19: Verlaufs-Untersuchungen der NRS-Scores in den Studiengruppen

Relative Effekte = siehe 2.6 Statistik

Auch die zusätzliche postoperative Schmerzmittelgabe wurde im Verlauf auf Unterschiede zwischen den Gruppen und in Bezug auf die Zeit (OP-Tag bis 3. postop. Tag) untersucht (**siehe Abb. 20**). Zunächst wurden alle drei Gruppen betrachtet, wobei keine signifikanten Unterschiede auftraten ($p = 0.884$). Die Paarvergleiche zeigten an einer Stelle eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Gruppen Remifentanil und Ropivacain und der Zeit ($p = 0.015$) und eine fast signifikante Wechselwirkung zwischen den Gruppen Remifentanil und Remifentanil + Clonidin und der Zeit ($p = 0.072$).

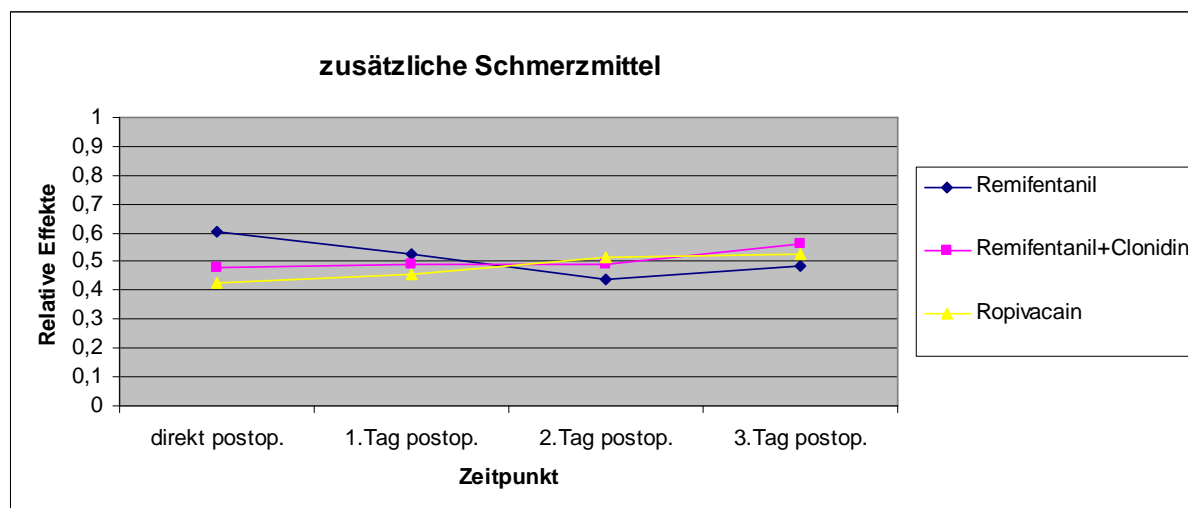


Abb. 20: Verlaufs-Untersuchungen der zusätzlichen Schmerzmittelgabe in den Studiengruppen

Relative Effekte = siehe 2.6 Statistik

In der Abbildung 20 zeigt sich direkt postoperativ ein größerer Abstand zwischen den sonst nahe liegenden Linien. Vor allem zwischen der Remifentanil- und der Ropivacaingruppen. Der Chi-Quadrat-Test liefert dennoch keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.347$). Siehe **Tabelle 22**.

Tab. 22 : Zusätzlicher Analgetikabedarf am OP-Tag (Kreuztabelle)

Analgetikabedarf	Studiengruppe			Gesamt
	Remifentanil	Clonidin	Ropivacain	
weniger als Standard , Anzahl	2 (14,4%)	5 (35,7%)	7 (50%)	14 (100%)
Standard , Anzahl	7 (31,8%)	8 (36,4%)	7 (31,8%)	22 (100%)
mehr als Standard , Anzahl	11 (45,8%)	7 (29,2%)	6 (25%)	24 (100%)
Gesamt	20	20	20	60

Zusätzlicher Analgetikabedarf am OP-Tag (Anzahl in %); Standard = PDA (0,2% Ropivacain und 0,5 µg/ml Sufentanyl) 6-12ml/h plus NSAR p.o. bzw. i.v., mehr als Standard = Standard plus NSAR u. / od. Opioid; Chi-Quadrat-Test $p = 0.347$.

Um herauszufinden, ob es Unterschiede bei den Schmerzscores zwischen der lateralen Thorakotomie und VATS unabhängig von der Studiengruppenzuordnung gab, wurden nichtparametrische Verlaufs-Untersuchungen je nach Operationszugang betrachtet (siehe **Tab. 23**). Die zusätzliche Schmerzmittelgabe unterschied sich hierbei nicht signifikant ($p = 0.269$). Allerdings waren die NRS-Scores in Ruhe sowie unter Belastung zwischen den beiden Zugangswegen hochsignifikant unterschiedlich ($p = 0.000$).

Abb. 21 zeigt die grafischen Darstellungen der NRS-Verläufe und der zusätzlichen Analgetikagabe bei den Subgruppen Thorakotomie und VATS.

Tab. 23: Verlaufs-Untersuchungen der Subgruppen Thorakotomie und VATS

Merkmal	Faktor / WW	p-Wert	Faktor Stufe	p-Wert
NRS in Ruhe	OP-Zugang	0.000*	VATS	0.034*
	Zeit	0.007*	Thorakotomie	0.185
	OP-Zugang#Zeit	0.452		
NRS unter Belastung	OP-Zugang	0.000*	VATS	0.006*
	Zeit	0.012*	Thorakotomie	0.313
	OP-Zugang#Zeit	0.084		
Zusätzliche Analgetikagabe	OP-Zugang	0.269	VATS	0.195
	Zeit	0.531	Thorakotomie	0.223
	OP-Zugang#Zeit	0.078		

2-faktorielle Analyse: 1. Faktor = Zugangsweg, 2. Faktor = Zeit; Merkmal NRS-Score in Ruhe und unter Belastung sowie zusätzliche Analgetikagabe. WW = Wechselwirkung = #. * $p < 0.05$ = signifikant.

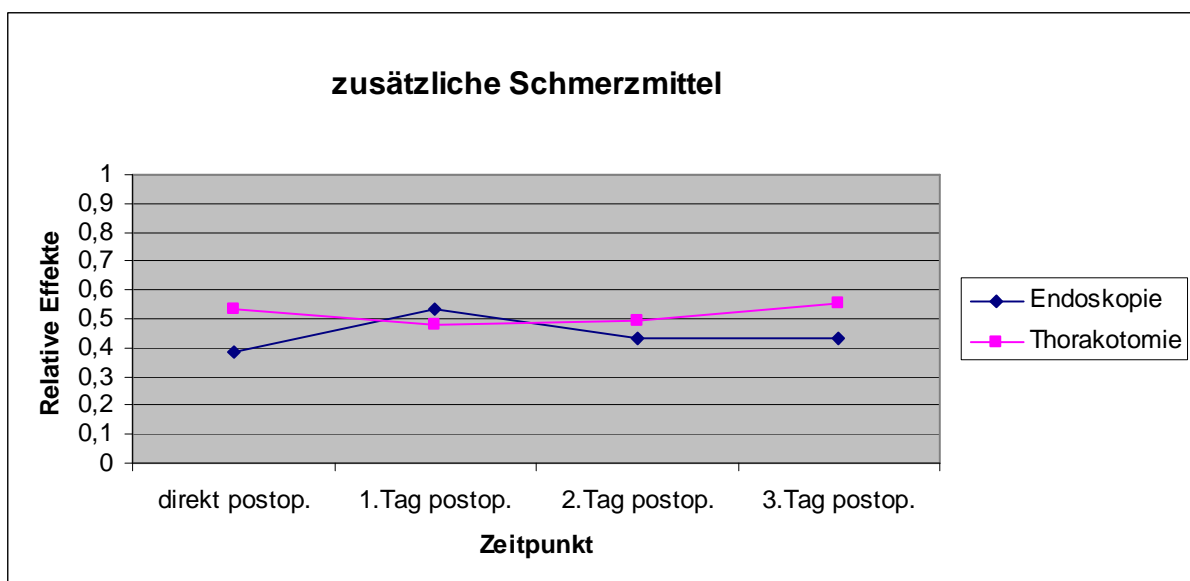
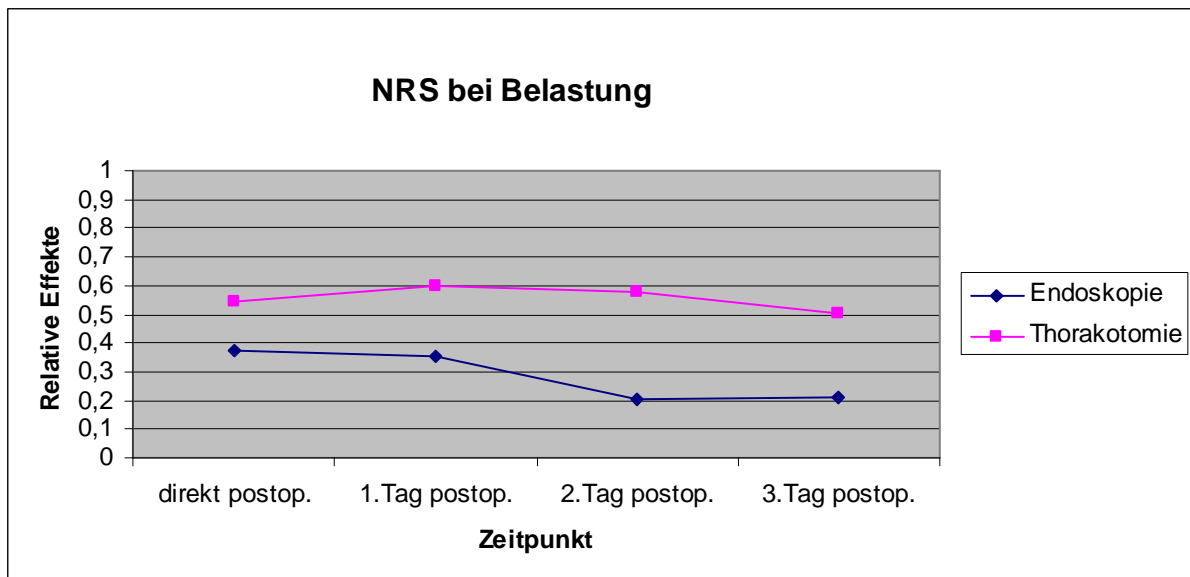
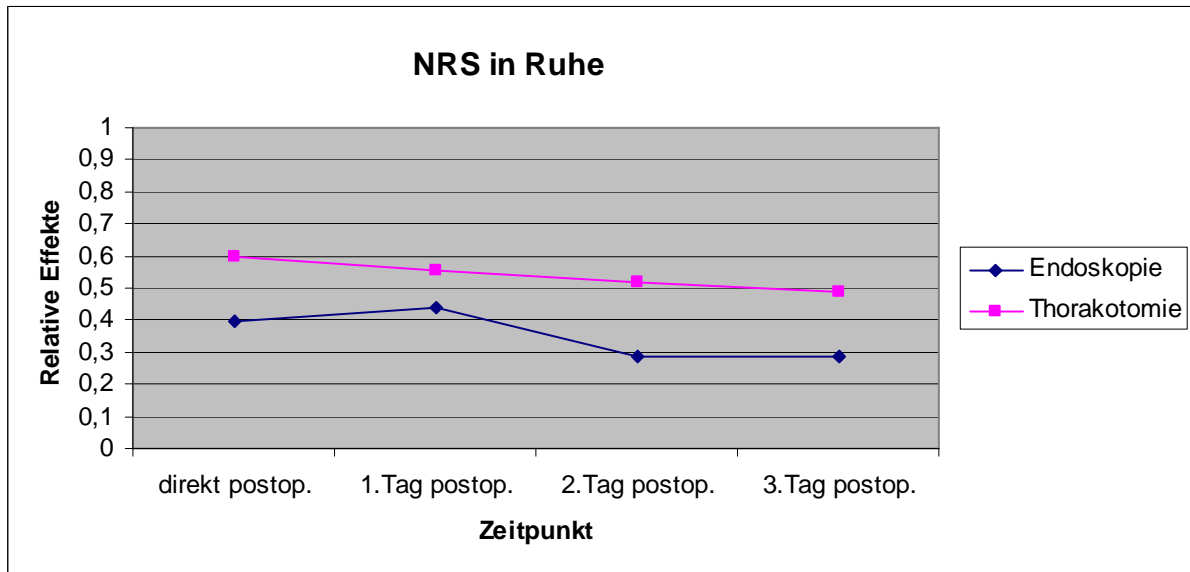


Abb. 21: Verlaufs-Untersuchungen der Subgruppen Thorakotomie und VATS

Relative Effekte = siehe 2.6 Statistik

Eine weitergehende Einzelbetrachtung der VATS-Gruppe in Bezug auf die Studiengruppen ist aufgrund der zu geringen Fallzahl ($n=14$) nicht möglich / statistisch nicht aussagekräftig. Es wurde eine Betrachtung der Thorakotomiegruppe ($n=46$) durchgeführt. Das Merkmal Thorakotomie verteilte sich nicht signifikant unterschiedlich auf die Studiengruppen und lag in ausreichend großer Anzahl vor (Remifentanilgruppe $n=14$, Clonidingruppe $n=15$, Ropivacaingruppe $n=17$). Ein Vergleich der Ergebnisse der Verlaufs-Untersuchungen des gesamten Studienkollektivs (**Abb. 13 und 14**) und der Subgruppe Thorakotomie erbrachte die Erkenntnis, dass an den gleichen Stellen Tendenzen bzw. Signifikanzen auftraten. In der weiterführenden Betrachtung entschieden wir uns demnach für die Gesamtgruppe, da hier die Fallzahlen insgesamt größer waren ($n = 60$).

Die nichtparametrischen Verlaufs-Untersuchungen nach Brunner und Mitarbeitern wurden außerdem unter Berücksichtigung von zusätzlichen Kovariablen, z. B. den Baseline-Werten der NRS-Scores oder / und dem zusätzlichen Schmerzmittelgebrauch am OP-Tag untersucht. Die Betrachtung der Variablen NRS-Score in Ruhe und unter Belastung über die Zeit (OP-Tag bis 3. postop. Tag) mit der Kovariablen zusätzliche Schmerzmittelgabe am OP-Tag, lieferte keine Gruppenunterschiede. Die Auswertungen der Kovarianzanalyse mit den Kovariablen NRS-Scores am OP-Tag in Ruhe bzw. unter Belastung als so genannte Baseline, ergaben für die Variable NRS in Ruhe keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Analyse der NRS-Score unter Belastung lieferte Signifikanzen zwischen den Studiengruppen ($p = 0.024$). Der Paarvergleich zeigte, dass das am Unterschied zwischen der Remifentanil- und der Ropivacaingruppe lag ($p = 0.003$). Diese Unterschiede sind in der **Abbildungen 22** dargestellt.

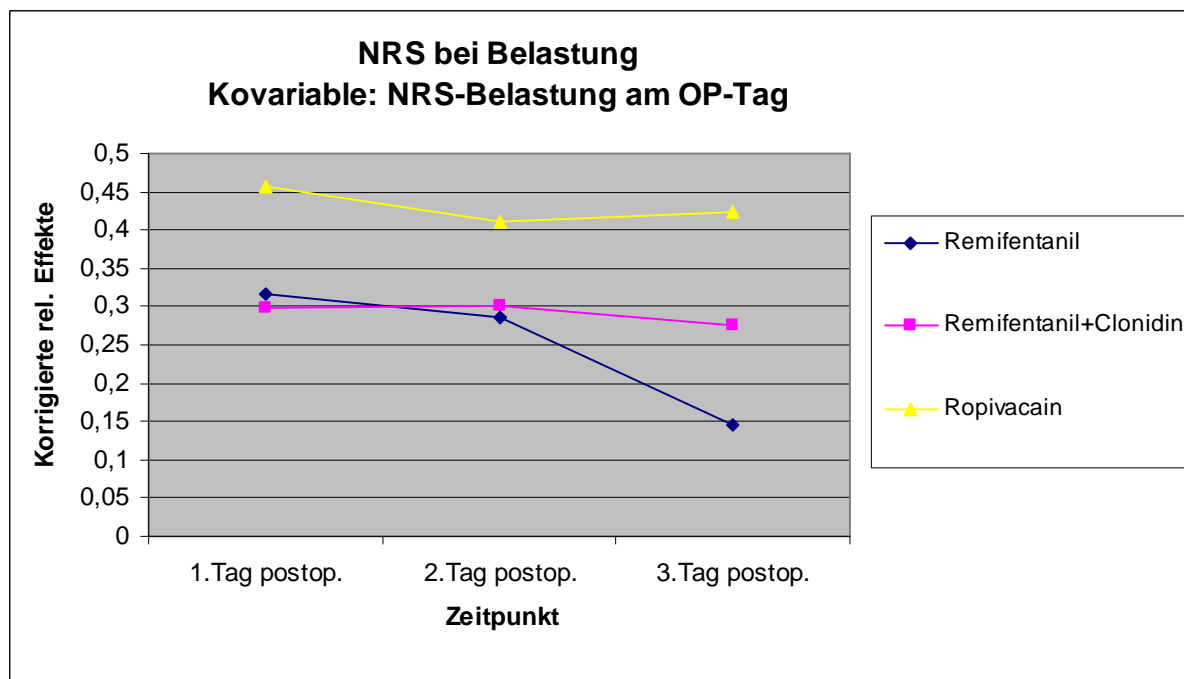


Abb. 22: Kovarianzanalyse der NRS-Scores unter Belastung (1 Kovariable)

Dabei sind hier als relative Effekte, die um den Einfluss der Kovariablen korrigierten relativen Effekte $\pi(\text{korr})$ gemeint (siehe 2.6 Statistik).

3.4.5 Stationärer Aufenthalt

In 60-65% der Fälle wurden die Patienten postoperativ zur Überwachung auf die Intensivstation (ITS) verlegt. Im Schnitt lag die ITS-Aufenthaltsdauer bei einem Tag. Bezüglich der Krankenhausverweildauer ergab sich ein einheitlicher Trend. Die mediane Krankenhausverweildauer betrug für die Remifentanalgruppe sowie für die Ropivacaingruppe 9 Tage und für die Clonidingruppe 7 Tage (**siehe Tabelle 24**).

Tab. 24: Postoperativer Verlauf der Untersuchungsgruppen

Postoperativer Verlauf	Remifentanal Gruppe (n=20)	Clonidin Gruppe (n=20)	Ropivacain Gruppe (n=20)	p-Wert
Auf ITS verlegte Patienten (n)	12 (60%)	13 (65%)	13 (65%)	0.94
Wiederaufnahme ITS (n)	2 (10%)	2 (10%)	1 (5%)	0.78
ITS-Aufenthalt (d)	1.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-1.7)	0.99
Krankenhausverweildauer (d)	9.0 (5.0-10.7)	7.0 (5.0-12.0)	9.0 (5.0-12.7)	0.81

Die Daten wurden als Anzahl (Häufigkeit in %) oder als Median (25.-75. Perzentile) angegeben. Die p-Werte für den Mann-Whitney-U-Test bzw. Chi-Quadrat-Test. ITS = Intensivstation.

4 Diskussion

4.1 Ergebnisse

4.1.1 Schmerz

Thoraxchirurgische Eingriffe und insbesondere die Thorakotomie sind mit starken Schmerzen verbunden [Warner 2000]. Die Schmerzen infolge Thorakotomie treten aufgrund von Brustwandschäden, darunter Rippenfrakturen, Schäden an peripheren Nerven sowie Übererregbarkeit des zentralen Nervensystems auf [Richardson, et al. 1994]. Eine unzureichende Analgesie kann zu eingeschränktem Abhusten und einer reduzierten Sekretmobilisation führen, die wiederum pulmonale Komplikationen wie Atelektasen und Pneumonie hervorrufen können. Demnach steht die Schmerzfreiheit der Patienten im Fokus des postoperativen Managements. In der Thoraxchirurgie wird diesem Aspekt ein besonderes Augenmerk geschenkt, da auf dem Gebiet der thoraxchirurgischen Eingriffe nicht nur mittelgradige bis hohe postoperative Schmerzintensitäten zu erwarten sind, sondern es gilt auch ein chronisches Postthorakotomie-Schmerzsyndrom (PTPS) zu verhindern. Das PTPS ist definiert als ein über mehr als zwei Monate nach dem thoraxchirurgischen Eingriff fortbestehender oder intermittierender brennender oder ziehender Schmerz im Bereich der Operationsnarbe (International Association für the Study of Pain [IASP]). Als einzige begünstigende Einflussgröße für das in Erscheinungtreten eines chronischen Schmerzsyndroms gilt laut Katz und Mitarbeiter der frühe postoperative Schmerz (24-48 Stunden postoperativ) [Katz, et al. 1996]. In der Auftretenshäufigkeit des PTPS gibt es Unterschiede in Abhängigkeit vom operativen Zugangsweg. Nach VATS kommt es bei ca. einem Drittel der Patienten zum Auftreten von PTPS, wohingegen nach Thorakotomien die Häufigkeit von PTPS in der Literatur mit knapp 90% beziffert wird [Karmakar, et al. 2004; Perkins, et al. 2000]. Die Tatsache, dass selbst minimalinvasive Verfahren es nicht vermögen, ein postoperatives Schmerzsyndrom zu verhindern, stärkt die Wichtigkeit einer suffizienten Schmerztherapie in der Thoraxchirurgie.

Die Schwierigkeiten, eine suffiziente Analgesie zu erreichen, haben zur Entwicklung vielfältiger Verfahren geführt. Hierunter finden sich verschiedene Möglichkeiten der systemischen Analgesie, thorakale Epiduralanalgesie, bilaterale thorakale paravertebrale Nervenblockade sowie multimodale therapeutische Strategien [Campos 2009; Gottschalk, et al. 2006; Kavanagh, et al. 1994]. In Metaanalysen konnte die

Effektivität und Überlegenheit der PDA gegenüber der intravenösen Gabe von Opioiden gezeigt werden [Block, et al. 2003]. Die thorakale PDA mit Lokalanästhetikum und Opioiden gilt im post-Thorakotomieschmerz-Management als besonders effektive Behandlung, da sie zu früher Extubation, besseren Ventilationsmechanismen und Gasaustausch, erniedrigter Inzidenz an Atelektasen, Pneumonien und chronisch postoperativen Schmerzen führt. Demnach wird die thorakale Periduralanalgesie mit Lokalanästhetikum und Opioid derzeit als Goldstandard zur postoperativen Schmerztherapie lungenchirurgischer Patienten betrachtet.

Auf der Basis dieses wissenschaftlichen Kenntnisstandes wurden alle Patienten unserer Studie aus ethischen Gründen mit dem gleichen postoperativen Analgesieregime behandelt (Ropivacain 0,2% und Sufentanyl 0,5µg/ml mit einer alters- und gewichtsadaptierten Laufrate zw. 6-12 ml/h).

Aus der guten postoperativen Analgesiequalität durch die kontinuierliche Beschickung des Periduralkatheters nach der Operation resultierte jedoch letztlich die Schwierigkeit, signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu finden. Dennoch deuten die Ergebnisse unserer Studie an, dass die zusätzliche prä- und intraoperative Beschickung des Periduralkatheters vor allem für die unmittelbare postoperative Phase von Vorteil ist.

4.1.2 Präemptive Analgesie

Das Konzept der präemptiven Analgesie basiert auf der Annahme, dass eine Blockade der afferenten Nervenfasern, bevor ein Schmerzstimulus entsteht, vor einer Schmerzbildung schützen kann bzw. diese abschwächt und das sogar über die eigentliche Effektdauer des Nervenfasersblockes hinaus [Persec, et al. 2007]. Im Fall der thorakalen PDA wird angenommen, dass eine präoperativ begonnene und bis in die postoperative Periode fortgeführte epidurale Behandlung die Kapazität hat, den nozizeptiven Input und damit die zentrale Neuroplastizität, nicht nur hervorgerufen durch die Schnittinzision und Operation, sondern auch während der postoperativen Inflamationsreaktion, zu reduzieren [Moiniche, et al. 2002]. Es gibt Berichte, dass eine vor der chirurgischen Inzision eingeleitete thorakale PDA die Schwere eines post-Thorakotomieschmerzes verringern kann [Bong, et al. 2005]. Um eine effektive Schmerzkontrolle zu erzielen, sollten alle Patienten zumindest postoperativ mit einer PDA versorgt werden, so wie es in unserer Studie erfolgt ist. Die Tatsache, dass alle Studienpatienten eine solch effektive postoperative Schmerztherapie erhalten haben, verringert möglicherweise den Effekt einer zusätzlichen therapeutischen Strategie wie der präemptiven Analgesie. Dieses Konzept wird aufgrund der gegensätzlichen Ergebnisse, die über einen prä- und intraoperativen Gebrauch der thorakalen PDA in Kombination mit der Allgemeinanästhesie berichtet werden, kontrovers diskutiert.

Während einige Autoren keinen präemptiven Effekt einer präoperativen epiduralen Analgesie aufweisen konnten, berichten andere von positiven Auswirkungen [Burmeister, et al. 2003; Gottschalk 1998].

Die widersprüchlichen Ergebnisse können zum einen aufgrund der unterschiedlichen Operationsformen und -gebiete, zum anderen durch das bereits präoperative Bestehen bzw. Fehlen von Schmerzen erklärt werden [Aida, et al. 1999; Aida, et al. 2000]. Der Effekt der präemptiven Analgesie scheint abhängig von der Art der Operation zu sein [Burmeister, et al. 2003]. Zum Beispiel scheint in der Abdominalchirurgie der präemptive Effekt von epidural appliziertem Lokalanästhetikum unklar zu sein. Einige Autoren konnten keinen präemptiven Effekt der präoperativen PDA in der Abdominalchirurgie sowie bei gynäkologischen abdominalen Operationen zeigen [Aida, et al. 1999; Burmeister, et al. 2003]. Aida und Mitarbeiter interpretierten dieses Phänomen als ein Ergebnis der heterogenen Innervation des Operationsgebietes in der viszeroperitonealen Chirurgie. Da die PDA lediglich eine Blockade der segmentalen Innervation ermöglicht, bleibt die sensorische Innervation des Nervus phrenicus

unbeeinflusst. Dieses Problem scheint besonders in der oberen Abdominalchirurgie aufzutreten, während in der unteren Abdominalchirurgie die afferenten parasympathischen Nerven von den sakralen Spinalnerven kommen, welche direkt spinal geblockt werden können. Dies mag den für die radikale Prostatektomie in der Literatur beschriebenen präemptiven Analgesie-Effekt erklären [Gottschalk 1998; Shir, et al. 1994].

In der Thoraxchirurgie ist die Situation weitaus komplexer als in der Abdominalchirurgie, da es viele verschiedene Ursprünge der nozizeptiven afferenten Bahnen gibt, die an der Wahrnehmung von Schmerz nach einer Thoraxoperation beteiligt sind. Diese Schmerzquellen können via somatischen Interkostalnerven, dem Nervus phrenicus, den Hirnnerven, dem sympathischen Nervensystem, dem parasympathischen Nervensystem und den Brachialnervenplexus zum zentralen Nervensystem übertragen werden. Dementsprechend gibt es vergleichbar heterogene Ergebnisse in Bezug auf die präemptive Analgesie in der Thoraxchirurgie. Obata und Mitarbeiter deckten in einer prospektiven randomisierten doppelblinden Studie einen signifikanten analgetischen Nutzen auf, wenn die epidurale Analgesie im Vorfeld der Thoraxoperation eingeleitet wurde [Obata, et al. 1999]. Diese Studie zeigte infolge präinzisionalen epiduralen Schmerzmittelapplikation eine signifikante Reduktion sowohl der akuten als auch der chronischen (6 Monate nach Operation) post-Thorakotomieschmerzen. Dieser positive Effekt wurde durch andere Autoren bekräftigt [Katz, et al. 1992; Senturk, et al. 2002]. Bong und Mitarbeiter haben dies in einer Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) betrachtet. Es zeigte sich, dass eine präemptive Analgesie die Schwere des akuten Schmerzes reduzieren kann, aber keinen Einfluss auf die Inzidenz von chronischen Schmerzen hat [Bong, et al. 2005]. Im Gegensatz zu den oben aufgeführten Ergebnissen konnten Ochroch und Mitarbeiter diese Ergebnisse nicht untermauern [Ochroch, et al. 2002]. In einer prospektiven randomisierten doppelblinden Studie wurde die analgetische Effizienz der thorakalen PDA vor der chirurgischen Inzision bzw. zum Zeitpunkt des Wundverschlusses am Ende der Operation untersucht. Alles in allem gab es zwischen den zwei Gruppen keinen Unterschied in den Schmerzscores oder dem Aktivitätslevel während der Hospitalisierung oder nach Entlassung. Darüber hinaus war die Anzahl an Patienten, die 1 Jahr nach der Operation über Schmerzen klagten, vergleichbar. Aguilar und Mitarbeiter kamen zu dem Schluss, dass eine thorakale epidurale Blockade mit Bupivacain keinen frühen präemptiven Effekt nach Thorakotomie hervorruft [Aguilar, et al. 1996].

In unserer Studie wurden zusätzlich analgetische Effekte der präinzisionalen thorakalen PDA nur in der unmittelbaren postoperativen Phase gesehen.

Die NRS-Scores, erhoben unmittelbar nach der Operation, waren in der Studiengruppe mit der bereits vor Thorakotomie-Inzision begonnenen PDA im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen, die die PDA nur in der postoperativen Phase erhielten, geringer. Dennoch war der Unterschied nicht signifikant. Zu den späteren Zeitpunkten konnte kein Unterschied festgestellt werden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wies die Studiengruppe mit dem präoperativ verabreichten Ropivacain am Tag der Operation einen geringeren zusätzlichen Schmerzmittelbedarf neben der Studienmedikation auf. Am 1., 2. und 3. postoperativen Tag war diesbezüglich kein Unterschied zu sehen. Das Zeitintervall zwischen dem Operationsende und der ersten Nachfrage nach einer Bedarfsmedikation war in der Kontrollgruppe kürzer. Fasst man diese Resultate zusammen, so scheint eine effektive Schmerztherapie via postoperativem Epiduralkatheter der wichtigste Faktor zu sein, eine suffiziente Schmerzkontrolle zu erzielen.

Die vergleichsweise kleinen Fallzahlen mögen der Grund dafür sein, dass nur geringfügige Unterschiede zwischen den Studiengruppen gesehen wurden, ohne dass eine klinische Signifikanz erreicht wurde. Dennoch gehen unsere Ergebnisse konform mit den Erfahrungen von Neustein und Mitarbeiter. Sie fanden in einer Gruppe von Patienten, die mit Bupivacain via thorakalem Epiduralkatheter vor der Thorakotomieinzision behandelt wurde, in den ersten 6 Stunden nach der Operation geringere maximale Schmerzscores. Nach den ersten 6 Stunden konnte kein signifikanter Unterschied mehr gezeigt werden [Neustein, et al. 2002]. Amr und Mitarbeiter haben über 40 Patienten berichtet, die sich einer posterolateralen Thorakotomie unterzogen haben [Amr, et al. 2010]. Eine Gruppe erhielt die thorakale PDA bereits vor und die andere Gruppe nach der Operation. Die postoperative Analgesie wurde in beiden Gruppen durch die epidurale Infusion von Bupivacain und Fentanyl aufrechterhalten. Die präemptive PDA schien in dieser Studie die Schwere von akuten Schmerzen und den Analgetikabedarf zu reduzieren. Wie auch in unserer Studie waren diese Unterschiede jedoch statistisch nicht signifikant. Nichtsdestotrotz scheint eine präemptive PDA zumindest in der frühen postoperativen Phase einen positiven Effekt zu haben und damit die Stabilität der Atmung und der Funktion des Herz-Kreislaufsystems während des Genesungsprozesses positiv zu beeinflussen.

Dennoch ist, wie von Richardson und Mitarbeiter postuliert wurde, der alleinige Gebrauch einer regionalen Blockade nicht ausreichend, um eine komplette Schmerzlinderung zu erzielen und einer zentralen Sensibilisierung des Nervensystems vorzubeugen [Richardson, et al. 1994]. Daher wurden multimodale Schmerztherapien beschrieben, in denen regionale Blockaden mit anderen analgetischen Methoden kombiniert werden [Richardson, et al. 1995]. Neben anderen Substanzen wurde in diesem Kontext der alpha (2)-Adrenozeptor-Agonist Clonidin verwendet. Clonidin ist eines der am meisten erforschten Substanzen in Anästhesie und Schmerztherapie [Tryba, et al. 2002]. Einige experimentelle Studien haben gezeigt, dass Clonidin den analgetischen Effekt von anti-inflammatorischen Substanzen verbessern und zusätzlich einen signifikanten peripheren schmerzlindernden Effekt hervorrufen kann [Gyires, et al. 2009; Worner, et al. 2009]. Klinische Studien haben nach der systemischen Gabe von Clonidin einen analgetischen Effekt demonstriert [Mannion, et al. 2005]. Zum Beispiel wurde durch Mannion und Mitarbeiter gezeigt, dass intravenöses Clonidin, aber nicht perineural appliziertes Clonidin, die postoperative Analgesie nach Psoas Kompartimentblock für Hüftfrakturoperationen verlängern kann [Mannion, et al. 2005]. Der präemptive Effekt von Clonidin wurde stichprobenartig anhand von Patienten der kolorektalen Chirurgie untersucht. Persec und Mitarbeiter verglichen den Einfluss von peroraler sowie epiduraler Clonidingabe vor der Operation mit der epiduralen Clonidingabe zum Ende der Operation. In der Kontrollgruppe wurde Kochsalzlösung peridural vor der Operation verabreicht [Persec, et al. 2007]. Nur die epidurale Clonidingabe vor Inzision war mit einem signifikant geringeren Schmerzmittelgebrauch, geringerem kumulativen Schmerzmittelverbrauch und einer besseren hämodynamischen Stabilität vergesellschaftet. Eine systemische Clonidinapplikation hatte keinen präemptiven analgetischen Effekt. In unserer Studie wurde die prä- und intraoperative i.v.-Gabe von Clonidin in Kombination mit dem Opioid Remifentanil angewandt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit alleiniger Remifentanilgabe wurde kein Unterschied im Hinblick auf Schmerzintensität, Schmerzmittelbedarf oder Zeitspanne bis zur ersten Analgetikagabe gesehen.

4.1.3 Postoperatives Management

In der vorliegenden Studie wurden alle Patienten noch im Operationssaal extubiert. Voraussetzung für die frühzeitige postoperative Extubation aller Patienten war die Stabilität der respiratorischen und kardialen Funktion unter suffizienter perioperativer Analgesie. Wie in der Literatur beschrieben, kann eine frühzeitige Extubation das Risiko an einer nosokomialen Pneumonie zu erkranken verringern und folglich in eine zeitnahe Entlassung der Patienten münden [Dango, et al. 2008].

Unsere Studienergebnisse zeigen eine mediane Krankenhausverweildauer von 9 Tagen in der Ropivacain- und Kontrollgruppe sowie von 7 Tagen in der Clonidingruppe. Diese Angaben sind vergleichbar mit der prospektiv durch Dango und Mitarbeiter erhobenen durchschnittlichen stationären Verweildauer von 9 Tagen nach anterolateraler Thorakotomie [Dango, et al. 2008]. Aktuelle Daten der Society of Thoracic Surgeons zeigen mit 5 Tagen einen erheblich kürzeren Krankenhausaufenthalt. Dieses Phänomen kann durch die unterschiedlichen Strukturen des Gesundheitssystems im ambulanten Sektor erklärt werden. Da sich der ambulante Sektor stark zwischen den einzelnen Ländern unterscheidet, resultiert dementsprechend ein Effekt auf die Krankenhausverweildauer. Aufgrund von Besonderheiten in unserem ambulanten Gesundheitssystem verweilen deutsche Patienten meist länger im Krankenhaus als Patienten anderer Länder.

Im Hinblick auf die postoperative Mobilisation zeigte sich ein Vorteil der Ropivacaingruppe gegenüber der Kontrollgruppe, der jedoch die statistische Signifikanz knapp verfehlte. Eine mögliche Ursache für eine zügige Mobilisation in der postoperativen Phase könnte vor allem ein geringes postoperatives Schmerzniveau sein. Betrachtet man unsere Studiengruppen, so zeigten sich anhand der direkt postoperativ gemessenen NRS-Score in der Ropivacaingruppe die niedrigsten Schmerzscore. Dieses Ergebnis hatte statistisch betrachtet zwar nur eine Borderline-Signifikanz, dennoch lässt sich ein Zusammenhang zwischen postoperativem Schmerzniveau und postoperativer Mobilisationsrate vermuten. Laut Wulf et al führen atraumatische thorakoskopische Eingriffe im Vergleich zu offenen Thorakotomien zur Reduktion postoperativer Schmerzen. Analog dazu kommt es zu einer frühzeitigen Mobilisation und verbesserten Atemexkursion [Wulf 1997]. Das Hauptziel der postoperativen Schmerzfreiheit könnte über eine zeitnahe Mobilisation der Patienten zu einem kürzeren stationären Behandlungsverlauf und somit als Nebeneffekt zu wirtschaftlich angestrebten kürzeren Liegezeiten führen.

4.1.4 Komplikationen

Pulmonale und kardiovaskuläre Ereignisse sind im Rahmen von thoraxchirurgischen Operationen die am häufigsten auftretenden Komplikationen. Im Rahmen unserer Studie zeigte sich mit insgesamt sieben Ereignissen nur eine geringe Anzahl an schwerwiegenden Komplikationen. Hierbei traten postoperative Blutungen am häufigsten auf, gefolgt von Pneumothoraces und Tracheomalazien (**Tabelle 16**). Die aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beruhen auf kardiovaskulären und respiratorischen Problemen, die letztlich auf die Invasivität des operativen Eingriffs zurückzuführen sind.

Aus der geringen Quote an operativen Komplikationen resultierte eine große Zahl an Patienten, die direkt postoperativ vom Aufwachraum auf die Normalstation verlegt werden konnten. Im stationären Verlauf zeigte sich darüber hinaus beim gesamten Studienkollektiv kein Fall einer nosokomialen Pneumonie. Wenn man bedenkt, dass ein schmerzgeplagter Patient schlechter abhusten kann und sein Risiko an einer postoperativen Pneumonie zu erkranken steigt, [Ballantyne, et al. 1998] zeugt dieser Aspekt von einem gut funktionierenden Schmerzmanagement und stützt die These, dass eine postoperative PDA nach thoraxchirurgischen Eingriffen vor der Entwicklung einer Pneumonie schützt [Von Dossow, et al. 2001]. Diese Ergebnisse stimmen überein mit der Erkenntnis, dass eine hohe Effektivität der Schmerztherapie zu einer Optimierung des Patientenkomforts sowie zu einer Senkung der Inzidenz perioperativer Komplikationen führt [Kehlet, et al. 2001].

4.1.5 Operationsart / Zugangsweg

Laut Wulf und Mitarbeiter führen minimalinvasive thorakoskopische Eingriffe im Vergleich zu offenen Thorakotomien zur Reduktion postoperativer Schmerzen (Wulf, 1997). In unserer Studie konnte dieser Zusammenhang zwischen der Intensität des postoperativen Schmerzes und dem operativen Zugangsweg ebenfalls nachgewiesen werden. Die VATS zeigte sich in der hier beschriebenen Studie im Vergleich zur lateralen Thorakotomie als schmerzärmerer Zugangsweg. Dies galt sowohl für die Schmerzmessungen in Ruhe als auch beim Husten über den gesamten postoperativen Untersuchungszeitraum (1. bis 3. postoperativer Tag). Diese Ergebnisse sind vereinbar mit den Auswertungen von Sedrakyan und Mitarbeiter, in denen konventionelle thoraxchirurgische Eingriffe mit videoassistierten-thorakoskopischen Operationen verglichen wurden und die VATS einen geringeren Verbrauch an Schmerzmitteln zeigte [Sedrakyan, et al. 2004].

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 14 Patienten mittels VATS operiert. Die VATS-Rate verteilte sich hierbei zwischen den einzelnen Studiengruppen nicht signifikant unterschiedlich. Dieser Aspekt beruhte bei unserem doppelblind durchgeführten Studiendesign auf einem Zufall. Zukünftige Studien sollten bei der Wahl ihrer Einschlusskriterien aufgrund des abweichenden Outcomes in Bezug auf die postoperative Schmerzintensität nur einen Zugangsweg bzw. eine nach dem jeweilig durchgeführten Zugangsweg getrennt betrachtete Analyse durchführen. Aus anästhesiologischer Sicht sollte, wenn chirurgisch möglich, der VATS den Vortritt gegeben werden, um bereits intraoperativ durch die Wahl des Zugangsweges die Intensität und Dauer postoperativer Schmerzen positiv beeinflussen zu können.

4.2 Methodenkritik

4.2.1 Studiendesign

Bei thoraxchirurgischen Operationen mit hoher Schmerzintensität gilt die thorakale PDA laut den S3-Leitlinien als Verfahren der ersten Wahl für die postoperative Phase [Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) 2009]. Rückenmarksnahe thorakal eingesetzte Analgesieverfahren können eine nahezu komplette Ausschaltung der Schmerzen im Bereich der Brustwand hervorrufen [Tryba 2003]. Im Hinblick auf die postoperative Schmerzkontrolle konnten Block und Mitarbeiter in einer Metaanalyse nachweisen, dass eine PDA im Vergleich zu einer intravenösen patientenkontrollierten Analgesie effektiver ist [Block, et al. 2003]. Eine retrospektive Analyse von 1200 Patienten zeigt, dass die Anwendung der PDA die postoperative Morbidität und Mortalität reduziert [Licker 2006].

Aufgrund dieser Erkenntnisse war es im Hinblick auf unser Studiendesign aus ethischen Gründen nicht vertretbar, einer Studiengruppe die thorakale PDA zur Beherrschung der postoperativen Schmerzen vorzuenthalten. Das vorliegende Studiendesign entspricht der klinischen Realität, basierend auf dem aktuellen Wissensstand, wengleich sich daraus ergibt, dass eine gute postoperative Schmerzausschaltung mögliche Effekte der prä- und intraoperativen Analgesie auf die postoperative Phase nivelliert.

4.2.2 Schmerzmessung

In der vorliegenden Studie wurde die Schmerzintensität vornehmlich anhand der Differenzierung von Ruhe- und Bewegungsschmerzen charakterisiert. Eine weitergehende Differenzierung nach durchschnittlichen Schmerzen und Maximalschmerzen innerhalb der letzten 24 Stunden – wie sie von einigen Schmerztherapeuten gefordert wird – ist nicht erfolgt.

Um eine verbesserte Vergleichbarkeit der Schmerzintensität zu erzielen, sollten nachfolgende Studien diesen Aspekt beachten. Darüber hinaus scheint es sinnvoll, eine Skala zur Erfassung des Ausmaßes der Schmerzlinderung anzuwenden. Diese sollte direkt und ca. 6-8 Stunden nach erfolgter Analgetikagabe dokumentiert werden, um eine Vergleichbarkeit des Therapieerfolges zu erzielen [Hobbs, et al. 2003]. Abschließend ließe sich das Schmerzmanagement durch eine Dokumentation des Analgetikaverbrauchs und der entstandenen Nebenwirkungen in der Kurve des Patienten optimieren [Simanski 2003].

4.3 Limitation / Ausblick / multimodale Therapiekonzepte

Eine wesentliche Limitierung der Aussagekraft unserer Studie stellte die relativ kleine Zahl der untersuchten Patienten dar. Ein weiteres Handicap des Studiendesigns verkörpert die identische postoperative Behandlungstrategie mittels thorakaler PDA. Diese hatte zur Folge, dass sich mögliche Gruppenunterschiede nicht mit einer eindeutigen statistischen Signifikanz herausarbeiten ließen. Zukünftige randomisierte Studien mit großen Stichprobenumfängen werden benötigt, um einen definitiven Nutzen der präoperativen PDA auf die postoperative Schmerzintensität zu belegen. Allerdings muss bedacht werden, dass es keine reine Placebogruppe unter Verzicht auf eine PDA geben kann, da dies klinisch nicht sinnvoll und darüber hinaus ethisch nicht vertretbar wäre.

Unabhängig davon ist eine prä- und intraoperative PDA sinnvoll, da intraoperativ für das Schmerzmanagement weniger Opiode benötigt werden. Folglich können opioid-induzierte unerwünschte Nebenwirkungen reduziert werden.

Aufgrund der komplexen Innervation im thorakalen Operationsgebiet sollte die schmerztherapeutische Strategie zur Verringerung postoperativer Schmerzen und zur Verhinderung des Auftretens eines PTPS auf ein multimodales Konzept begründet sein.

5 Literaturverzeichnis

Aguilar JL, Rincon R, Domingo V, *et al.* Absence of an early pre-emptive effect after thoracic extradural bupivacaine in thoracic surgery. *Br J Anaesth* 1996; 76: 72-76.

Aida S, Baba H, Yamakura T, *et al.* The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1999; 89: 711-716.

Aida S, Fujihara H, Taga K, Fukuda S and Shimoji K. Involvement of presurgical pain in preemptive analgesia for orthopedic surgery: a randomized double blind study. *Pain* 2000; 84: 169-173.

Alam N and Flores RM. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the evidence base. *JSLs* 2007; 11: 368-374.

Amr YM, Yousef AA, Alzeftawy AE, Messbah WI and Saber AM. Effect of preincisional epidural fentanyl and bupivacaine on postthoracotomy pain and pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 381-385.

Aoki T, Tsuchida M, Hashimoto T, *et al.* Quality of life after lung cancer surgery: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Heart Lung Circ* 2007; 16: 285-289.

AstraZeneca. Fachinformation, "Naropin". *Fachinfo-Service der pharmazeutischen Industrie, 22876 Wedel* 2004.

Azad SC, Groh J, Beyer A, *et al.* [Continuous peridural analgesia vs patient - controlled intravenous analgesia for pain therapy after thoracotomy]. *Anaesthesist* 2000; 49: 9-17.

Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, *et al.* The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998; 86: 598-612.

Beilin B, Bessler H, Mayburd E, *et al.* Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology* 2003; 98: 151-155.

- Bernard JM, Hommeril JL, Passuti N and Pinaud M. Postoperative analgesia by intravenous clonidine. *Anesthesiology* 1991; 75: 577-582.
- Bernard JM, Kick O and Bonnet F. Comparison of intravenous and epidural clonidine for postoperative patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1995; 81: 706-712.
- Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, *et al.* Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 290: 2455-2463.
- Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, *et al.* Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 247-254.
- Bong CL, Samuel M, Ng JM and Ip-Yam C. Effects of preemptive epidural analgesia on post-thoracotomy pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19: 786-793.
- Bonnet F, Boico O, Rostaing S, *et al.* Postoperative analgesia with extradural clonidine. *Br J Anaesth* 1989; 63: 465-469.
- Braimbridge MV. The history of thoracoscopic surgery. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 610-614.
- Brandl M. Präoperative Atemtherapie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1983; 24: 206–213.
- Brunner E and Munzel U. Nichtparametrische Datenanalyse. *Springer, Heidelberg* 2002.
- Burmeister MA, Gottschalk A, Freitag M, *et al.* Pre- and intraoperative epidural ropivacaine have no early preemptive analgesic effect in major gynecological tumour surgery. *Can J Anaesth* 2003; 50: 568-573.
- Campos JH. Fast track in thoracic anesthesia and surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 1-3.

- Carli F, Trudel J and Belliveau P. The effect of intraoperative thoracic epidural anesthesia and postoperative analgesia on bowel function after colorectal surgery: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2001; 44 (8): 1083-1089.
- Carroll D, Jadad A, King V, *et al.* Single-dose, randomized, double-blind, double-dummy cross-over comparison of extradural and i.v. clonidine in chronic pain. *Br J Anaesth* 1993; 71: 665-669.
- Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, *et al.* Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 231-235; discussion 235-236.
- Cook TM, Counsell D and Wildsmith JA. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth* 2009; 102: 179-190.
- Dango S, Offner K, Kirschbaum A, Loop T and Passlick B. [Epidural analgesia in thoracic surgery--optimising postoperative rehabilitation]. *Zentralbl Chir* 2008; 133: 491-497.
- Daniels LJ, Balderson SS, Onaitis MW and D'Amico TA. Thoracoscopic lobectomy: a safe and effective strategy for patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 860-864.
- Das-Neves-Pereira JC, Bagan P, Coimbra-Israel AP, *et al.* Fast-track rehabilitation for lung cancer lobectomy: a five-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 383-391; discussion 391-382.
- Davies RG, Myles PS and Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy--a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2006; 96: 418-426.
- De Kock M, Crochet B, Morimont C and Scholtes JL. Intravenous or epidural clonidine for intra- and postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1993; 79: 525-531.

De Kock M, Lavandhomme P and Scholtes JL. Intraoperative and postoperative analgesia using intravenous opioid, clonidine and lignocaine. *Anaesth Intensive Care* 1994; 22: 15-21.

De Kock MF, Pichon G and Scholtes JL. Intraoperative clonidine enhances postoperative morphine patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth* 1992; 39: 537-544.

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS). S3-Leitlinie "Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen" 2009.

Dorman T, Clarkson K, Rosenfeld BA, *et al.* Effects of clonidine on prolonged postoperative sympathetic response. *Crit Care Med* 1997; 25: 1147-1152.

Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, *et al.* Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 378-381.

Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 80-94.

Feldman PL, James MK, Brackeen MF, *et al.* Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort- to long-acting opioid analgetics. *J Med Chem* 1991; 34: 2202-2208.

Flores RM, Park BJ, Dycoco J, *et al.* Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 11-18.

Frank SM, Higgins MS, Breslow MJ, *et al.* The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. A randomized clinical trial. *Anesthesiology* 1995; 82: 83-93.

Geißler B, Zirngibl H. In: Neugebauer E., Wiebalck A, Stehr-Zirngibl S (Hrsg)

Akutschmerztherapie - ein Curriculum für Chirurgen. *UNI-MED* 2003.

Gottschalk A, Cohen SP, Yang S and Ochroch EA. Preventing and treating pain after thoracic surgery. *Anesthesiology* 2006; 104: 594-600.

- Gottschalk A, Smith DS, Jobes DR et al. Preemptive Epidural Analgesia and Recovery From Radical Prostatectomy- A Randomized Controlled Trail. *JAMA* 1998; 279.
- Gregor JI, Schwenk W, Mall J, et al. ["Fast-track" rehabilitation in thoracic surgery. First experiences with a multimodal, interdisciplinary, and proven perioperative treatment course]. *Chirurg* 2008; 79: 657-664.
- Gyires K, Zadori ZS, Shujaa N, et al. Pharmacological analysis of alpha(2)-adrenoceptor subtypes mediating analgesic, anti-inflammatory and gastroprotective actions. *Inflammopharmacology* 2009; 17: 171-179.
- Hatz RA, Rüttinger D, Kühnl A and Graeb C. Die operative Behandlung des Lungenkarzinoms im lokal begrenzten Stadium. *Viszeralchirurgie* 2005; 40: 397-405.
- Heck M and Fresenius M. Repetitorium Anästhesiologie: Für die Facharztprüfung und das Europäische Diplom. *Springer-Verlag GmbH* 2004; 4. Auflage.
- Hensel M, Schwenk W, Bloch A, et al. [The role of anesthesiology in fast track concepts in colonic surgery]. *Anaesthetist* 2006; 55: 80-92.
- Hensel M, Stracke AS, Schenk M and Spies C. Schmerztherapie bei elektiven Kolonresektionen - "on-demand", systemische patientenkontrollierte Analgesie oder thorakale Periduralanalgesie? *Chirurgische Gastroenterologie* 2005; 21.
- Hobbs GJ and Hodgkinson V. Assessment, measurement, history and examination. 2003.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249.
- Jensen MP, Karoly P and Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986; 27: 117-126.
- Kaneda H, Saito Y, Okamoto M, et al. Early postoperative mobilization with walking at 4 hours after lobectomy in lung cancer patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55: 493-498.

Karmakar MK and Ho AM. Postthoracotomy pain syndrome. *Thorac Surg Clin* 2004; 14: 345-352.

Karow T and Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. (Eigenverlag) 2008; 16.Auflage.

Katz J, Jackson M, Kavanagh BP and Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 1996; 12: 50-55.

Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, *et al.* Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992; 77: 439-446.

Kavanagh BP, Katz J and Sandler AN. Pain control after thoracic surgery. A review of current techniques. *Anesthesiology* 1994; 81: 737-759.

Kehlet H. Surgical stress response: does endoscopic surgery confer an advantage? *World J Surg* 1999; 23: 801-807.

Kehlet H and Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001; 87: 62-72.

Kelly DJ, Ahmad M and Brull SJ. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Can J Anaesth* 2001; 48: 1091-1101.

Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1138-1143.

Kox WJ. Check-up Anästhesiologie. *Springer* 2005.

Kurz A, Sessler DI and Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1209-1215.

Landreneau RJ, Mack MJ, Hazelrigg SR, *et al.* Video-assisted thoracic surgery: basic technical concepts and intercostal approach strategies. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 800-807.

Langer F. Berücksichtigung von Kovariablen in einem nichtparametrischen gemischten Modell. Dissertation am Institut für Mathematische Stochastik der Universität Göttingen 1998.

Laubenthal H, Becker M and Neugebauer E. [Guideline: "Treatment of acute perioperative and posttraumatic pain". Updating from the S2- to the S3-level: a preliminary report.]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006; 41: 470-472.

Licker MJ, Widikker I, Robert J et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann Thorac Surg* 2006; 81 (5): 1830-1837.

Liu SS, Carpenter RL and Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82: 1474-1506.

Ljungqvist O and Soreide E. Preoperative fasting. *Br J Surg* 2003; 90: 400-406.

Loscertales J, Jimenez-Merchan R, Congregado M, et al. Video-assisted surgery for lung cancer. State of the art and personal experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009; 17: 313-326.

Macias A, Monedero P, Adame M, et al. A randomized, double-blinded comparison of thoracic epidural ropivacaine, ropivacaine/fentanyl, or bupivacaine/fentanyl for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg* 2002; 95: 1344-1350, table of contents.

Mahon SV, Berry PD, Jackson M, Russell GN and Pennefather SH. Thoracic epidural infusions for post-thoracotomy pain: a comparison of fentanyl-bupivacaine mixtures vs. fentanyl alone. *Anaesthesia* 1999; 54: 641-646.

Mannion S, Hayes I, Loughnane F, Murphy DB and Shorten GD. Intravenous but not perineural clonidine prolongs postoperative analgesia after psoas compartment block with 0.5% levobupivacaine for hip fracture surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 873-878, table of contents.

Markham A and Faulds D. Ropivacaine. A review of its pharmacology and therapeutic use in regional anaesthesia. *Drugs* 1996; 52: 429-449.

McKenna RJ, Jr., Mahtabifard A, Pickens A, Kusanoco D and Fuller CB. Fast-tracking after video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy, segmentectomy, and pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1663-1667; discussion 1667-1668.

McQuay HJ. Do pre-emptive treatments provide better pain control? In: Gebhart GF, Hammond DL, Jesen TS, eds. Proceedings of the 7th World Congress on Pain: progress in pain research and management. *Vol 2 Seattle: IASP Press, 1994: 709-723.*

Meißner W, and Wiebalck A. In: Neugebauer E., Wiebalck A, Stehr-Zirngibl S (Hrsg) Akutschmerztherapie - ein Curriculum für Chirurgen. *Unimed* 2003.

Memtsoudis SG, Besculides MC, Zellos L, Patil N and Rogers SO. Trends in lung surgery: United States 1988 to 2002. *Chest* 2006; 130: 1462-1470.

Merskey H, Bogduk N, editors. Classification of chronic pain 2nd ed., Seattle. *WA: IASP Press* 1994.

Moiniche S, Kehlet H and Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96: 725-741.

Morin AM, Kerwat KM, Büttner J, *et al.* DGA/Info Hygieneempfehlung für die Anlage und weiterführende Versorgung von Regionalanästhesie-Verfahren. *Anästhesi Intensivmed* 2006; 47.

Mourisse J, Hasenbos MA, Gielen MJ, Moll JE and Cromheecke GJ. Epidural bupivacaine, sufentanil or the combination for post-thoracotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 70-74.

Muehling B, Orend KH and Sunder-Plassmann L. Fast track in der Thoraxchirurgie. *Chirurg* 2009; 80: 706-710.

Muehling BM, Halter GL, Schelzig H, *et al.* Reduction of postoperative pulmonary complications after lung surgery using a fast track clinical pathway. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 174-180.

Neugebauer E. In: Neugebauer E., Wiebalck A, Stehr-Zirngibl S (Hrsg)
Akutschmerztherapie - ein Curriculum für Chirurgen. *UNI-MED* 2003.

Neustein SM, Kreitzer JM, Krellenstein D, *et al.* Preemptive epidural analgesia for thoracic surgery. *Mt Sinai J Med* 2002; 69: 101-104.

Niv D, Lang E and Devor M. The effect of preemptive analgesia on subacute postoperative pain. *Minerva Anesthesiol* 1999; 65: 127-140; discussion 140-121.

Obata H, Saito S, Fujita N, *et al.* Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term post-thoracotomy pain. *Can J Anaesth* 1999; 46: 1127-1132.

Ochroch EA, Gottschalk A, Augostides J, *et al.* Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology* 2002; 97: 1234-1244.

Ohbuchi T, Morikawa T, Takeuchi E, Kato H. Lobectomy: video-assisted thoracic surgery versus posterolateral thoracotomy. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46(6): 519-522.

Okur E, Baysungur V, Tezel C, *et al.* Comparison of the single or double chest tube applications after pulmonary lobectomies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 32-35; discussion 35-36.

Patel SS and Spencer CM. Remifentanyl. *Drugs* 1996; 52: 417-427; discussion 428.

Perkins FM and Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93: 1123-1133.

Persec J, Bukovic D, Majeric-Kogler V, *et al.* Analysis of preincisional and postincisional treatment with alpha2-adrenoreceptor agonist clonidine regarding analgesic consumption and hemodynamic stability in surgical patients. *Coll Antropol* 2007; 31: 1065-1070.

Richardson J and Sabanathan S. Pain control after thoracotomy. *Chest* 1994; 105: 1907.

Richardson J, Sabanathan S and Shah RD. Multimodal analgesia before thoracic surgery. *Br J Anaesth* 1995; 74: 240; author reply 241-242.

Rodgers A, Walker N, Schug S, *et al.* Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 1493.

Rossaint R, Werner C and Zwißler B (Hrsg.). Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin. *Springer* 2008; 2.Auflage.

Ruppen W, Derry S, McQuay H and Moore RA. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia. *Anesthesiology* 2006; 105: 394-399.

Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S and Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996; 347: 289-292.

Scholz J and Steinfath M. [Is remifentanyl an ideal opioid for anesthesiologic management in the 21st century?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996; 31: 592-607.

Schoser G and Messmer M. [Perioperative hypothermia]. *Anaesthesist* 1999; 48: 931-943.

Schwenk W and Muller JM. [What is "Fast-track"-surgery?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 536-540.

Sedrakyan A, van der Meulen J, Lewsey J and Treasure T. Video assisted thoracic surgery for treatment of pneumothorax and lung resections: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2004; 329: 1008.

Senturk M, Ozcan PE, Talu GK, *et al.* The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2002; 94: 11-15, table of contents.

Shigemura N, Akashi A, Funaki S, *et al.* Long-term outcomes after a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy approaches for clinical stage IA lung cancer: a multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 507-512.

Shir Y, Raja SN and Frank SM. The effect of epidural versus general anesthesia on postoperative pain and analgesic requirements in patients undergoing radical prostatectomy. *Anesthesiology* 1994; 80: 49-56.

Siemer A. Die Berücksichtigung von heterogen verteilten Kovariablen in einem nichtparametrischen Modell. Diplomarbeit am Institut für Mathematische Stochastik der Universität Göttingen 1999.

Simanski C and Neugebauer E. Postoperative Schmerztherapie. *Chirurg* 2003; 74: 254-274; quiz 275.

Simanski C, Neugebauer E, Vigelius-Rauch U, Wiebalck A and Keck V. In: Neugebauer E., Wiebalck A, Stehr-Zirngibl S (Hrsg) Akutschmerztherapie - ein Curriculum für Chirurgen. Unimed. 2003.

Spaulding TC, Fielding S, Venafro JJ and Lal H. Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. *Eur J Pharmacol* 1979; 58: 19-25.

Spies CD, Breuer JP, Gust R, *et al.* Präoperative Nahrungskarenz. Ein Update. *Anaesthesist* 2003; 52: 1039-1045.

Teske K, Daut RL and Cleeland CS. Relationships between nurses' observations and patients' self-reports of pain. *Pain* 1983; 16: 289-296.

Thomas P, Doddoli C, Yena S, *et al.* VATS is an adequate oncological operation for stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 1094-1099.

Thomsen T, Tonnesen H and Moller AM. Effect of preoperative smoking cessation interventions on postoperative complications and smoking cessation. *Br J Surg* 2009; 96: 451-461.

Tryba M, and Gehling M. In: Neugebauer E., Wiebalck A, Stehr-Zirngibl S (Hrsg) Akutschmerztherapie - ein Curriculum für Chirurgen. UNI-MED 2003.

Tryba M and Gehling M. Clonidine--a potent analgesic adjuvant. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002; 15: 511-517.

Ugo Pastorino M, Marc Buyse, ScD, Godehard Friedel, MD, Robert J. Ginsberg, MD, Philippe Girard, MD, Peter Goldstraw, MD, Michael Johnston, MD, Patricia McCormack, MD, Harvey Pass, MD, Joe B. Putnam, Jr., MD. Writing Committee: Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 37.

Von Dossow V, Welte M, Zaune U, *et al.* Thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia: the preferred anesthetic technique for thoracic surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 848-854.

Warner DO. Preventing postoperative pulmonary complications: the role of the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2000; 92: 1467-1472.

Whitson BA, Andrade RS, Boettcher A, *et al.* Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1965-1970.

Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ and Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 2008-2016; discussion 2016-2008.

Wilder-Smith OH. Pre-emptive analgesia and surgical pain. *Prog Brain Res* 2000; 129: 505-524.

Wilmore DW and Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ* 2001; 322: 473-476.

Woolf CJ and Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-379.

Woolf CJ and Wall PD. Morphine-sensitive and morphine-insensitive actions of C-fibre input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 1986; 64: 221-225.

World Health Organization. Cancer Key Facts [Internet]. (Accessed at <http://www.who.int/cancer/about/facts/en/index.html>).

World Health Organization. Mortality Database [Internet]. (Accessed at <http://www.who.int/healthinfo/morttables/en>).

Worner J, Rukwied R and Konrad C. [Co-analgesics--today and tomorrow--a receptor-based overview of therapeutical options]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2009; 44: 736-744.

Wu CL, Cohen SR, Richman JM, *et al.* Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2005; 103: 1079-1088; quiz 1109-1010.

Wulf H, Neugebauer E, Maier C (Hrsg.). Die Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. Empfehlungen einer interdisziplinären Expertenkommission. *Thieme Verlag, Stuttgart, New York* 1997: 10-12.

Yim AP, Izzat MB, Liu HP and Ma CC. Thoracoscopic major lung resections: an Asian perspective. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 10: 326-331.

Zinganell K, and Hempel K. Vereinbarungen des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten und des Berufsverbandes Deutscher Chirurgen zur Organisation der postoperativen Schmerztherapie. *Chirurgie BDC* 1992; 31: 232.

7 Verzeichnis der Tabellen

- Tab. 1:** Komplikationen der PDA
- Tab. 2:** Sehr häufige und häufige Nebenwirkungen der Studienmedikamente
- Tab. 3:** Randomisierungsgruppen: Inhalt und pharmazeutische Form der Studienmedikamente
- Tab. 4:** Wichtige Werte des Oxygenierungsindex
- Tab. 5:** FEV₁ als Kriterium für die Operabilität bei Bronchialkarzinom
- Tab. 6:** Schematische Darstellung des Studienablaufs
- Tab. 7:** Patienten-Risikoeinteilung der American Society of Anesthesiologists
- Tab. 8:** Demographische Daten
- Tab. 9:** Präoperative Daten zur Risikoeinschätzung
- Tab. 10:** Operative Daten
- Tab. 11:** Hämodynamische Parameter
- Tab. 12:** Intraoperativer Propofol- und Schmerzmittelverbrauch
- Tab. 13:** Ursachen für eine spätere Mobilisation aus dem Bett
- Tab. 14:** Klinisches Outcome der Untersuchungsgruppen
- Tab. 15:** Aufgetretene unerwünschte Ereignisse in den drei Behandlungsgruppen
- Tab. 16:** Aufgetretene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Tab. 17:** Anzahl und Häufigkeiten der SUE in den drei Behandlungsgruppen
- Tab. 18:** Übersicht der Mediane der NRS-Scores in Ruhe
- Tab. 19:** Übersicht der Mediane der NRS-Scores unter Belastung
- Tab. 20:** Multiple lineare Regression der Zielgröße NRS
- Tab. 21:** Verlaufs-Untersuchungen der NRS-Scores der Gesamtgruppe
- Tab. 22:** Zusätzlicher Analgetikabedarf am OP-Tag (Kreuztabelle)
- Tab. 23:** Verlaufs-Untersuchungen der Subgruppen Thorakotomie und VATS
- Tab. 24:** Postoperativer Verlauf der Untersuchungsgruppen

8 Verzeichnis der Abbildungen

- Abb. 1:** Strukturformel Ropivacain
- Abb. 2:** Strukturformel Remifentanyl
- Abb. 3:** Strukturformel Clonidin
- Abb. 4:** Flussdiagramm der Studienteilnehmer
- Abb. 5:** Balkendiagramm Operationsart
- Abb. 6:** Balkendiagramm Diagnosen
- Abb. 7:** Mobilisation aus dem Bett in den einzelnen Studiengruppen
- Abb. 8:** Liegedauer des PDK in den einzelnen Studiengruppen
- Abb. 9:** Verteilung der Schmerzintensität in Ruhe
- Abb.10:** Verteilung der Schmerzintensität unter Belastung
- Abb. 11:** Boxplot NRS-Scores in Ruhe direkt postoperativ
- Abb. 12:** Boxplot NRS-Scores beim Husten direkt postoperativ
- Abb. 13:** Boxplot NRS-Scores in Ruhe am 1.postoperativen Tag
- Abb. 14:** Boxplot NRS-Scores beim Husten am 1. postoperativen Tag
- Abb. 15:** Boxplot NRS-Scores in Ruhe am 2. postoperativen Tag
- Abb. 16:** Boxplot NRS-Scores beim Husten am 2. postoperativen Tag
- Abb. 17:** Boxplot NRS-Scores in Ruhe am 3. postoperativen Tag
- Abb. 18:** Boxplot NRS-Scores beim Husten am 3. postoperativen Tag
- Abb. 19:** Verlaufs-Untersuchungen der NRS-Scores in den Studiengruppen
- Abb. 20:** Verlaufs-Untersuchungen der zusätzlichen Schmerzmittelgabe in den Studiengruppen
- Abb. 21:** Verlaufs-Untersuchungen der Subgruppen Thorakotomie und VATS
- Abb. 22:** Kovarianzanalyse der NRS-Scores unter Belastung (1 Kovariable)

9 Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht“.

10 Danksagung

Mein Dank für die überaus hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit gilt besonders meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Mario Hensel Chefarzt der Anästhesiologie und Intensivmedizin an der Park-Klinik Weißensee. Vor allem seine stetige Ansprechbarkeit, seine wertvollen Ratschläge sowie seine unendliche Geduld und sein Motivationstalent trugen im großen Maße zur Fertigstellung dieser Arbeit bei.

Außerdem danke ich Frau Dr. Kückler für die Hilfe bei der statistischen Beurteilung.

Auch möchte ich mich bei meinen Freundinnen für die konstruktiven Verbesserungsvorschläge und hilfreichen Tipps beim Layout bedanken, mit denen sie mir immer wieder zur Seite standen.

Schließlich danke ich meiner Familie und meinem Mann, die mich stets aufbauten und die mir viel Kraft für das nötige Durchhaltevermögen schenkten.

11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anne Kristina Rugor, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Vergleich verschiedener Analgesieverfahren zur Schmerzausschaltung bei lungenchirurgischen Eingriffen – thorakale Periduralanalgesie mit Ropivacain versus intravenöse Gabe von Remifentanyl und Clonidin – eine randomisierte placebokontrollierte Studie selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Diese Arbeit im Rahmen der o.g. Studie war Teil eines Gesamtprojektes, aus dem noch eine zweite Dissertationsschrift mit dem Thema: „Einfluss selektiver neurogener Blockaden auf die perioperative T-Zell-Immunreaktivität in der Lungenchirurgie“ (Autor: Edoardo Viviano) hervorgegangen ist. Sowohl thematisch als auch im Hinblick auf den Arbeitsumfang gab es jedoch eine klare Abgrenzung zwischen beiden Dissertationen.

Datum

Unterschrift