Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss eines subfaszialen oder subcutanen Schmerzkatheters auf die postoperativen Schmerzen nach iliakaler Lymphadenektomie bei malignem Melanom. Eine randomisierte, kontrollierte und untersuchergeblindete Studie.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Christian Gröger
aus Köthen (Sachsen-Anhalt)

Datum der Promotion: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt - Deutsch 4
Abstract - Englisch 5
1. Einleitung 6
1.1. Einführung 6
1.2. Malignes Melanom 7
1.2.1. Epidemiologie 7
1.2.2. Klassifikation und Staging 8
1.2.3. Therapieprinzipien 10
1.2.4. Indikation zur iliakalen Lymphadenektomie 12
1.2.5. Technik der iliakalen Lymphadenektomie 14
1.3. Lokale Schmerzkatheter 18
1.4. Innervation der Bauchwand und Schmerzentstehung 19
1.5. Zielsetzung der Studie 21
2. Methodik 24
2.1. Studiendesign 24
2.2. Patientenauswahl 25
2.3. Perioperativer Verlauf 25
2.5. Datenerfassung 30
2.6. Statistische Auswertung 31
3. Ergebnisse 33
3.1. Patientencharakteristika 33
3.2. Perioperative Schmerzen 35
3.3. Analgetikabedarf 38
3.4. Fatique und psychisches Befinden 39
3.5. Postoperativer Verlauf und Komplikationen 39
4. Diskussion 42
4.1. Studiendesign 42
4.2. Postoperative Schmerztherapie 42
4.3. Vergleichsstudien 44
4.4. Komplikationen 48
4.5. Limitationen und Ausblick 50

5. Zusammenfassung 52
Literaturverzeichnis 53
Abbildungsverzeichnis 60
Tabellenverzeichnis 61
Anhang 62
Abkürzungsverzeichnis 62
Eidesstattliche Versicherung 63
Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen 64
Lebenslauf 65
Publikationsliste 66
Danksagung 67

Abstrakt - Deutsch

Hintergrund Die kontinuierliche Applikation eines Lokalanästhetikums reduziert den postoperativen Schmerz nach radikaler iliakaler Lymphadenektomie (RILND). Über die optimale Platzierung des lokalen Schmerzkatheters gibt es bisher keine klare Evidenz. In dieser prospektiven, randomisierten und Untersucher-geblindeten Studie wurde die analgetische Wirkung zweier Schmerzkatheterpositionen als Zusatz zu einer standardisierten systemischen Schmerztherapie verglichen.

Material und Methoden Zwischen Januar 2011 und Dezember 2013 wurden Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom Stadium III/IV (AJCC Klassifikation 2009) in eine von 2 Behandlungsarmen randomisiert. In der ersten Gruppe wurde der lokale Schmerzkatheter subfaszial platziert. Wohingegen in der zweiten Gruppe die subcutane Positionierung erfolgte. Die Patienten sowie das die Patienten betreuende Personal waren geblindet. Das Hauptzielkriterium waren die Schmerzen am Morgen des ersten postoperativen Tages nach Belastung gemessen mit der visuellen Analog-Skala (VAS). Nebenkriterien waren die Schmerzen bis zum dritten postoperativen Morgen, die Patientenzufriedenheit, der Analgetikabedarf, die Komplikationsraten sowie der postoperative Entlassungstag. Die Nullhypothese (H_o) ging davon aus, dass es in der subcutanen Schmerzkathetergruppe nicht zu einer Schmerzreduktion nach Belastung am ersten postoperativen Morgen kommen würde. Im Deutschen Register Klinischer Studien erfolgte die Registrierung (DRKS00003632).

Ergebnisse Zweiundfünfzig Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. In beiden Gruppen zeigte sich eine suffiziente analgetische Therapie in Ruhe und bei Belastung. Hinsichtlich des Hauptzielkriteriums zeigten sich keine Unterschiede. Auch bei den Nebenzielkriterien gab es keine Unterschiede. Der Analgetikabedarf in beiden Gruppen war vergleichbar. Es wurden keine interventionsbedingten Nebenwirkungen beobachtet.

Schlussfolgerung Anhand der vorliegenden Untersuchung lässt sich schlussfolgern, dass nach paramedianer Längslaparotomie keine der untersuchten Katheterpositionen bezüglich der postoperativen Schmerzen der anderen überlegen ist.

Abstract - Englisch

Background Continuous application of local anesthetics reduces postoperative pain after radical iliac lymph node dissection (RILND). However, there is no clear evidence about the optimal placement of the catheter. In this prospective randomized, double blinded controlled trial we investigated the differences in postoperative pain comparing the continuous subfascial vs. subcutaneous application of local anesthetics in addition to a standardized systemic analgesia.

Materials and Methods Between January 2011 and December 2013 patients with stage III/IV melanoma were randomized either to a continuous application of a local anesthetic via a subfascial or subcutaneous catheter. Participants and those assessing the outcomes were blinded. Main outcome criterion was the pain on the first postoperative morning while exercising measured with a visual analogue scale. Minor criteria were the cumulative pain over the course of the postoperative hospital stay, the patient's satisfaction with analgesic treatment, the analgesic requirement, the overall complications and the day of discharge. The null hypothesis (H_o) of the trial stated that there would be no reduced pain in the subcutaneous catheter group after mobilization on the first postoperative morning. The Trial was registered in the German Clinical Trial Register (DRKS00003632).

Results Fifty-two patients were included. Pain therapy was sufficient in both groups during postoperative course while resting and during mobilization. There was no significant difference regarding the main outcome criteria. There was no difference regarding the minor criteria. The doses of additional analgesics did not differ. There were no adverse events or side effects.

Conclusion For patients who undergo paramedian laparotomy none of the investigated techniques is superior to the other at a median pain level under VAS 30 mm on the first postoperative morning.

1. Einleitung

1.1. Einführung

Ein wesentlicher Bestandteil jeder chirurgischer Diagnostik und Therapie ist die Behandlung von Schmerzen. Die Notwendigkeit ist sowohl medizinisch, ethisch als auch rechtlich begründet [1]. Im Allgemeinen wird die postoperative Schmerztherapie nach chirurgischen Eingriffen als nicht ausreichend bewertet [2]. In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden mehr als 50.000 chirurgische Patienten nach 179 verschiedenen Eingriffen nach dem als schlimmsten empfundenen Schmerz befragt. Es zeigte sich vor allem bei kleinen und mittleren Eingriffen ein überraschend hoher Anteil unzureichend analgetisch behandelter Patienten [3], sodass gerade bei diesen Eingriffen eine Verbesserung der postoperativen Schmerztherapie angestrebt werden sollte. Neben der Operationstechnik zur Vermeidung postoperativer Schmerzen existieren zahlreiche Möglichkeiten der Schmerztherapie [4]. An erster Stelle ist hier die medikamentöse Schmerztherapie zu nennen. Neben einer Basismedikation, welche nach einem festen Schema eingenommen wird, haben die Patienten zusätzlich die Möglichkeit sich weitere Schmerzmedikamente bei Bedarf abzufordern. Die Auswahl der Analgetika orientiert sich an dem von der WHO veröffentlichten Stufenschema zur Schmerztherapie bei Tumorpatienten [5]. Beginnend mit Nicht-Opioiden (Stufe 1) werden diese um schwach wirksame Opioide ergänzt (Stufe 2). Bei fehlendem Ansprechen kann nun die Gabe von stark wirksamen Opiaten erfolgen (Stufe 3). Auf jeder Stufe sollte auch eine adjuvante Therapie z.B. von Übelkeit oder von neuropathischen Schmerzen evaluiert werden. Die Medikamentengabe sollte oral und zu einem festen Zeitpunkt erfolgen. Eine Weiterentwicklung ist die sogenannte patientenkontrollierte Analgesie (PCA). Neben der pharmakologischen Schmerztherapie sind auch lokale Maßnahmen wie Manuelle- oder Kältetherapie effektiv. Eine weitere Möglichkeit der Schmerztherapie nach chirurgischen Eingriffen ist die Anwendung lokaler Anästhesieverfahren. Diese applizieren analgetisch wirksame Substanzen beispielsweise in den Periduralraum oder regional, d.h. in das Gebiet nozizeptiver Nervenbahnen. Eine weitere Möglichkeit ist die Wundinfiltration mittels lokaler Schmerzkatheter. In mehreren randomisierten klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die kontinuierliche Applikation eines Lokalanästhetikums über einen Schmerzkatheter zu einer relevanten Reduktion der postoperativen Schmerzen nach

zahlreichen abdominellen und thorakalen Eingriffen führt [6]. Jedoch zeigt sich hier eine sehr heterogene Datenlage [6,7]. Diese Heterogenität liegt unter anderem in den verschiedenen OP- Verfahren, der verwendeten Medikamente und der angewandten Art der Medikamentenapplikation begründet. Auch besteht keine Einigkeit bezüglich der idealen Lage der verwendeten Schmerzkatheter. Anhand der hier vorgelegten randomisierten klinischen Studie soll deshalb der Einfluss der genauen Lokalisation eines Schmerzkatheters nach iliakaler Lymphadenektomie untersucht werden.
Gemäß den aktuell geltenden Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie sollte bei Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium IIIB/C, d.h. bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall eine radikale regionale Lymphknotenentfernung erfolgen. Bei Manifestation eines malignen Melanoms an der unteren Extremität sollte in Abhängigkeit von der Anzahl und der Lokalisation der betroffenen Lymphknoten neben einer inguinalen auch die Indikation zur Durchführung einer radikalen iliakalen Lymphadenektomie gestellt werden [8].
In einer 2011 veröffentlichen Arbeit konnte eine signifikante Schmerzreduktion durch die kontinuierliche Applikation eines Lokalanästhetikums über einen subfaszial gelegenen Schmerzkatheter aufgezeigt werden [9]. Eine randomisiert-kontrollierte Studie zur Untersuchung der optimalen Katheterlage nach iliakaler Lymphadenektomie über einen paramedianen Längsschnitt wurde bisher nicht veröffentlicht.

1.2. Malignes Melanom

1.2.1. Epidemiologie

Das maligne Melanom zählt weltweit zu den Tumoren mit steigender Inzidenz [10]. In den USA ist es die häufigste Tumorerkrankung bei weiblichen Patientinnen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr [11]. Für 2010 wurde die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland vom Robert Koch Institut (RKI) auf 19.200 geschätzt. Dies entspricht einer standardisierten Inzidenzrate von 18/100.000/Jahr. In Deutschland verstarben 2010 2.346 Patienten an den Folgen eines malignen Melanoms [12]. Mehr als 90 % aller Sterbefälle aufgrund von Hauttumoren sind durch das maligne Melanom verursacht [8]. In der Folge haben seit 2008 alle gesetzlich Versicherten ab dem 35. Lebensjahr alle

zwei Jahre Anspruch auf eine Hautuntersuchung durch einen entsprechend qualifizierten Arzt. Dies führte unmittelbar zu einer Zunahme der Inzidenz um 20 %. Aufgrund der verbesserten Frühdiagnose und neuer Therapiemöglichkeiten fällt der Anstieg der beobachteten Mortalitätsraten deutlich geringer aus als der Anstieg der Inzidenz [10].

Es handelt sich um einen Tumor ausgehend von den melanozytären Zellen. Primärer Manifestationsort ist meist die Haut. Selten entspringt der Tumor den Epithelien der Augen, der Genitalien oder des Gastrointestinaltraktes. Die Ursache der Melanomentstehung ist multifaktoriell [13]. Als bedeutendste exogene Ursache der steigenden Inzidenz wird die deutlich vermehrte UV-Exposition der Bevölkerung durch ein geändertes Freizeitverhalten angesehen [14,15]. Die WHO Klassifikation unterscheidet vier verschiedene Melanomtypen. Unterschieden werden das superfiziell spreitende (59 %), noduläre (21 %), lentigo-maligna (11 %) sowie das akrolentiginöse Melanom (4 %). Weitere 5 % werden als Mischformen oder als nicht klassifizierbar beschrieben [10]. Die oftmals frühe Metastasierung erfolgt lymphogen als auch hämatogen.

1.2.2. Klassifikation und Staging

Die histopathologische Klassifikation erfolgt nach den aktuellen Empfehlungen des American Joint Committee on Cancer (AJCC). In Einklang mit dem TNM-Komitee der UICC (Union Internationale contre le Cancer) erfolgte 2009 eine 7. evidenzbasierte Revision der zuletzt seit 2002 gültigen Klassifikation [16]. Die korrekte Klassifikation des Primärtumors dient als Entscheidungsgrundlage für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen. Bezüglich des Primärtumors bedarf es der Angabe der Tumordicke (mm) und dem Vorhandensein oder Fehlen von Ulzerationen sowie der Mitoserate ($1/mm^2$). Anhand der Angaben werden 4 Tumorstadien (T) unterschieden (siehe Tabelle 1).

Des Weiteren wird der regionale Lymphknotenstatus verschlüsselt. Hier unterteilt man in Abhängigkeit der Anzahl der betroffenen Lymphknoten in 3 nodale (N) Stadien. N1 bedeutet der Nachweis einer nur singulären mikroskopischen (N1a) oder makroskopisch feststellbaren Metastase (N1b). Im Stadium N2 lassen sich 2-3 regionale Metastasen mikroskopisch (N2a) oder makroskopisch (N2b) nachweisen.

Sind die regionären Lymphknoten tumorfrei und liegen aber Satelliten- oder In-transit-Metastasen vor, so entspricht dies einem Stadium N2c. Als Satellitenmetastasen werden Metastasen mit weniger als 2 cm Abstand zum Primarius definiert.

Tabelle 1 T-Klassifikation des Primärtumors (AJCC 2009)

Klassifikation	Tumordicke (mm)	
T1	≤ 1,0	a: keine Ulceration und < 1/mm^2 Mitosen b: mit Ulcerationen oder ≥ 1/mm^2 Mitosen
T2	1,01 – 2,0	a: keine Ulcerationen b: mit Ulcerationen
T3	2,01 – 4,0	a: keine Ulcerationen b: mit Ulcerationen
T4	> 4,0	a: keine Ulcerationen b: mit Ulcerationen

Dementsprechend handelt es sich bei In-Transit-Metastasen um solche Metastasen, die zwischen dem regionären Lymphabflussgebiet und der 2 cm Grenze zum Primarius liegen. Mehr als 4 regionäre Lymphknoten oder jeder regionär positive Lymphknoten mit In-transit- /Satellitenmetastasierung entsprechen einem Stadium N3. Zuletzt erfolgt die Angabe ob es zu keiner (M0), zu einer Metastasierung jenseits des regionären Lymphabflussgebietes gekommen ist (M1a), oder ob Lungen- (M1b) oder andere Metastasen (M1c) vorliegen. Nach Klassifikation der Erkrankung kann die Zuordnung eines jeden Patienten in ein Tumorstadium erfolgen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Staging (AJCC 2009)

I A	T 1 a	N 0	M 0
I B	T 1 b T 2 a	N 0 N 0	M 0 M 0
II A	T 2 b T 3 a	N 0 N 0	M 0 M 0
II B	T 3 b T 4 a	N 0 N 0	M 0 M 0
II C	T 4 b	N 0	M 0
III A	T 1 – 4 a T 1 – 4 a	N 1 a N 2 a	M 0 M 0
III B	T 1 – 4 b T 1 – 4 b T 1 – 4 a T 1 – 4 a T 1 – 4 a	N 1 a N 2 a N 1 b N 2 b N 2 c	M 0 M 0 M 0 M 0 M 0
III C	T 1 – 4 b T 1 – 4 b T 1 – 4 b Alle T (Tx, T0, Tis)	N 1 b N 2 b N 2 c N 3	M 0 M 0 M 0 M 0
IV	Alle T (Tx, T0, Tis)	Alle N	M 1

Anhand dieser Stadieneinteilung kann eine Prognoseabschätzung [11,16] und stadiengerechte Therapieentscheidung [8] erfolgen.
Die 10-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit nachgewiesenen Mikrometastasen beträgt zwischen 30 und 70 %. Bei Satelliten- oder In-transit-Metastasen sinkt diese auf 30 - 40 %. Sind gar klinisch apparente Lymphknotenmetastasen nachweisbar, so leben nach 10 Jahren noch 20 - 40 % der Patienten [16].

1.2.3. Therapieprinzipien

Zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen existieren nationale und internationale Leitlinien. Durch die europäischen Fachgesellschaften wurde 2012 ein interdisziplinäres Update veröffentlicht [13]. In Deutschland erschien 2013 eine S3-Leitlinie [8]. Vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN, USA) wurden zuletzt im März 2014 ausführliche evidenzbasierte Empfehlungen publiziert [17].
Bei Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Melanoms sollte eine Exzisionsbiopsie zur Entfernung des Tumors in toto unter Beachtung der geforderten Sicherheitsabstände bevorzugt angestrebt werden. Abhängig vom Tumorstadium (T) ist ein Abstand zum Resektionsrand von 0,5 cm für in situ Melanome (Tis), 1 cm für Tumoren mit einer Eindringtiefe kleiner als 2 mm (T1/T2) oder 2 cm ab einer Tiefeninfiltration größer als 2 mm (T3/T4) empfohlen. Nach histopathologischer Untersuchung ist es unter Umständen notwendig zum Erreichen der erforderlichen Sicherheitsabstände eine Nachexzision durchzuführen.
Bei jedem T-Stadium mit Vorliegen von Ulzerationen oder ab einer Invasion der Netzschicht der Dermis (Clark Level ≥ IV) oder bei malignen Melanomen mit einer Eindringtiefe > 1 mm ohne klinischen oder sonographischen Hinweis für Lymphknotenmetastasen ist eine Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) als erweitertes Staging durchzuführen [18]. Ziel der Untersuchung ist es den ersten Lymphknoten im Lymphabstromgebiet des Tumors beurteilen zu können. Neben dem Staging erlaubt der Eingriff eine prognostische Aussage zum Krankheitsverlauf. Bei Nachweis von Melanomzellen im Sentinellymphknoten sowie bei klinisch oder bildgebend nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen schließt sich eine Lymphadenektomie der betroffenen Region an [19].
Eine Lymphadenektomie ist auch bei den Patienten indiziert, bei denen sich im Verlauf eine metastasenverdächtige Lymphknotenschwellung zeigt. Eine histologische

Sicherung sollte zuvor mittels Feinnadelaspiration (FNA) oder als offene Biopsie erfolgen [8].

Bei Auftreten von Satelliten-, In-Transit- oder cutanen Metastasen wird eine erneute Exzision empfohlen [20]. Bei chirurgisch nicht mehr konrollierbarer rezidivierender lokaler Metastasierung kommen Strahlentherapie, Kryotherapie, topische medikamentöse Therapien, systemische Chemotherapien sowie die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion (HILP) in Betracht [21,22].

Für Patienten mit nachgewiesenen Fernmetastasen (Stadium IV) sollte bei nur solitärem Nachweis oder bei limitiertem Befallsmuster eine operative Entfernung nach Möglichkeit angestrebt werden. Wichtig scheint hier eine gute Indikationsstellung zu sein um die Patienten zu identifizieren welche von einer operativen Therapie profitieren können [23]. Das mediane Überleben wird unter therapeutischen Maßnahmen mit 6 bis 9 Monaten angegeben [24]. Aktuelle Arbeiten berichten für Träger bestimmter Mutationen (BRAF) unter Kombinationstherapien von einem medianen Überleben von 18 bis 25 Monaten [25].

Neben der chirurgischen Therapie des malignen Melanoms sind verschiedene medikamentöse Behandlungsansätze etabliert.

Patienten im Stadium II B/C und III A-C (siehe Tabelle 2) sollte laut den aktuellen Leitlinien [8] eine adjuvante Interferon-α Therapie angeboten werden, da diese das rezidivfreie Überleben verlängern kann.

Zur systemischen Therapie im Stadium IV kommen seit langer Zeit klassische Chemotherapeutika (Dacarbazin, Cisplatin, Fotemustin oder Vindesin) oder Zytokine (Interferon oder Interleukin-2) zur Anwendung.

Neue Therapieansätze ergeben sich aus den gewonnenen Erkenntnissen zur Biologie des malignen Melanoms. Prinzipiell wird hier zwischen der targeted therapy und der immunmodulierenden Therapie unterschieden. Als targeted therapy wird die Blockade von Signaltransduktionswegen durch gezielte Blockade beispielsweise einer Kinase bezeichnet (BRAF, MEK). Unter immunmodulierender Therapie werden Antikörper zusammengefasst welche gezielt die Interaktion zwischen dem Tumor und dem Immunsystem beeinflussen (CTLA-4, PD-1, PD-L1) [15].

Bei 40 – 60 % der Melanome werden aktivierende Mutationen im BRAF-Gen nachgewiesen. Zahlreiche Inhibitoren der hierdurch aktivierten Kinase sind in klinischer Anwendung und Entwicklung. Als prominenter Vertreter mit Zulassung ist hier

Vemurafenib zu nennen. In einer Phase-III-Studie konnte für das oral verabreichte Präparat ein gutes Ansprechen und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens aufgezeigt werden [26]. Ein den gleichen Signalweg beeinflussender Wirkstoff ist Trametinib. Ansatzpunkt ist hier eine Tyrosinkinase (MEK) des MAPK/ERK Signaltransduktionsweges. In einer Phase-III-Studie zeigte sich das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer etablierten Chemotherapie verlängert [27].

Ipilimumab, ein neues Therapeutikum mit immunmodulatorischer Wirkung, konnte in einer Phase-III-Studie bei vorbehandelten Patienten im Stadium IV das Gesamtüberleben verlängern [28]. Es handelt sich hierbei um einen inhibitorischen Antikörper gegen CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). Die Anwendung resultiert in einer gesteigerten körpereigenen Immunabwehr gegen Tumorzellen. Zwar zeigt sich bei nur ca. 15 % ein Ansprechen, jedoch mit beeindruckenden Ergebnissen [15].

Zahlreiche weitere Substanzen sind in Entwicklung und klinischer Erprobung. Zu nennen sind hier beispielsweise die Anti-PD1-Antikörper (Nivolumab) und die Anti-PD-L1-Antikörper. Eine Herausforderung stellen die häufig im weiteren Verlauf beobachteten Resistenzentwicklungen dar [15].

Die Strahlentherapie spielt eine eher untergeordnete Rolle bei der Therapie des malignen Melanoms. Zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle sollte nach Lymphadenektomie bei mehr als 3 befallenen Lymphknoten, bei Lymphknoten mit Kapseldurchbruch oder bei Makrometastasen (> 3 cm) eine lokale Strahlentherapie durchgeführt werden [8]. Weitere Indikationen sind eine nicht resezierbare ausgedehnte In-Transit-Metastasierung sowie eine nachgewiesene Knochen- oder cerebrale Metastasierung [13].

1.2.4. Indikation zur iliakalen Lymphadenektomie

Während die elektive Lymphadenektomie (ELND) über Jahrzehnte als therapeutische Maßnahme in der Annahme durchgeführt wurde, dass der Metastasierungsweg des malignen Melanoms hauptsächlich über die regionalen Lymphknoten führt und somit eine systemische Manifestation der Erkrankung verhindert werden kann [29], so zeigt sich seit Einführung der Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) durch Morton et al. [30] Anfang der 90er Jahre ein differenzierteres Bild.

Ein therapeutischer Vorteil der elektiven, also rein prophylaktischen Lymphadenektomie konnte nicht nachgewiesenen werden [31-33]. Nach erfolgreicher Einführung und Standardisierung der Sentinellymphknotenbiospie wird heute allen Patienten mit einer Tumordicke > 1 mm ohne klinischen oder bildmorphologischen (Sonographie, CT, PET/CT) Verdacht auf Lymphknotenmetastasen eine Sentinellymphknotenbiopsie als Staginguntersuchung angeboten. Der Zusammenhang zwischen dem histopathologischen Befund des Sentinellymphknotens und dem rezidivfreien und dem Gesamtüberleben konnte in großen Multicenterstudien belegt werden [34,35]. In zwei großen Studien wurde und wird nun der Zusammenhang zwischen dem Sentinellymphknotenbefund und dem weiteren Krankheitsverlauf in Abhängigkeit einer komplettierenden, oder nur bei Metastasenverdacht durchgeführten Lymphadenektomie untersucht [36]. In der seit 1994 durchgeführten MSLT-1 Studie (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial 1) wurde untersucht ob durch eine Sentinellymphknotenbiopsie mit sich bei positivem Befund anschließender komplettierenden Lymphadenektomie im Vergleich zu einer nur bei Metastasenverdacht durchgeführten Lymphadenektomie ein Vorteil erzielen lässt. In den 2014 veröffentlichten Resultaten zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben [34]. Jedoch verlängerte sich in der Gruppe der mit Sentinellymphknotenbiopsie und befundabhängigen komplettierenden Lymphadenektomie behandelten Patienten das melanomfreie Überleben und Metastasen traten später auf, wenn der Primärtumor eine Dicke von 1,2 bis 3,5 mm hatte. In einer retrospektiven Datenauswertung wurde ein Vorteil für eine frühe, aufgrund eines positiven Sentinellymphknoten durchgeführte Lymphadenektomie gezeigt [37]. In einem von 5 Patienten verlängerte sich gar die 5-Jahresüberlebensrate.

Heute wird bei nachgewiesenen Mikrometastasen im Sentinellymphknoten die Indikation zur Komplettierungslymphadenektomie gestellt [8,13].

In der seit 2004 durchgeführten MSLT-2 Studie (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial 2) soll untersucht werden, ob es gerechtfertigt ist nach Sentinellymphknotenbiopsie eine komplettierende Lymphadenektomie nur bei klinischem oder bildmorphologischem Verdacht auf eine nodale Metastasierung durchzuführen [36]. Die Rekrutierung ist abgeschlossen. Die Ergebnisse werden nach 10 Jahren Follow-up 2022 erwartet.

Der Nutzen einer Lymphadenektomie bei klinischem oder bildmorphologischem Verdacht auf eine nodale Metastasierung ist bereits seit langem belegt [19].

Bei primärem Melanom der oberen Extremität, des Kopf/Halses oder des oberen Körperstamms ist eine axilläre Lymphadenektomie, ggf. auch eine Neck Dissection durchzuführen. Über das Ausmaß der Lymphadenektomie bei Primärtumor der unteren Körperhälfte gibt es seit langem eine rege wissenschaftliche Debatte [38,39]. Unbestritten sollte eine inguinale Lymphadenektomie bei positivem Sentinellymphknoten oder positiver Feinnadelaspiration bzw. bei klinischem sowie bildmorphologischen Verdacht durchgeführt werden [8,13]. Schwieriger wird es bei der Indikationsstellung zur iliakalen Lymphadenektomie. Zunehmend erfolgt die Indikationsstellung hier zurückhaltend. Diese ist indiziert bei klinischem Verdacht sowie bei bildmorphologisch (Sonographie, CT, PET/CT, MRT) positiven iliakalen Lymphknoten [40]. Weiterhin zeigt sich eine Korrelation zwischen der Anzahl der positiven inguinalen Lymphknoten und positiver iliakaler Lymphknoten [19,41-43]. In einer 2013 gestarteten randomisierten Studie (EAGLE FM Trial) soll untersucht werden, ob bei nachgewiesenen inguinalen Lymphknotenmetastasen und bildmorphologisch freien iliakalen Lymphknoten ein Unterschied im krankheitsfreien Überleben nach nur inguinaler oder ilio-inguinaler Lymphadenektomie besteht [44].

Die aktuell gültige S3-Leitline zum Malignen Melanom (2013) [8] empfiehlt eine therapeutische Lymphadenektomie beim Nachweis einer lymphogenen Metastasierung (zytologische oder histologische Sicherung, Lymphknoten-Sonographie, CT, PET/CT) ohne Hinweis auf Fernmetastasen (Stadium IIIB und IIIC). Bei nachgewiesenen Mikrometastasen im Sentinellymphknoten sollte eine komplettierende Lymphknotendissektion angeboten werden. Bezüglich des Ausmaßes der Lymphadenektomie wird empfohlen, dass bei Lymphknotenbefall proximal des Leistenbandes die iliakale Lymphadenektomie von einem in dieser Region erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden sollte.

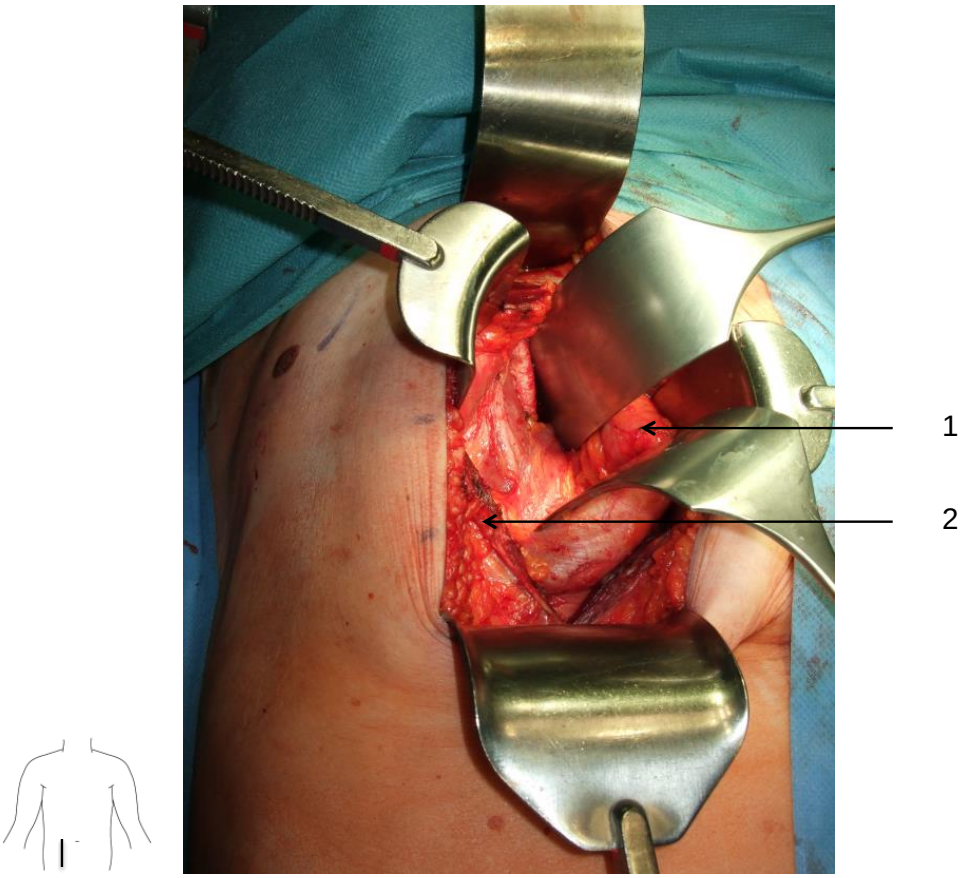
1.2.5. Technik der iliakalen Lymphadenektomie

Die offene iliakale Lymphadenektomie ist ein standardisierter Eingriff [45,46]. Dieser kann direkt im Anschluss an eine radikale inguinale Lymphadenektomie oder im Intervall als selbstständiger Eingriff durchgeführt werden. Das Ausmaß der Dissektion ist in nationalen und internationalen Leitlinien festgelegt [8,13,17]. An der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité erfolgt der Eingriff standardisiert über

eine paramediane transrektale Längslaparotomie. Nach Längsinzision paramedian über ca. 8 cm erfolgt die schichtgerechte Durchtrennung der Bauchwand (Externusaponeurose, Vorderblatt der Rectusscheide, M. rectus abdominis, Hinterwand der Rectusscheide und Faszia transveralis). Der intakte Peritonealsack wird nach medial gehalten um somit Zugang zu den Iliakalgefäßen und den entsprechenden Lymphabflussgebieten zu erhalten (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1 transrektaler extraperitonealer Zugang

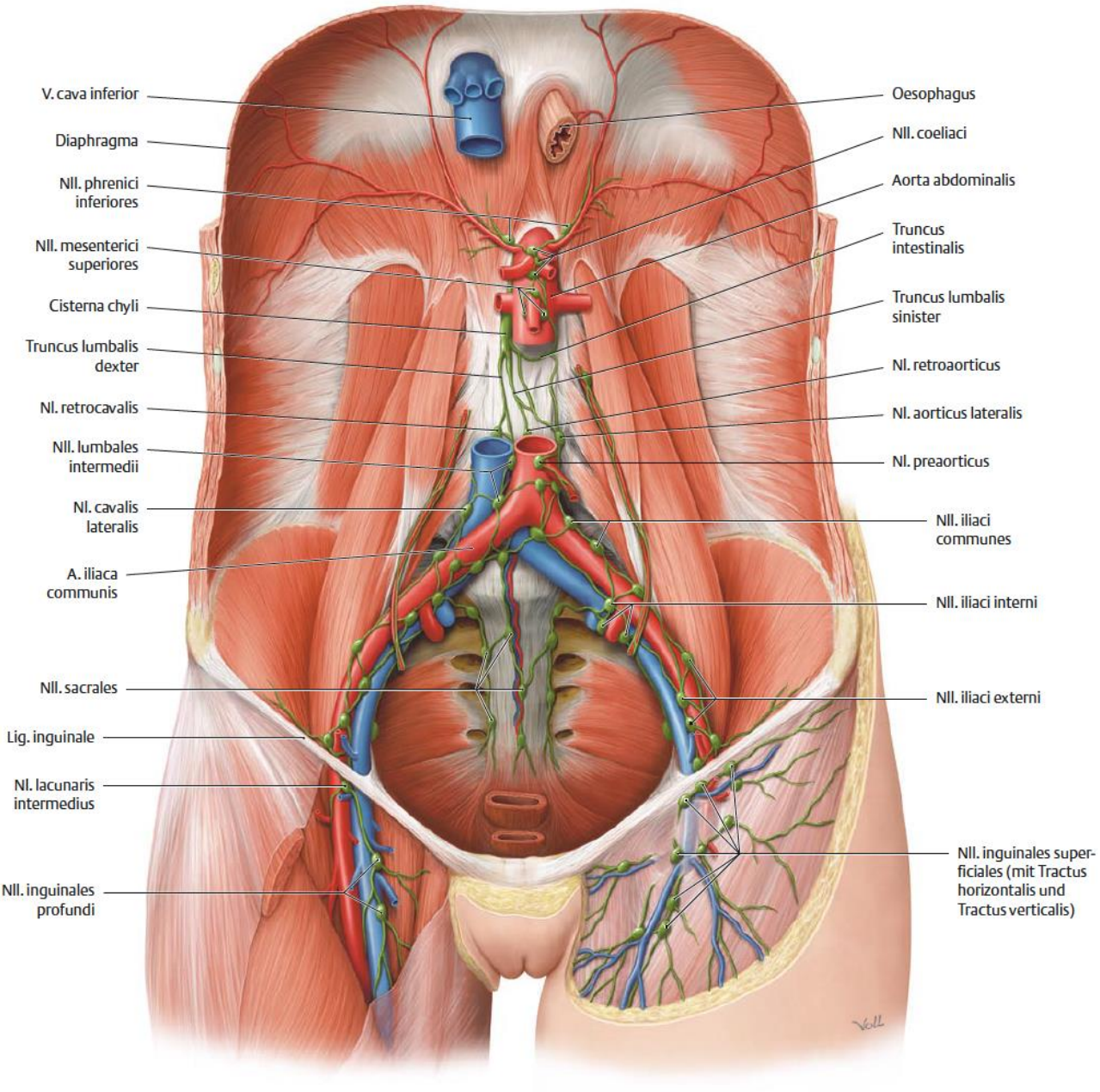
1 Peritonealsack und 2 Lig. inguinale



Durch den Erhalt der Intaktheit des Peritoneums konnten gleichwertige onkologische Ergebnisse bei reduzierten postoperativen Schmerzen und funktionellen Einschränkungen erzielt werden [47]. Als Fortsetzung des inguinalen Lymphabflusses gelangt man im Bereich des Leistenbandes zu den Nll. iliaci externi (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2 Lymphstämme und Lymphknotengruppen Becken und Abdomen

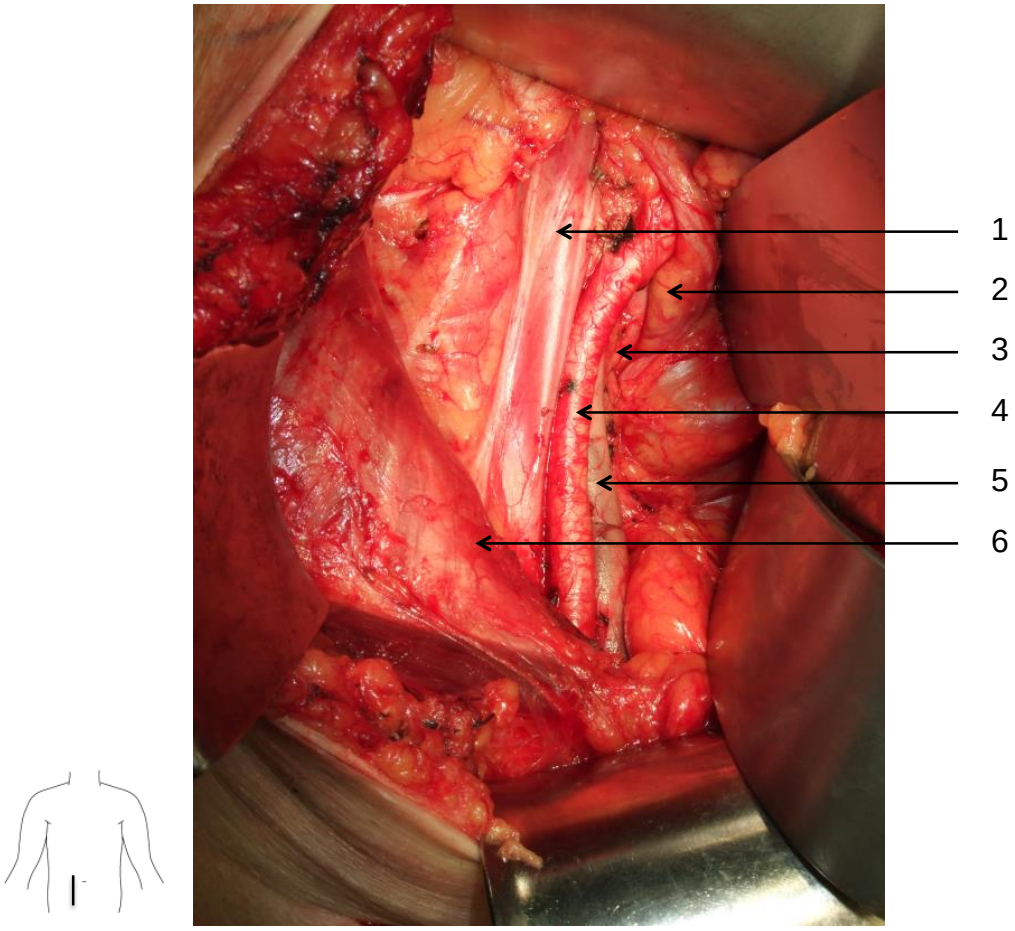
(aus [48], mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlages)



Diese sind entlang der Vasa iliaca externa angeordnet und erhalten neben Lymphe aus der unteren Extremität über viszerale Knoten auch Zufluss aus den intraabdominalen Organen und des kleinen Beckens. Nach proximal schließen sich die Nll. iliaci communes an. Diese ziehen als mediale, intermediäre und laterale Kette bis zur Aortenbifurkation wo es zunehmend zu Querverbindungen zur Gegenseite kommt [49].
Onkologisches Ziel ist eine En-bloc Resektion der Lymphknoten von der Iliakalbifurkation bis zum Leistenband ohne Tumoreröffnung (siehe Abbildung 3). Zur Vermeidung einer akzidentiellen Ureterverletzung ist dieser intraoperativ stets sicher darzustellen. Routinemäßig erfolgt die Einlage einer 12 Charrière Robinsondrainage. Gefolgt von einem schichtgerechten Wundverschluss.

Abbildung 3 postoperativer Situs nach iliakaler Lymphadenektomie

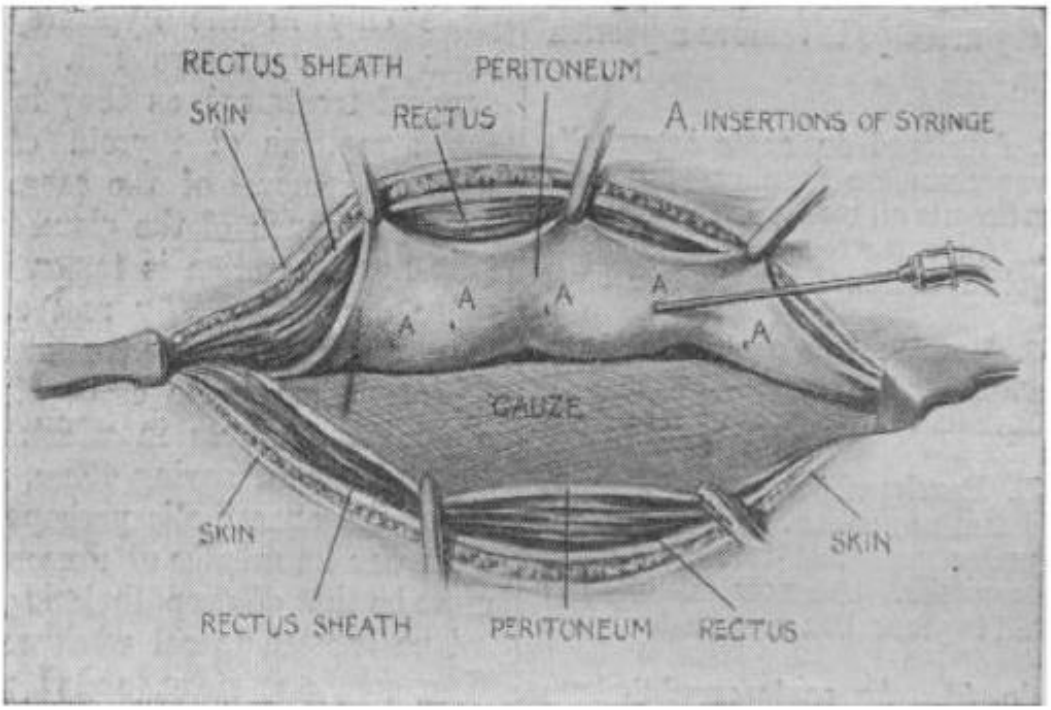
1 M. psoas major, 2 Ureter, 3 A. iliaca interna, 4 A. iliaca externa, 5 V. iliaca externa und 6 Lig. Inguinale



1.3. Lokale Schmerzkatheter

Die Technik der Wundinfiltration mit einem lokalen Anästhetikum wurde bereits vor 100 Jahren beschrieben und die Vorteile eindrücklich 1913 dargestellt [50]. Zusätzlich zu der bereits eingeführten Ether- und Lachgasnarkose wurde die Wunde mittels Procain, Quinine und Hydroxyharnstoff infiltriert (siehe Abbildung 4). Das lokale Anästhetikum Procain wurde bereits 1905 in den Handel gebracht und unter dem Namen Novocain vertrieben [51]. Ausführlich wird die Beobachtung eines gesenkten Stresserlebnisses und eines deutlich gebesserten postoperativen Befindens der Patienten beschrieben. Nicht lange ließen Folgepublikationen mit weiteren Erkenntnissen und Modifikationen der Technik auf sich warten [52], in denen insbesondere der anästhetikasparende Effekt mit Vermeidung der damals sehr ausgeprägten Nebenwirkungen hervorgehoben wird.

Abbildung 4 Abbildung aus der Erstpublikation zur Infiltrationsanästhesie (Lancet 1913)



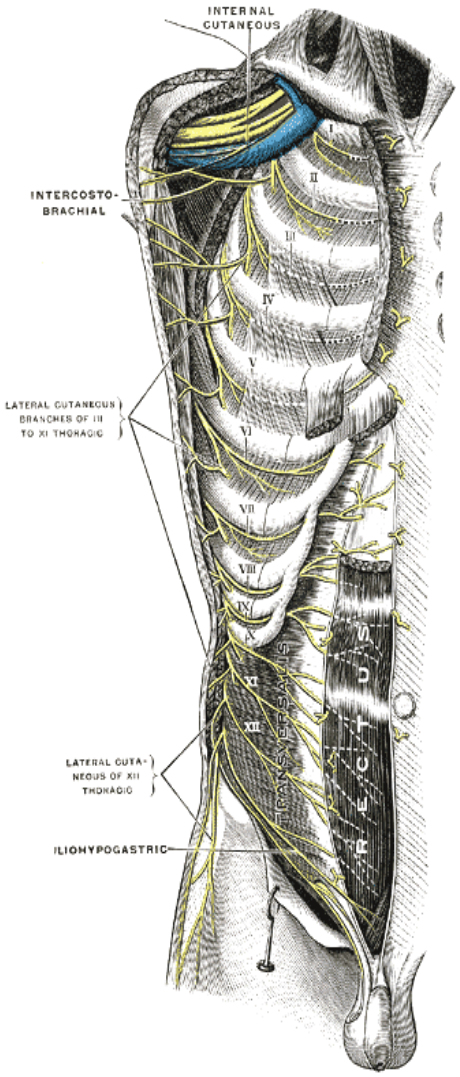
Als Weiterentwicklung der Infiltrationsanästhesie wurde 1935 eine Technik beschrieben mit der wiederholte Gaben eines Lokalanästhetikums möglich waren [53].

Heute ist die lokale Anästhesie über Kunststoffkatheter eine etablierte Methode im Rahmen eines multimodalen perioperativen Schmerztherapiekonzeptes. Ihren Beitrag haben hierzu die Entwicklung geeigneter Katheter und in Ihrer Pharmakodynamik veränderte Lokalanästhetika und entsprechende Applikationssysteme geleistet.

1.4. Innervation der Bauchwand und Schmerzentstehung

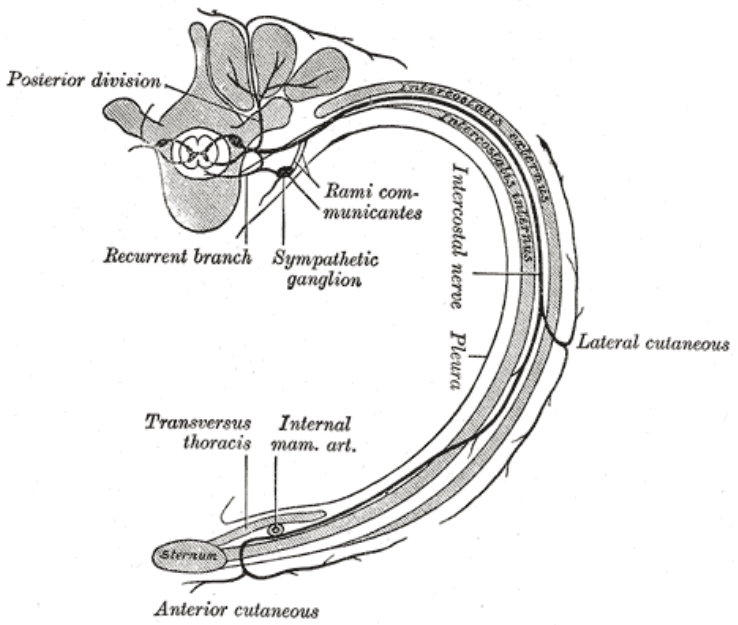
Thorakolumbale Nerven erreichen von dorsal her kommend als segmentale Nerven untereinander kommunizierend die Bauchwand und innervieren diese motorisch als auch sensibel (siehe Abbildung 5 und 6).

Abbildung 5 Innervation der Bauchwand (Grays anatomy)



An der posterioren ventralen Bauchwand angekommen erreichen nervale Äste gemeinsam mit den cutanen arteriellen Endästen die vordere Bauchwand [54].
Ihren Ursprung nehmen die Nerven vom thorakalen Segment 6 bis zum ersten lumbalen Segment. Neben den anterolateralen intercostalen Verzweigungen existieren zwei weitere Orte an denen es zu Verzweigungen kommt. Zum einen kommt es im Bereich der tiefen inferioren epigastrischen Arterie zur Plexusformation (deep inferior epigastric artery - DIEA, Rektusscheiden- Plexus).

Abbildung 6 Innervation der Bauchwand im Querschnitt (Grays anatomy)



Ein weiterer Nervenplexus bildet sich im Bereich der tiefen inferioren A. circumflexa ileum profunda (deep circumflex iliac artery – DCIA). Dieser Plexus ist als transversus abdominis plane Plexus beschrieben (TAP) und Gegenstand intensiver Untersuchungen zur Schmerztherapie mittels ultraschallgesteuerter Lokalanästhetikaapplikation [55].
Neurophysiologische in-vivo Studien in einem Tiermodell für den Schmerz nach chirurgischem Hautschnitt haben gezeigt, dass die Dissektion tiefen Gewebes mehr als der cutane Schnitt für die Schmerzen in Ruhe verantwortlich sind [56]. Jedoch zeigte sich in beiden Gruppen die Erregungsschwelle bei mechanischem und thermischem Stress erhöht. Es wird vermutet, dass eine durch lokale Inflammation ausgelöste periphere

Sensitivierung von cutanen Aδ- and C-Fasern für diese mechanische Hyperalgesie verantwortlich ist [57].

Scheinbar liegen der Schmerzwahrnehmung in Ruhe und bei Belastung unterschiedliche Mechanismen zugrunde. Sodass vermutet werden kann, dass durch eine geänderte Schmerzkatheterpositionierung auch eine geänderte Schmerzintensität resultiert.

1.5. Zielsetzung der Studie

Die Vorteile einer kontinuierlichen Lokalanästhetikaapplikation über einen lokalen Schmerzkatheter sind in zahlreichen Studien belegt [6,58-61]. Zwei große Metaanalysen zeigen hierzu eine heterogene Datenlage [6,7]. Unterschiede scheint es zwischen den chirurgischen Zugängen und der gewählten Lokalisation der Schmerzkatheter zu geben. Eine Ursache könnte in der unzureichenden Blockierung der Schmerzfasern durch das applizierte Lokalanästhetikum der Bauchdecke in Abhängigkeit vom operativen Zugang und der Katheterlage liegen. Die Schmerzfasern treten beidseits von lateral-dorsal in die vordere und hintere Rektusscheide ein und innervieren diese bis zur Mittellinie mit nur geringem Seitenübertritt. Eine erfolgreiche Blockade der teilweise starken Schmerzen in der Bauchwand bei medianen Laparotomien könnte vielleicht nur durch eine beidseitige Applikation sinnvoll erreichbar sein, so dass die zumeist negativen Ergebnisse für mediane Längslaparotomien erklärbar wären. Nach dieser Hypothese wäre für seitenbetonte Laparotomietechniken (z.B. paramedian, transrektal, quer) nur eine einseitige Blockade der Fasern erforderlich und könnte dann effektiv wirken.

Bei der radikalen iliakalen Lymphadenektomie (RILND) handelt es sich um einen chirurgischen Eingriff welcher über einen paramedianen transrektalen Zugang durchgeführt wird. Das Peritoneum bleibt hierbei intakt, es handelt sich also um einen extraperitonealen Zugang. Dieses Vorgehen erreicht ein onkologisch gleichwertiges Ergebnis mit nachweislich weniger postoperativen Schmerzen und einem besseren funktionellen Outcome verglichen mit dem transperitonealen Zugang [47].

Eine prospektive vergleichende Pilotstudie der eigenen Klinik untersuchte 30 Patienten mit subfaszialem Schmerzkatheter nach iliakaler Lymphadenektomie und verglich die erhobenen Schmerzen (VAS) mit denen von 20 historischen Kontrollpatienten. Es zeigte sich am 1. postoperativen Tag eine Reduktion der Schmerzen bei Belastung im

VAS-Score (0-100) im Median von 40 auf 30 mm, p=0.03. Auch der Ruheschmerz war am 1. und 2. postoperativen Tag reduziert (p=0.02, p=0.05) [9]. Allerdings berichteten weiterhin 25 % der Patienten über ein Schmerzniveau größer als 60 mm auf der VAS Skala. Sodass ein Viertel der behandelten Patienten trotz standardisiertem Schmerzschema und lokalem Schmerzkatheter nicht eine optimale Schmerztherapie erhielt.

In der nun vorliegenden Studie soll der Frage nachgegangen werden, ob die Lage des Schmerzkatheters einen Einfluss auf das postoperative Schmerzempfinden hat. Verglichen wird das Schmerzempfinden der Patienten in Abhängigkeit zweier Katheterpositionen für eine kontinuierlich applizierte Lokalanästhetikalösung (siehe Abbildung 7 und 8). Die kontinuierliche Applikation von Ropivacain über einen subfaszialen Katheter nach iliakaler Lymphadenektomie ist aufgrund der prospektiven Pilotstudie derzeit Standard an unserer Klinik. Vielleicht kann durch eine subcutane Platzierung des Schmerzkatheters eine verbesserte Analgesie bewirkt werden? Diese Hypothese sollte in einer prospektiven randomisierten Studie überprüft werden.

Abbildung 7 Vergleich Katheterlage transversal

⊙ subcutan und ★subfaszial

1 Subcutis, 2 M. obliqus externus, 3 M. obliqus internus, 4 M. tranversus, 5 M. rectus abdominis und 6 Peritoneum

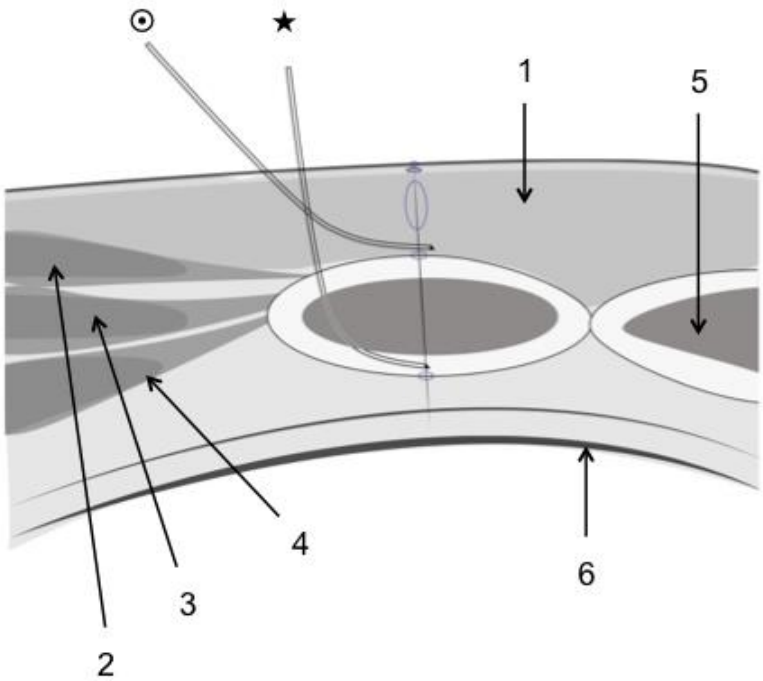
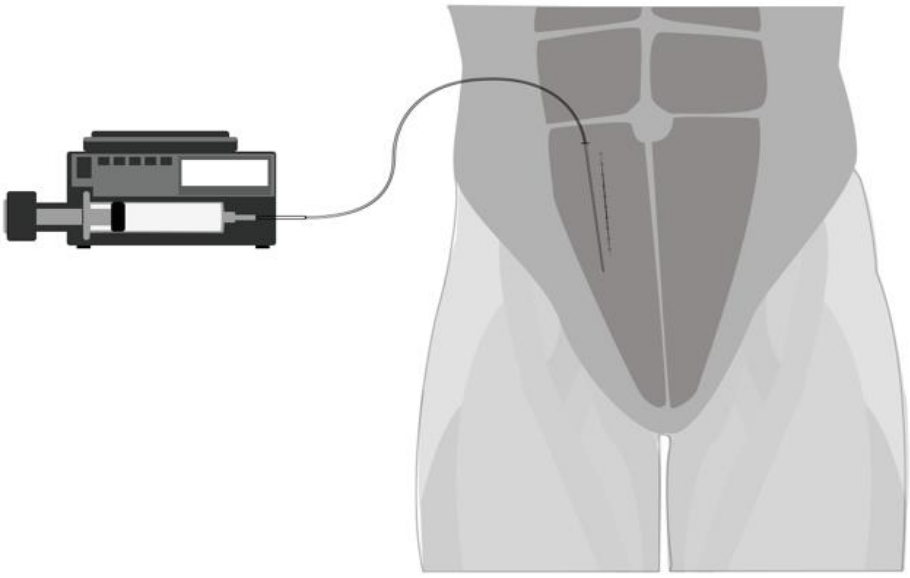


Abbildung 8 Katheterlage frontal



Durch die einfachere Platzierung des subcutanen Schmerzkatheters nach Verschluss der Rektusfaszie treten möglicherweise weniger Komplikationen auf. Durch die kontinuierliche Naht der Faszie bei subcutaner Katheterlage ist das Auftreten einer Fasziendehiszenz weniger wahrscheinlich. Langfristig kann möglicherweise die Inzidenz von Narbenhernien reduziert werden.

Das operative Vorgehen zur radikalen iliakalen Lymphadenektomie, die perioperative Behandlung, die Basisschmerztherapie und die Durchbruchschmerztherapie entsprechen dem Standard der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Charité Campus Mitte.

2. Methodik

2.1. Studiendesign

Zur Beantwortung der Frage nach der idealen Katheterlage nach paramedianem extraperitonealem Zugang zur radikalen iliakalen Lymphadenektomie wurde eine prospektive, randomisierte, kontrollierte und Untersucher-verblindete Studie durchgeführt. In dieser zweiarmigen Studie wurde die Auswirkung eines subfaszialen (Gruppe 1) oder eines subcutanen Schmerzkatheters (Gruppe 2) auf das postoperative Schmerzempfinden untersucht. Dabei wurde der subfaszial platzierte Schmerzkatheter als aktuelles Standardverfahren betrachtet. Zur Beantwortung der Frage, ob durch eine geänderte Katheterpositionierung möglicherweise eine verbesserte Schmerztherapie vor allem bei Belastung erreicht werden kann, wurde in der zweiten Gruppe der Schmerzkatheter subcutan platziert. Zur Berechnung der Fallzahl geht die Nullhypothese davon aus, dass durch die subcutane Schmerzkatheterpositionierung keine Reduktion der Schmerzen bei Belastung am ersten postoperativen Morgen erreicht werden kann.

Hauptzielkriterium der vorliegenden Studie ist der Schmerz bei Belastung am Morgen des 1. postoperativen Tages gemessen mit Visueller Analogskala (VAS, 0 – 100 mm).

Nebenzielkriterien sind die Schmerzen in Ruhe und bei Belastung bis zum Morgen des 3. postoperativen Tages, der zusätzliche Analgetikabedarf, Mehrbedarf neben der standardisierten Basisschmerztherapie, die postoperative Fatigue, die postoperative Übelkeit und die globale Zufriedenheit mit der Schmerztherapie.

Weitere dokumentierte klinische Parameter sind die postoperative allgemeine, chirurgische und interventionsassoziierte Morbidität (siehe Tabelle 4 und 5) und die Krankenhausaufenthaltsdauer.

Nach ausführlicher Aufklärung der Patienten wurde das schriftliche Einverständnis dokumentiert. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Im Deutschen Register Klinische Studien erfolgte die Registrierung unter DRKS00003632. Die Durchführung der Studie erfolgte gemäß den geltenden Richtlinien zur Good Clinical Practice (GCP) und den Empfehlungen der Deklaration von Helsinki. Finanziert wurde die klinische Studie aus klinikinternen Mitteln.

2.2. Patientenauswahl

Alle Patienten mit metastasiertem Melanom im AJCC Stadium III (siehe Tabelle 2) bei denen in der Interdisziplinären Hauttumorkonferenz der Charité (HTCC) die Indikation zur iliakalen Lymphadenektomie gestellt wurde wurden zur Teilnahme an der Studie gescreent. Als weitere Einschlusskriterien wurden die Volljährigkeit der Patienten sowie ein körperlicher Gesundheitsstatus Stadium I bis III gemäß der ASA-Klassifikation gefordert. Des Weiteren mussten alle eingeschlossenen Patienten in der Lage sein den ausgehändigten Patientenfragebogen zum postoperativen Schmerzniveau auszufüllen. Zu den Ausschlusskriterien zählten eine Allergie auf Ropivacain, Demenz sowie ein chronischer Analgetikaabusus (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
→ histologisch oder punktionszytologisch gesicherter Lymphknotenbefall des inguinal-liakalen Lymphabstromgebietes → Indikation zur radikalen Lymphadenektomie → volljährig	→ bekannte Allergie oder andere Kontraindikationen für die Therapie mit Ropivacain oder anderen Lokalanästhetika, Metronidazol, Paracetamol oder Opioiden → psychiatrische Erkrankungen → eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit → Demenz → ASA-Klassifikation IV/V → chronischer Schmerzmittel-, Drogen- oder Alkoholabusus

2.3. Perioperativer Verlauf

Die Studienteilnehmer wurden durch den Prüfarzt oder seinen Stellvertreter spätestens am Vortag der Operation über die Studie aufgeklärt. Die Freiwilligkeit der Teilnahme, Therapiealternativen, der perioperative Ablauf, die Messung des VAS sowie die Dokumentation im Patiententagebuch wurden ausführlich erläutert. Die Randomisierung in einer der beiden Studienarme erfolgte am Morgen der geplanten Operation. Das Ergebnis wurde dem Operateur in einem verschlossenen Umschlag, welcher nur durch diesen zu öffnen war, unmittelbar vor Beginn der Operation ausgehändigt.

Nach Studieneinschluss wurde den Patienten ein Patiententagebuch zur Schmerzerfassung ausgehändigt. Beginnend am Tag vor der geplanten Operation

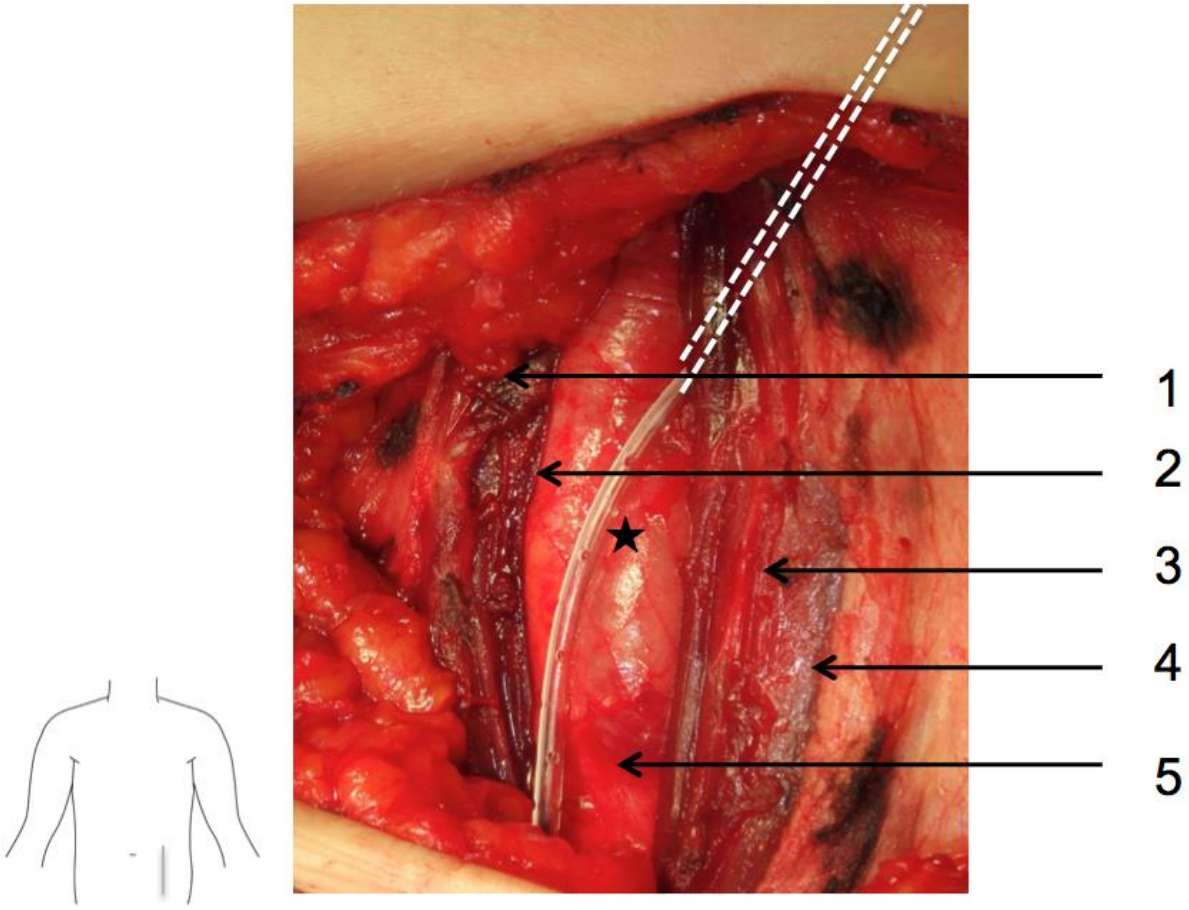
wurde das Schmerzniveau in Ruhe, bei Husten und bei Belastung anhand einer visuellen Analogskala (VAS, 0 – 100 mm) erfasst. Die Schmerzerfassung erfolgte zweimal täglich. Die Narkoseführung folgte einer SOP (standard operating procedure) der Klinik für Anästhesiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Als Prämedikation erhielten die Patienten bedarfsweise ein orales Benzodiazepin. Nachdem das erforderliche Monitoring etabliert war wurde die Narkose mit gewichtsadaptierten Dosen Propofol und Fentanyl eingeleitet. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde Sevoflurane angewandt. Zur analgetischen Therapie kamen intermittierend Fentanyl oder kontinuierlich Remifentanil zur Anwendung. Nach Abschluss der chirurgischen Therapie wurde den Patienten vor Extubation 2 g Metamizol intravenös verabreicht. Bei bekannter Allergie wurde alternativ 1 g Paractamol infundiert. Unmittelbar postoperativ erfolgte die Patientenbetreuung im Aufwachraum. Hier konnte den Patienten bei Schmerzangabe > 40 mm (VAS) Piritramid 3 bis 15 mg appliziert werden.

Die iliakale Lymphadenektomie erfolgte in der bereits beschriebenen Technik [45] über einen longitudinalen paramedianen Hautschnitt. Die Operationen wurden durch drei in dieser Technik erfahrene Chirurgen in Oberarztfunktion durchgeführt. In der Mehrzahl der Fälle wurde der iliakale Eingriff mit einer inguinalen Lymphadenektomie kombiniert. Der iliakale Eingriff erfolgte extraperitoneal von der Iliacalbifurkation bis zum Leistenband. Eine Robinsondrainage wurde zur passiven Ableitung der anfallenden Wund- und Lymphsekrete perkutan ausgeleitet. Nach abgeschlossener Lymphadenektomie erfolgte die Platzierung des Schmerzkatheters entsprechend dem Randomisierungsergebnis. Der subfasziale Schmerzkatheter wurde auf das Hinterblatt der Rektusscheide unter den verschlossenen Rektusmuskel über die gesamte Länge der Wunde platziert (siehe Abbildung 9). Wohingegen bei der 2. Gruppe der subcutane Katheter zwischen den verschlossenen Rektusmuskel und die Haut in das Subcutangewebe platziert wurde (siehe Abbildung 10). Der 8 Charrière messende Katheter wurde in beiden Gruppen getunnelt ausgeleitet. Der Wundverschluss erfolgte schichtgerecht. Nach Adaptation des Rektusmuskels wurden zwei weitere resorbierbare Nähte für den subcutanen Raum verwendet. Der oberflächliche Wundverschluss erfolgte mittels intracutaner Naht mit einem nichtresorbierbaren Faden. Hiernach wurden noch im Operationssaal 150 mg Ropivacain (20 ml, 0,75 %) als initiale Dosis über den einliegenden Katheter appliziert. Nach Übernahme des Patienten in den

Aufwachraum wurde dort mit der kontinuierlichen Applikation von Ropivacain 20 mg/h (10 ml/h, 0,2 %) begonnen (siehe Abbildung 11).

Abbildung 9 subfasziale Katheterlage

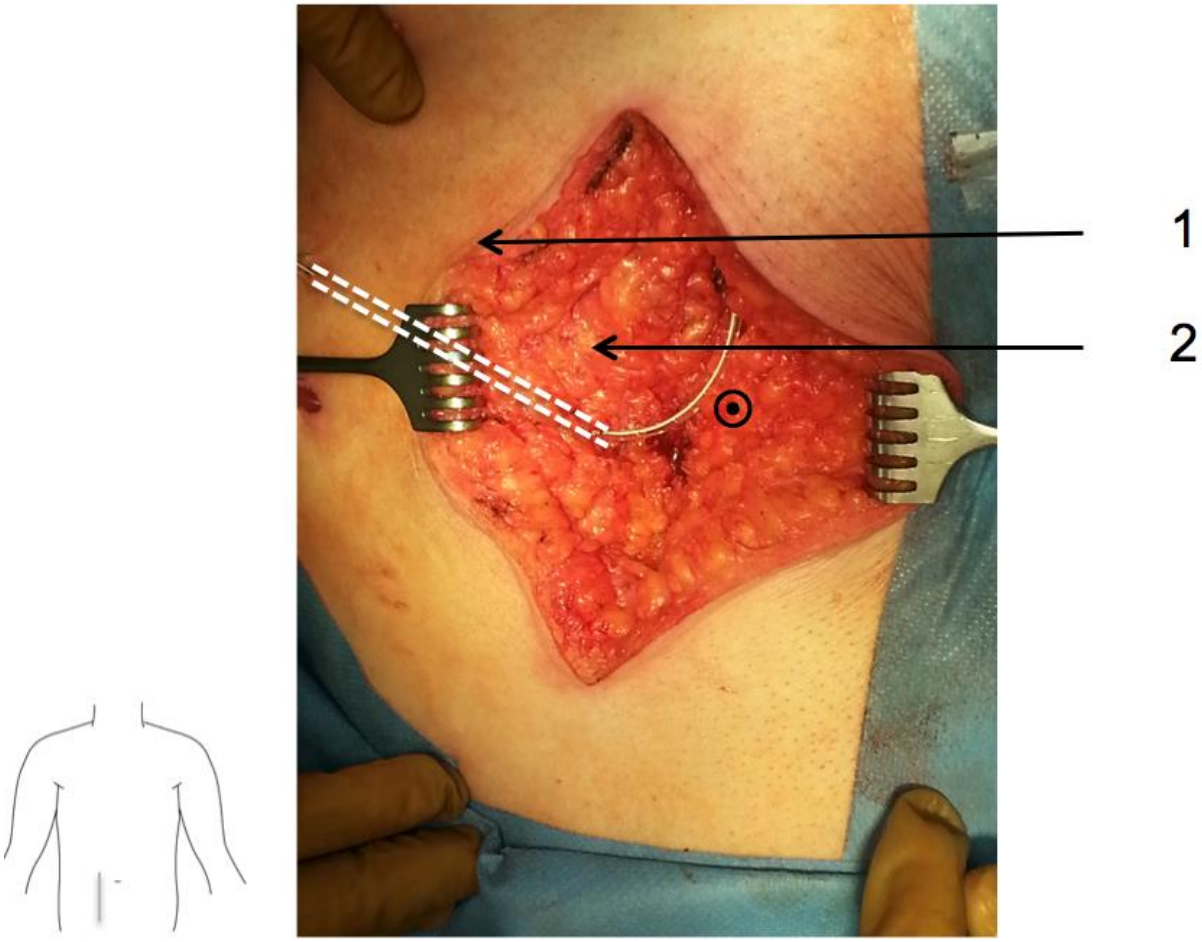
1 Faszia externa pars medialis, 2 M. rectus abdominis pars medialis, 3 M. rectus abdominis pars lateralis, 4 Faszia externa pars lateralis und 5 Peritoneum und Faszia transversalis



Im weiteren postoperativen Verlauf erhielten alle Patienten eine standardisierte zusätzliche Schmerztherapie. Alle Patienten erhielten 4 x 1 g Metamizol kombiniert mit 3 x 1 g Paracetamol. Zusätzlich war bei nicht ausreichender Analgesie die orale Gabe von bis zu dreimal täglich 100/8 mg Tilidin/Naloxon vorgesehen. Als Durchbruchsmedikation konnten bei Bedarf 7,5 mg Piritramid subcutan appliziert werden. Die Menge an verabreichten Analgetika wurde dokumentiert.

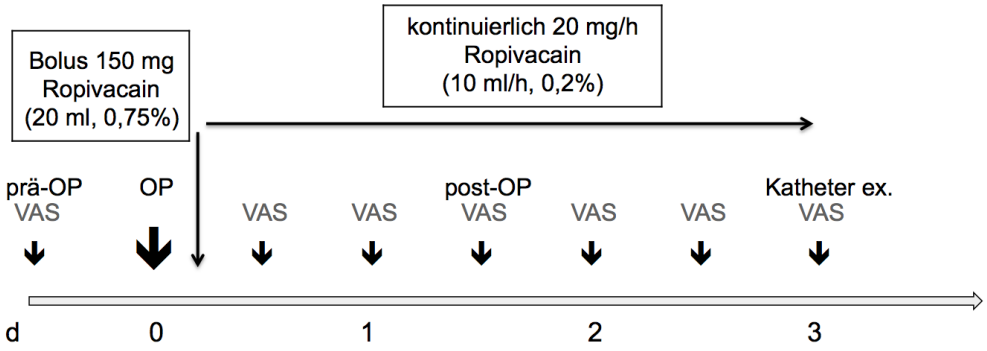
Abbildung 10 subcutane Katheterlage

1 Cutis und 2 Subcutis



Die Menge der geförderten Sekrete der im Resektionsgebiet liegenden Robinsondrainage wurde täglich dokumentiert. Als Kriterium der Drainageentfernung wurde eine Fördermenge von weniger als 50 ml über 24 h festgelegt. Eine Lymphfistel wurde als eine tägliche Fördermenge von mehr als 50 ml über mehr als 5 Tage definiert. Alle Patienten erhielten innerhalb von 3 Tagen nach durchgeführter Lymphadenektomie eine maßgeschneiderte Kompressionsstrumpfhose zur Prophylaxe eines postoperativen Lymphödems. Am Morgen des Dritten postoperativen Tages erfolgte routinemäßig die Entfernung des Schmerzkatheters (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11 Zeitstrahl



Chirurgische sowie allgemeine Komplikationen wurden gemäß den festgelegten Definitionen erfasst (siehe Tabelle 4 und 5).

Tabelle 4 Definition chirurgische Komplikationen

Komplikation	Definition
➢ Blutung	➢ interventionsbedürftiger Verlust an Hämoglobin im Serum (Transfusion, Intervention)
➢ Hämatom	➢ Ansammlung Blut-Koagel lokal (Sonographie)
➢ Wundheilungsstörung/-infektion	➢ Notwendigkeit der Wunderöffnung durch einen Chirurgen oder mikrobiologischer Erregernachweis oder Entleerung putrider Flüssigkeit
➢ Neurologisches Defizit	➢ durch den Patienten subjektiv angegebene und durch EMG/NLG gesicherte Kraftabschwächung oder aber Parästhesie außerhalb des Operationsgebietes
➢ Lymphödem	➢ Umfangsdifferenz zur Gegenseite > 2 cm mit Schmerzen/Bewegungseinschränkung, TVT Ausschluss notwendig
➢ Lymphfistel	➢ seröse Sekretion > 50 ml/d nach mehr als 5 Tagen über die aktive Saugdrainage
➢ Serom	➢ seröser, ggf. punktionswürdiger Verhalt

Die Entlassung der Patienten in die weitere ambulante Betreuung erfolgte, wenn sich eine reizlos heilende Wunde zeigte und klinisch keine Einwände hierzu bestanden. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer inguinalen Lymphfistel wurde die einliegende Redondrainage belassen. Die Patienten wurden in das Wechseln der Redonflaschen eingewiesen und dazu angehalten die täglichen Fördermengen zu dokumentieren. In unserer Hochschulambulanz erfolgten wöchentliche Wiedervorstellungen zur erneuten Evaluation und ggf. zur Drainageentfernung.

Tabelle 5 Definition allgemeine postoperative Komplikationen

Komplikation	Definition
➢ kardial	➢ jeder postoperative Myokardinfarkt, intensivüberwachungs-/ therapiepflichtige neuaufgetretene Herzrhythmusstörungen oder Blutdruckunregelmäßigkeiten, jede nachgewiesene Lungenarterienembolie
➢ Pneumonie	➢ klinischer Befund und radiologische oder mikrobiologische positive Diagnostik
➢ Nierenfunktionsstörung	➢ Kreatininantstieg > 1,5 mal Ausgangswert
➢ Bein-/Beckenvenenthrombose	➢ klinischer Befund und Nachweis mittels farbkodierter Duplexsonographie
➢ Harnwegsinfekt	➢ positiver U-Stix, ggf. positive Kultur
➢ neurologische/psychiatrische Störung	➢ Evaluation durch Konsilarzt

Alle Studienpatienten wurden im Hauttumorzentrum der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité Campus Mitte oder in einer entsprechenden heimatnahen Einrichtung nachbetreut.

2.5. Datenerfassung

Die Patienten dokumentierten nach Einweisung und ggf. unter Hilfe des Pflegepersonals die VAS-Daten für Schmerz, Übelkeit, Zufriedenheit und Fatigue in einem Patiententagebuch. Dieses wurde im Rahmen der Pilotstudie bereits erfolgreich eingesetzt.

Bei den täglichen ärztlichen Stationsvisiten am Morgen und am Nachmittag sowie bei den mehrmals täglichen Pflegevisiten wurde nach unerwünschten Ereignissen gefragt.
Der klinische Verlauf wurde in einem ergänzenden Studienbuch für jeden Patienten dokumentiert (pCRF).
Es erfolgte die Verschlüsselung der Personendaten über eine fortlaufende Identifikationsnummer. Patientendaten wurden getrennt von den Personendaten aufbewahrt. Die Daten wurden in einer relationalen Datenbank digital gespeichert. Das Tagebuch und das Studienbuch wurden archiviert.

2.6. Statistische Auswertung

Die Fallzahlberechnung erfolgte unter Verwendung historischer Daten aus einer Pilotstudie zur lokalen Schmerztherapie mittels subfaszialem Schmerzkatheter [9]. In der Gruppe der Patienten mit subfazialem Schmerzkatheter konnte eine im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe signifikante Schmerzreduktion von 10 mm erreicht werden (Standardabweichung 12,7 mm). Unter der Annahme einer möglichen Schmerzreduktion von 10 mm errechnet sich so eine Gruppengröße von 26 Patienten pro Arm um einen Unterschied mit einer Power von 80 % ($\beta < 0,2$) und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % (Fehler 1. Art, $\alpha < 0,05$) nachzuweisen.
Die Randomisierung in eine der beiden Gruppen wurde durch eine Software (Randoma 4.3, HaSoTec, Rostock) mittels eines Algorithmus zur Minimierung der Unterschiede durchgeführt. Das Stratifizierungskriterium war das Geschlecht.
Das Ergebnis der Randomisierung wurde dem Operateur am Tag der Operation in einem geschlossenen Umschlag mitgeteilt. Die Studienteilnehmer, das Pflegepersonal sowie das die Patienten unmittelbar betreuende Personal wurden bis zum Studienabschluss nicht über die Katheterlage informiert.
Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der SPSS® Statistics Software 21.0 (IBM, Armonk, New York, USA).
Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden für kategoriale Daten mit dem Chi-Quadrat Test bzw. dem exakten Test nach Fisher untersucht.
Die Testung auf Normalverteilung der vorliegenden Ergebnisse wurde mittels Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Für nicht normalverteilte, kontinuierliche Daten erfolgte die statistische Testung mittels Mann-Whitney-U Test.

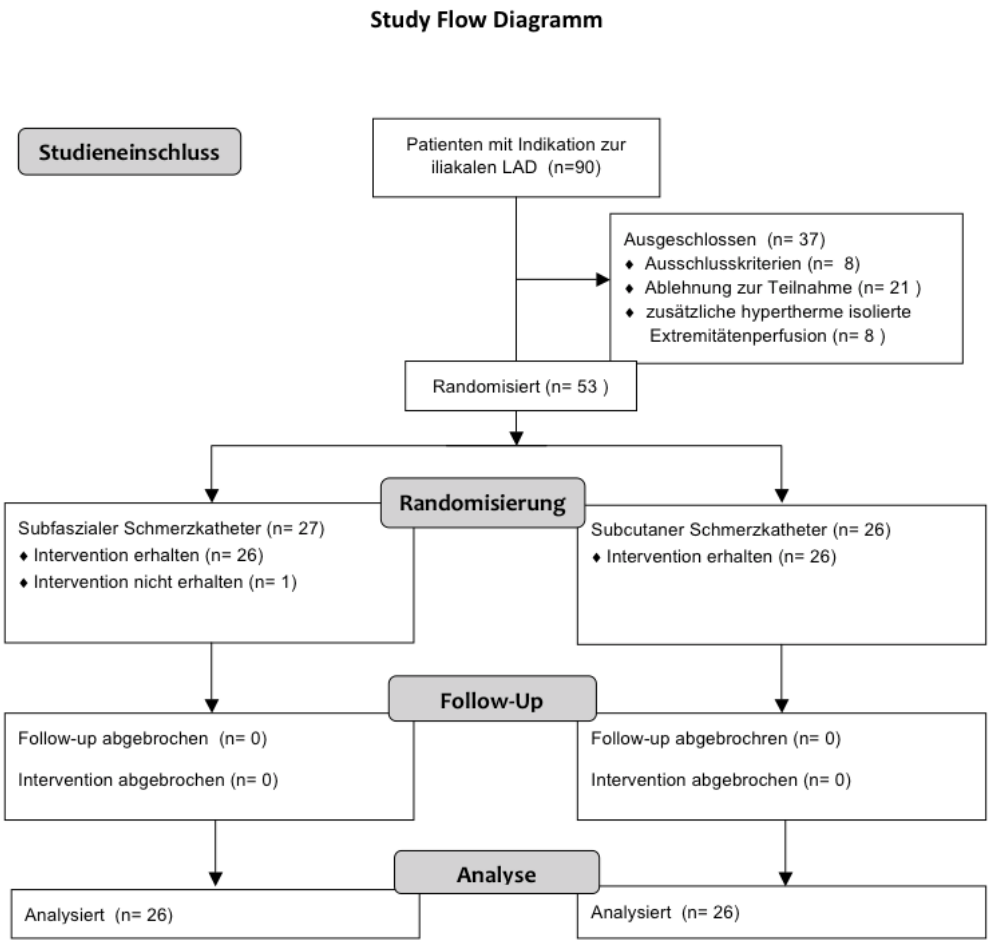
Werte im Text werden wenn nicht anders gekennzeichnet als Median mit Angabe der Spannweite angegeben. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wird als signifikant erachtet. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgt mittels Box-Whisker-Plots (Median, 25. und 75. Quartil, Whisker der Länge 1,5 x Interquartilsabstand).
Zur Untersuchung der Schmerzwahrnehmung über den Verlauf wurde eine Area under the Curve (AUC) Analyse durchgeführt. Diese wurde mittels Trapezoid-Technik errechnet.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Von Januar 2011 bis Dezember 2013 wurden 90 Patienten für eine Studienteilnahme gescreent (siehe Abbildung 12).

Abbildung 12 CONSORT Study Flow Chart (Januar 2011 bis December 2013)



Von diesen Patienten erhielten 8 Patienten zusätzlich zur Lymphadenektomie eine hypertherme isolierte Extremitätenperfusion und wurden deshalb ausgeschlossen. Von den 82 verbleibenden Patienten lehnten 21 Patienten eine Studienteilnahme ab. Weitere 8 Patienten wurden aufgrund von Ausschlusskriterien oder einer nicht 24 h vor Therapiebeginn möglichen Aufklärung nicht in die Studie eingeschlossen. Nach

Randomisierung lehnte ein Patient die weitere Teilnahme ab. Sodass eine Re-Randomisierung durchgeführt werden musste. In jeden Behandlungsarm konnten somit 26 Patienten eingeschlossen werden (siehe Abbildung 12). Die Rekrutierung wurde mit Einschluss des letzten Patienten im Dezember 2013 abgeschlossen.
Beide Gruppen glichen sich hinsichtlich der Geschlechterverteilung, dem BMI (body mass index) und der Risikofaktoren (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 Patientencharakteristika

	Subfaszialer Katheter (n=26)	Subcutaner Katheter (n=26)	p
Alter (Jahre)	49 (24-79)	59 (42-79)	0,02
Männlich	11 (44)	12 (46)	0,41
Body mass index (kg/m^2)	27,2 (19,4-41,2)	27,1 (21,5-43,8)	0,5
ASA I + II	21 (81)	17 (65)	0,45
Risikofaktoren			
Kardial	5 (19)	8 (30)	0,26
Pulmonal	4 (15)	4 (15)	0,65
Diabetes mellitus	2 (8)	2 (8)	0,5
Arterieller Hypertonus	10 (38)	15 (68)	0,13
Renal	1 (4)	3 (12)	0,31

Datenangabe als Median (Spannweite) oder Anzahl (Prozent)
Gruppenvergleich mit Chi-Quadrat Test bzw. Mann-Whitney U Test

Nach statistischer Analyse zeigte sich ein Altersunterschied. Die Gruppe der Patienten welche einen subfaszialen Schmerzkatheter erhielten war jünger als die Gruppe der mit einem subcutanen Schmerzkatheter behandelten Patienten (Δ = 10 Jahre, p = 0,02). Alle Studienteilnehmer waren im Tumorstadium III/IV nach AJCC Klassifikation (2009). In beiden Gruppen unterzogen sich 24 Patienten einer kombinierten inguinalen/iliakalen Lymphadenektomie. Bei einem Patienten in der subfaszialen sowie bei 2 Patienten in der subcutanen Gruppe erfolgte der simultane inguinale Eingriff bei Metastasenrezidiv.

Bei einem in die subfasziale Behandlungsgruppe randomisierten Patienten musste bedingt durch anatomische Schwierigkeiten von dem Standardzugang abgewichen werden. Die Lymphknotendissektion erfolgte hier über einen transperitonealen Zugang. Auf die Lage des Schmerzkatheters hatte dies keinen Einfluss. Die Auswertung wurde gemäß dem Prinzip der Intentention-to-Treat Analyse durchgeführt.

3.2. Perioperative Schmerzen

In beiden Gruppen zeigte sich ein Schmerzempfinden (VAS) mit Maximalwerten der Mediane im postoperativen Verlauf in Ruhe von 20 mm und bei Belastung von 42 mm (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7 Visuale Analogscale (VAS) im Verlauf

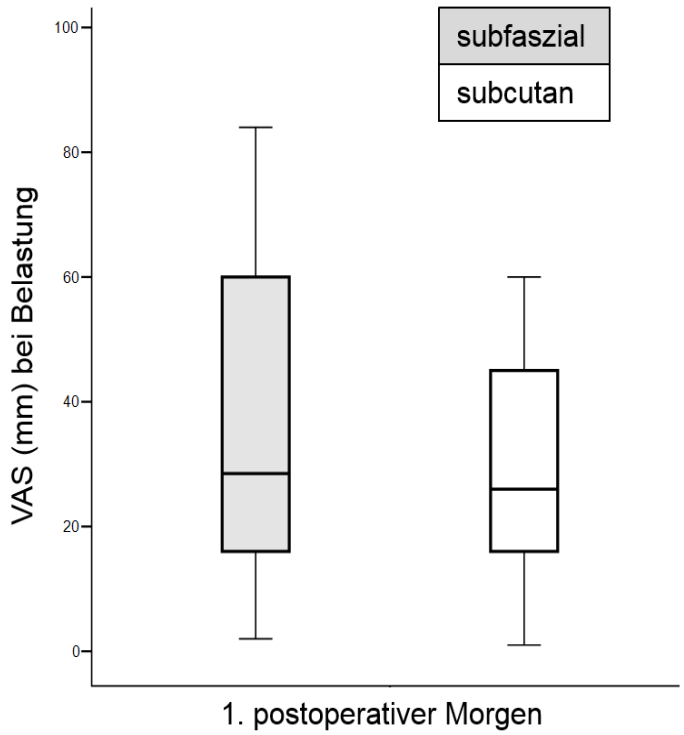
VAS in mm	Subfaszialer Katheter		Subcutaner Katheter		p
	N	Median (Spannweite)	N	Median (Spannweite)	
… in Ruhe	26		26		
Präoperativ		0 (0-13)		0 (0-16)	0,87
Tag der Operation		13 (0-52)		20 (0-63	0,33
1. postoperativer Tag		15 (0-52)		16 (0-80)	0,64
2. postoperativer Tag		9 (0-28)		5 (0-40)	0,11
3. postoperativer Tag		5 (0-37)		5 (0-30)	0,75
beim Husten	26		26		
Präoperativ		0 (0-12)		0 (0-34)	0,85
Tag der Operation		30 (0-100)		40 (0-95)	0,79
1. postoperativer Tag		41 (0-95)		42 (12-95)	0,93
2. postoperativer Tag		28 (0-90)		25 (0-95)	0,85
3. postoperativer Tag		16 (0-93)		19 (0-85)	0,63
… bei Belastung	26		26		
Tag der Operation		30 (0-95)		32 (0-56)	0,69
1. postoperativer Tag		29 (2-84)		27 (1-90)	0.62
2. postoperativer Tag		15 (0-73)		14 (0-69)	0,74
3. postoperativer Tag		9 (0-65)		8 (0-75)	0,71

Datenangabe als Median (Spannweite)
Gruppenvergleich mit Mann-Whitney U Test

Der mediane Schmerz während Ruhe und Belastung betrug stets weniger als 40 mm auf einer visuellen Analogscala (VAS, 0 - 100 mm), welches als eine angemessene Schmerztherapie angesehen wird [62].

Hinsichtlich des Hauptzielkriteriums, der Schmerzen bei Belastung am ersten postoperativen Morgen zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Abbildung 13).

Abbildung 13 Zwischen beiden Gruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Schmerzen am ersten postoperativen Morgen bei Belastung



Bei Belastung zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit einem subfaszialen Schmerzkatheter behandelten Patienten ein Schmerzscore von im Median 29 mm (Spannweite 2 – 84), wohingegen die Gruppe der mit einem subcutanen Schmerzkatheter behandelten Patienten ein medianes Schmerzniveau von 26 mm berichteten (Spannweite 1 – 90, p = 0,62). Auch in Ruhe zeigte sich kein Unterschied (15 mm / 0 - 52 mm vs. 16 / 0 – 80 mm, p = 0,64).

Abbildung 14 Schmerzverlauf In Ruhe

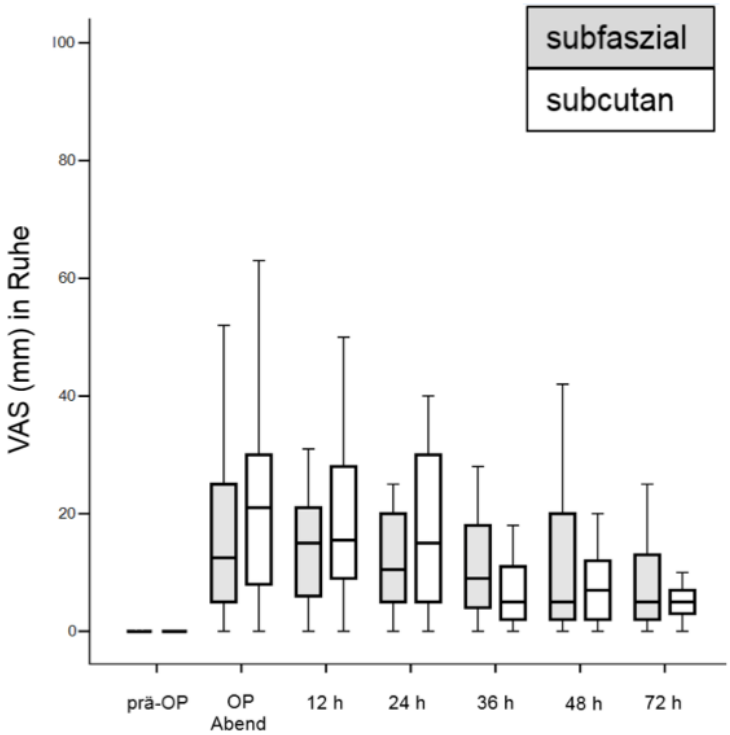
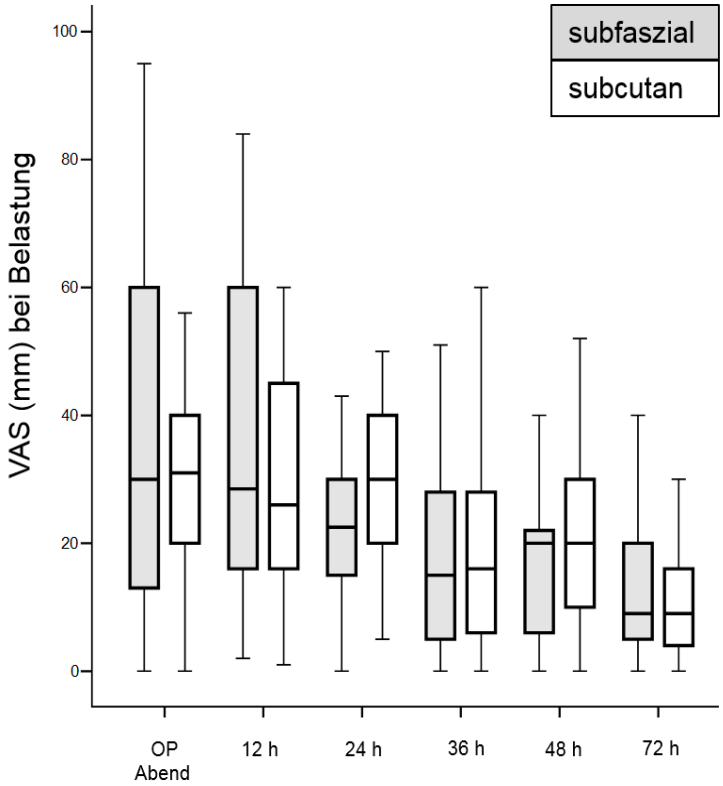


Abbildung 15 Schmerzverlauf bei Belastung



In einer Area Under the Curve (AUC) Analyse zeigte sich eine Differenz von 490 mm über 3 Tage zugunsten des subcutanen Schmerzkatheters, welche jedoch mit einem p-Wert von 0,82 keinen Unterschied darstellt (siehe Tabelle 8). Somit sind die Schmerzen über die Zeit in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Tabelle 8 Area under the curve (AUC) Analyse der Schmerzen bis zum Morgen des 3. postoperativen Tages

	Subfaszialer Katheter		Subcutaner Katheter		p
	n	Median (Spannweite)	n	Median (Spannweite)	
AUC VAS (mm) in Ruhe	26	768 (60-2322)	26	711 (60-2340)	0,96
AUC VAS (mm) bei Belastung	26	1827 (228-4866)	26	1437 (522-3240)	0,82

Datenangabe als Median (Spannweite)

Gruppenvergleich mit Mann-Whitney U Test

3.3. Analgetikabedarf

Die Menge an verwendeten Basisanalgetika sowie die Menge an zusätzlich benötigter Opiatmedikation war in beiden Gruppen vergleichbar (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 Analgetikabdarf

	Analgetika bis zum Morgen des 3. postoperativen Tages		
Analgetika	Subfaszialer Schmerzkatheter	Subcutaner Schmerzkatheter	p-Wert
Metamizol (g)	13 (9-15)	12 (0-14)	0,25
Paracetamol (g)	3 (0-12)	4,5 (0-11)	0,57
Tilidin/Naloxon (mg)	600 (0-800)	600 (0-800)	0,42
Piritramid (mg)	3,5 (0-20)	5 (0-75)	0,95
Morphin (mg)	0 (0-70)	0 (0-120)	0,81

Daten als Median (Spannweite)

Gruppenvergleich mit Mann-Whitney U Test

Von den Studienteilnehmern bewerteten 46 Patienten das Schmerzmanagement. In beiden Gruppen zeigten sich 91 % der Patienten mit dem multimodalen Schmerztherapiekonzept zufrieden.

3.4. Fatique und psychisches Befinden

Im Rahmen der postoperativen Schmerzbewertung wurden die Patienten auch nach der im Verlauf empfundenen Fatique und dem psychischen Befinden befragt. Die Abfrage erfolgte wie die Schmerzabfrage mittels visueller Analogscala, sodass sich Werte zwischen 0 und 100 mm als Antwortmöglichkeit ergeben. Wie aus Tabelle 10 zu entnehmen ist zeigen sich zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede.

Tabelle 10 Postoperative Fatique und psychisches Befinden

… in mm	Subfaszialer Katheter		Subcutaner Katheter		p
	N	Median (Spannweite)	N	Median (Spannweite)	
Fatique …	19		19		
Präoperativ		0 (0-57)		5 (0-35)	0,57
Tag der Operation		82 (0-93)		64 (10-95)	0,28
1. postoperativer Tag		41 (0-88)		20 (0-100)	0,83
2. postoperativer Tag		20 (0-72)		20 (0-90)	0,59
3. postoperativer Tag		16 (0-64)		7 (0-90)	0,93
Psyche …	19		19		
Präoperativ		0 (0-76)		7 (0-87)	0,62
Tag der Operation		31 (0-75)		32 (0-90)	0,62
1. postoperativer Tag		24 (0-85)		20 (0-91)	0,93
2. postoperativer Tag		6 (0-69)		15 (0-100)	0,74
3. postoperativer Tag		15 (0-78)		10 (0-100)	0,76

Datenangabe als Median (Spannweite)
Gruppenvergleich mit Mann-Whitney U Test

3.5. Postoperativer Verlauf und Komplikationen

Die mediane Operationszeit war in beiden Gruppen vergleichbar. Bei 25 Patienten in der subfaszialen Gruppe sowie bei 24 Patienten in der subcutanen Gruppe wurde

simultan eine inguinale Lymphadenektomie durchgeführt. Während in Gruppe 1 im Median 176 min (125 – 220 min) operiert wurde betrug die Zeit in Gruppe 2 im Median 157 min (107 – 240 min, p = 0,21). Auch die Anzahl der im Präparat nachgewiesenen Lymphknoten als Surrogatparameter für das Resektionsausmaß war für beide Gruppen vergleichbar. In der ersten Gruppe wurden im Median 9 (2 – 27) iliakale Lymphknoten entfernt und in der Gruppe 2 wurden im Median 6 (2 - 18, p = 0,14) iliakale Lymphknoten entfernt. In beiden Gruppen war im Median keiner der iliakalen Lymphknoten positiv (Gruppe 1 0 -15 vs. Gruppe 2 0 - 18, p = 0,41).

Zweimalig wurde von intraoperativen Komplikationen berichtet. Bedingt durch einen adhärenten Tumor kam es in beiden Fällen zu einer Verletzung der Vena iliaca communis, welche mittels direkter Naht verschlossen werden konnte. Der weitere postoperative Verlauf blieb hiervon unbeeinflusst. Beide Patienten waren in die Gruppe der mit einem subcutanen Schmerzkatheter behandelten Patienten randomisiert.

Die Rate an postoperativen Komplikationen war zwischen beiden Gruppen vergleichbar (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11 Komplikationen postoperativ

	Subfaszialer Katheter n = 26	Subcutaner Katheter n = 26	p
Lokale Komplikationen			
Lymphfistel inguinal	23 (88)	21 (81)	0,22
Wundrandnekrose ilikal	4 (16)	5 (20)	0,50
Wundinfektion ilikal	1 (4)	1 (4)	0,76
Allgemeine Komplikationen (Kardiovaskulär, Pulmonal, Renal)			
Anzahl Patienten	1 (4)	0	0,50

Datenangabe als Anzahl (Prozent)

Gruppenvergleich mit Chi-Quadrat Test

Inguinale Lymphfisteln traten in beiden Gruppen statistisch gleich häufig auf (23 vs. 21, p = 0,33). Patienten wurden bei sonst unauffälligem Verlauf bei guter Wundheilung mit belassener Redondrainage in die Häuslichkeit entlassen. Zuvor wurden sie zum Wechseln der mit einem Unterdruck befüllten Wundsekretflaschen angelernt. In unserer Hochschulambulanz erfolgten regelmäßige Wiedervorstellungen. Anhand der bilanzierten Fördermengen konnte hier über eine Entfernung der Redondrainage befundadaptiert entschieden werden.

Auch die Rate an iliakalen Wundheilungsstörungen war vergleichbar (siehe Tabelle 11). Insgesamt wurden 5 oberflächliche Wundheilungsstörungen in der subcutanen Behandlungsgruppe und 4 in der subfaszialen Gruppe (p = 0,5) beobachtet.

In beiden Gruppen wurde eine Wundinfektion der iliakalen Wunde beobachtet (p = 0,8). In einem dieser Fälle musste eine Wundrevision mit temporärer kontinuierlicher Vakuumtherapie erfolgen bevor ein sekundärer Wundverschluss erfolgen konnte. Ein subcutanes inguinales Hämatom wurde nach akzidenteller Entfernung der einliegenden Redondrainage mittels Neuanlage einer Drainage therapiert. Ein frühes Lymphödem wurde bei insgesamt 2 Patienten beobachtet.

Über vorübergehende Hypästhesien berichteten 4 Patienten in der subfaszialen Gruppe und 2 Patienten in der subcutanen Gruppe.

Im Median wurden Patienten in der subfaszialen Behandlungsgruppe nach 5 Tagen stationärer Behandlung in die ambulante Weiterbehandlung entlassen (3 bis 66 Tage). In der subcutanen Gruppe betrug die mediane Verweildauer 6 Tage (3 bis 25 Tage). Es zeigte sich kein Unterschied (p = 0,11).

Katheterassoziierte Komplikationen traten nicht auf. Auch zeigte sich bei keinem der behandelten Patienten Zeichen einer systemischen Wirkung oder einer Überdosierung von Ropivacain.

4. Diskussion

Die vorgelegten Daten sind die Ergebnisse der ersten randomisiert kontrollierten Studie zur Untersuchung der Frage nach dem Einfluss der Positionierung eines regionalen Schmerzkatheters nach paramedianer Längslaparotomie zur iliakalen Lymphadenektomie auf das postoperative Schmerzempfinden. Patienten und das diese direkt betreuende Personal wurden hierzu verblindet. Die erbrachten Resultate zeigen für das Hauptzielkriterium keinen Unterschied im Schmerzempfinden bei Belastung und in Ruhe. Ein subcutaner Schmerzkatheter scheint dem subfaszialen Schmerzkatheter nicht unterlegen zu sein. Auch bei den sekundären Zielkriterien der Studie, den Schmerzen in Ruhe und bei Belastung bis zum Morgen des 3. postoperativen Tages, dem zusätzlichen Analgetikabedarf sowie der postoperativen Fatigue und der globalen Zufriedenheit mit der Schmerztherapie zeigten sich keine Unterschiede.

4.1. Studiendesign

In der vorgelegten Arbeit wird erstmals die Effektivität von lokalen Schmerzkathetern unterschiedlicher Lokalisation nach transrektal extraperitonealer Lymphadenektomie in einem randomisiert kontrollierten und Untersucher-geblindeten Studiendesign untersucht. Die Studie zeigte keinen Vorteil der subcutanen Platzierung gegenüber einer subfaszialen Katheterplatzierung.
Anhand der erhobenen Ergebnisse schlussfolgern wir, dass keine der beiden Katheterpositionen der anderen überlegen ist.

4.2. Postoperative Schmerztherapie

In der vorliegenden Studie zeigte sich in Ruhe ein medianes Schmerzniveau von 15 mm in der subfaszialen Gruppe und 16 mm in der subcutanen Schmerzkathetergruppe (siehe Abbildung 13). Bei Belastung berichteten die mit einem subcutanen Schmerzkatheter behandelten Patienten über ein VAS Score von im Median 26 mm und die mit einem subfaszialen Schmerzkatheter behandelten Patienten einen medianen VAS Score von 29 mm (siehe Abbildung 15). Nach Auswertung der angegebenen Schmerzintensitäten nach iliakaler Lymphadenektomie in Ruhe und nach Mobilisierung

zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der hier vorliegenden Studie konnte wie in der vorangegangenen Arbeit [9] die Wirksamkeit der lokalen Schmerzkathetertherapie nach iliakaler Lymphadenektomie bestätigt werden.

Bei der Betrachtung der dokumentierten Schmerzscores bei Belastung zeigen sich im Median mit um die 30 mm angegebene Werte, welche im postoperativen Verlauf als zufriedenstellend betrachtet werden [63]. Jedoch zeigen die Box-Whisker-Plots für den Schmerzverlauf bei Belastung, dass jeweils etwa 25 % der Patienten ein Schmerzniveau größer als 60 mm angeben (siehe Abbildung 15).

Bei einem Viertel der in unserer Studie untersuchten Patienten kann also auch unter Verwendung eines lokalen Schmerzkatheters keine zufriedenstellende analgetische Therapie erreicht werden. In einer vergleichenden Untersuchung zur Schmerzbeurteilung von Patienten und Behandlern bewerteten 24 % der befragten Patienten die Schmerzen > 4. Wurden die Schmerzen mit der Verbalen Schmerzskala (VRS) verglichen, so beurteilten 65 % der Patienten mit Schmerzen von 4-6 auf der NRS ihre Schmerzen als erträglich. Eine angebotene Schmerzmedikation wurde nicht gewünscht [64]. Es kann daraus geschlussfolgert werden, dass sich das Vorgehen des Schmerzdienstes nicht nur an den erhobenen Schmerzscores orientieren sollte. Ein hoher Schmerzscore bedeutet nicht zwangsläufig, dass die Patienten mit der Schmerztherapie unzufrieden sind. Im Vordergrund sollte der Therapiewunsch der Patienten stehen, nicht die angegebenen Schmerzscores. Dies spart Resourcen und verhindert unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen.

Als drei wesentliche Risikofaktoren für die vermehrte postoperative Schmerzwahrnehmung werden präoperativ bestehender chronischer Schmerz, junges Alter und weibliches Geschlecht identifiziert [65].

Ein bekannter Analgetikaabusus oder ein chronisches Schmerzsyndrom wurde in der vorliegenden Studie als Ausschlusskriterium definiert. Es wurden bei Studieneinschluss die Schmerzwahrnehmung im späteren Operationsgebiet abgefragt ohne Unterschiede in den Gruppen festzustellen (siehe Tabelle 7).

Nach statistischer Auswertung zeigte sich zwischen den beiden Gruppen ein Altersunterschied (Δ = 10 Jahre, $p = 0{,}02$). In der bereits zitierten Arbeit zum postoperativen Schmerzempfinden zeigten die Autoren, dass die berichtete Schmerzintensität um 0,28 (NRS, 1-10) pro Lebensdekade abnimmt [65]. Der Unterschied zwischen der jüngsten Gruppe (18 bis 20 Jahre) und der ältesten Gruppe (> 80 Jahre)

betrug in dieser Arbeit 1,5 Punkte (NRS 1-10). Für unsere Studie würde dies ein Unterschied von 2,8 mm auf der verwendeten Visuellen Analogue Scala bedeuten bei einer Altersdifferenz von 10 Jahren. Es ist also davon auszugehen, dass der Altersunterschied keinen Einfluss auf das Studienergebnis hat.

In der Literatur wird zur Erfassung der Schmerzintensität bei Tumorpatienten die Verwendung von unidimensionalen Skalen welche auf der Bewertung des Patienten beruhen empfohlen [66]. Infrage kommen hier die Visuelle Analogskala (VAS, 1-100 mm), die Numerische Rating Scale (NRS, 0-10) oder die Verbale Rating Scale (VRS). In einem Review welche diese Möglichkeiten verglich zeigte sich eine gute Übereinstimmung der VAS und der NRS [67]. Wobei in einigen Fällen die VAS Scores systematisch höher angegeben wurden. Sodass letztendlich die Verwendung der NRS (0-10) empfohlen wird [66].

In einer großen Kohortenstudie (n = 22.963) zum postoperativen Schmerzempfinden nach 30 Standardeingriffen und den Risikofaktoren zur Entstehung schwerer postoperativer Schmerzen berichteten 24,5 % der Befragten über Schmerzen von 7 auf der Numerischen Rating Scale (NRS, 1 bis 10) [65]. Auch in unserer Studie berichteten 25 % der Patienten über Schmerzen dieser Intensität. Sodass weiterhin an einer Verbesserung der analgetischen Therapie gearbeitet werden muss.

Zur besseren Vergleichbarkeit sollte die Dauer und die Art der Belastung definiert und dokumentiert werden. Des Weiteren sollte bei Angabe eines hohen Schmerzscores die Inanspruchnahme der Bedarfsmedikation abgefragt, aber auch eine mögliche Ablehnung dokumentiert werden.

4.3. Vergleichsstudien

Betrachtet man die vorliegende Literatur zur Therapie mit lokalen Schmerzkathetern, so zeigt sich eine große Zahl klinischer Studien welche für definierte chirurgische Zugänge die Effektivität der angewandten Methode untersuchen. Neben dem chirurgischen Zugangsweg gibt es Unterschiede in Bezug auf den Modus der Anwendung (kontinuierlich vs. intermittierend), die genaue Lage des Schmerzkatheters sowie des verwendeten Wirkstoffes. Des Weiteren ist darauf zu achten mit welcher Methode die lokale Schmerzkathetertherapie verglichen wurde. Hier kommen neben der Placebotherapie unterschiedliche Katheterplatzierungen sowie alternative

Schmerztherapieverfahren (Periduralanästhesie, patientenkontrollierte Anästhesie, TAP- Block) in Betracht. Alles in allem ergibt sich ein sehr heterogenes Bild.

Für die konventionelle Leistenhernienreparation wurde in zahlreichen Veröffentlichungen ein Vorteil bezüglich der postoperativen Schmerzen durch die kontinuierliche Applikation eines Lokalanästhetikums über einen subfaszial eingebrachten Schmerzkatheter gezeigt [68-70]. In einer Arbeit zeigte sich bei gleicher Schmerzangabe im Vergleich zur Placebotherapie ein opioidsparender Effekt [71]. Die Ergebnisse sind aufgrund der Netzimplantation in den Leistenkanal mit entsprechender vorangehender Präparation nachvollziehbar.

Für den Rippenbogenrandschnitt zur konventionellen Cholezystektomie haben zwei placebokontrollierte Studien einen Vorteil bezüglich der postoperativen Schmerzen sowie des Opiatverbrauches durch die kontinuierliche Lokalanästhetikaapplikation über einen subfaszialen Schmerzkatheter aufgezeigt [72,73].

In einer placebokontrollierten randomisierten Studie wurde die Effektivität der kontinuierlichen Lokalanästhetikaapplikation nach Wechselschnitt zur Notfall-Appendektomie gezeigt [58]. Der kontinuierlich mit Naropin bestückte lokale Schmerzkatheter wurde subfaszial positioniert.

Zahlreiche Arbeiten haben sich mit der Schmerzkathetertherapie nach kolorektalen Resektionen befasst. Nach linksseitigem Unterbauchschnitt wurde gezeigt, dass die kontinuierliche Applikation von Bupivacain über einen subcutan platzierten Schmerzkatheter im Vergleich zur patientenkontrollierten Analgesie vergleichbare Ergebnisse zeigt und somit eine sinnvolle Alternative darstellt [59]. Nach medianer Laparotomie konnte für den subcutanen Schmerzkatheter in einem placebokontrollierten Studiendesign kein Unterschied in der Schmerzwahrnehmung gezeigt werden [74]. Eine weitere größere Arbeit (n = 310) welche die subcutane Applikation von Ropivacain in einem placebokontrollierten Studiendesign nach Medianlaparotomie untersuchte, zeigte eine geringe, jedoch statistisch signifikante Schmerzreduktion bei Belastung am ersten postoperativen Morgen [75]. Im Vergleich mit der Epiduralanästhesie als Goldstandard nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen zeigte eine randomisierte kontrollierte Multicenterstudie vergleichbare Ergebnisse durch die kontinuierliche subfasziale Applikation von Ropivacain [76]. Vorteile für die lokale Schmerzkathetertherapie wurden sowohl für die funktionelle Magendarmpassage als auch für das Auftreten eines PONV-Syndroms berichtet. Zur

Beantwortung der Frage nach der optimalen Schmerzkatheterplatzierung nach medianer Längslaparotomie wurde in einem randomisierten Studiendesign gezeigt, dass ein subfaszialer Schmerzkatheter einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu einer subcutanen Schmerzkatheterlage erbringt [77].

Zur Schmerztherapie nach medianer Längslaparotomie bei Aortenaneurysma wurde in einer retrospektiven vergleichenden Kohortenstudie die Effektivität der kontinuierlichen subcutanen Ropivacainapplikation gezeigt [78]. Auch der Opiatverbrauch war im Behandlungsarm reduziert.

In der Gynäkologie wurde die Schmerzkathetertherapie eingehend untersucht. Nach Sectio cesarea konnte durch die patientenkontrollierte Lokalanästhetikaapplikation über einen subfaszial eingebrachten Schmerzkatheter unter Belastung eine signifikante Schmerzreduktion in einem randomisiert-kontrollierten Studiendesign gezeigt werden [74]. Nach Hysterektomie und Salpingektomie konnte neben einem opioidsparenden Effekt keine Reduktion der postoperativen Schmerzen aufgezeigt werden [79]. In einer den Modus der Lokalanästhetikaapplikation vergleichenden Arbeit zeigt sich bei der patientenkontrollierten Applikation ein opioidsparender Effekt im Vergleich zur kontinuierlichen Lokalanästhetikaapplikation [80]. Nach Hysterektomie wurden die Schmerzkatheter intraperitoneal platziert und mittels Bupivacain bestückt.

In der Urologie wurde die Wirkweise der Schmerzkatheter zum einen nach onkologischen Resektionen untersucht. Zum anderen wurde die Möglichkeit nach Nierenlebendspende evaluiert. Nach Prostatektomie über einen retropubischen Zugang konnte in einem randomisiert-placebokontrollierten Studiendesign kein Vorteil einer subfaszialen Schmerzkathetertherapie gezeigt werden [81]. In einer Untersuchung zur Schmerztherapie nach offener Lebendnierenspende über einen Flankenschnitt wurde die Platzierung von sowohl eines subfaszialen als auch eines subcutanen Schmerzkatheters und die kontinuierliche Applikation von Ropivacain in einem placebokontrollierten Studiendesign untersucht [82]. Die Untersuchung zeigt ein reduziertes Schmerzempfinden, eine schnellere Genesung und sogar eine Kosteneffizienz. Eine kleinere retrospektiv vergleichende Arbeit bestätigte die zuvor genannten Ergebnisse nach retroperitoneoskopischer Lebendnierenspende und Pfannenstielbergeschnitt [83].

Eine randomisierte und placebokontrollierte Untersuchung aus der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie konnte nach TRAM-Flap Mammarekonstruktion (Transversus

Abdominis Musculocutaneus Lappenplastik) eine signifikante Schmerzreduktion durch zwei subcutane Schmerzkatheter erreichen welche mittels Ropivacain kontinuierlich gespült wurden [84]. In der Studie wurden sowohl Untersuchungen zur Gewebeoxygenierung als auch Plasmaspiegelbestimmungen von Ropivacain durchgeführt. Die Gewebeoxygenierung war in beiden Gruppen gleich. Die gemessenen Plasmaspiegel von Ropivacain im Serum der Patienten waren stets im nichttoxischen Bereich.

Zusammenfassend zeigt sich ein sehr heterogenes Bild vieler kleiner, sich teilweise wiedersprechender randomisierter Studien. Zur Beantwortung der Frage nach der generellen Wirksamkeit der kontinuierlichen Schmerztherapie über einen lokalen Schmerzkatheter veröffentlichten Liu et al. [6] bereits 2006 ein systematisches Review. Von 594 gescreenten Studien wurden schließlich 44 randomisierte klinische Studien zur Metaanalyse eingeschlossen (n = 2.141). Es wurden zahlreiche Vorteile der lokalen Schmerzkathetertherapie aufgezeigt. So wurde der kombinierte Gruppennutzen für die Schmerzen in Ruhe mit einer um im Mittel 10 mm reduzierten Schmerzwahrnehmung errechnet (VAS; 95 % CI; -13, -7 mm). Wobei der gemittelte Unterschied der Schmerzen bei Belastung mit 22 mm (95 % CI, -32, -13) reduzierter Schmerzwahrnehmung auf der VAS noch deutlicher ausfällt. Nach Subgruppenanalyse schlussfolgern die Autoren schließlich, dass die kontinuierliche Schmerzkathetertherapie eine reproduzierbare analgetische Effektivität besitzt welche trotz der zugrundeliegenden Heterogenität in Bezug auf die chirurgischen Zugänge, die Lokalisation der Schmerzkatheter, die verwendeten Lokalanästhetika und die Modi der Anwendung besteht. Einschränkend bemerkten die Autoren anhand der eingeschlossenen Arbeiten keine Aussage zu der idealen Katheterpositionierung machen zu können. Gefordert wurden weitere randomisierte klinische Studien mit gezielter Fragestellung und genauen Angaben zur Katheterpositionierung.

In einer 2011 durch Gupta et al. veröffentlichen Metaanalyse [7] wurden von 753 gescreenten Studien schließlich 32 zur Metaanalyse eingeschlossen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass anhand der vorliegenden Daten keine generelle Wirksamkeit der kontinuierlichen Schmerzkathetertherapie zur Reduktion der postoperativen Schmerzen in Ruhe oder bei Belastung abgeleitet werden kann. Ausgenommen wird die Subgruppe gynäkologischer Patientinnen. Nach durchgeführter Subgruppenanalyse kommen die Autoren zu der Einschätzung, dass durch eine

kontinuierliche Applikation eines Lokalanästhetikums über einen subfaszial platzierten Schmerzkatheter der beste analgetische Effekt erzielt werden kann. Wobei eine signifikante Heterogenität zwischen den Studien eingeräumt wird. Wiederholt wird für zukünftige Studien eine gezielte Fragestellung mit Angabe der Schmerzkatheterlokalisation empfohlen.

Die vorliegende Arbeit untersuchte für den Zugang der paramedianen Längslaparotomie zur iliakalen Lymphadenektomie zwei Katheterpositionen auf Ihre analgetische Potenz hin. Verglichen wurden die subfasziale und die subcutane Schmerzkatheterposition. Ohne Unterschiede bei den Komplikationen oder dem Schmerzmittelverbrauch zu verursachen zeigte sich in beiden untersuchten Gruppen eine gute Schmerztherapie. Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung zwischen den Gruppen ließen sich nicht aufzeigen. Die subcutane Schmerzkatheterposition erscheint als mögliche Alternative zur subfaszialen Katheterpositionierung. Insbesondere in Fällen mit anatomischen Besonderheiten oder bei voroperierten Patienten kann die technisch einfache subcutane Anlage eine gute Alternative darstellen. Wir sehen weiterhin die Möglichkeit die subcutane Schmerzkatheterposition nach paramedianen (Mini-) Laparotomien (z.B. den Sigmabergeschnitt im linken Unterbauch, Rippenbogenrandschnitt nach konventioneller Cholezystektomie) für eine gute postoperative Schmerztherapie zu nutzen.

4.4. Komplikationen

Die Rate an chirurgischen und allgemeinen Komplikationen war in beiden Gruppen vergleichbar. Insbesondere durch die Schmerzkatheterplatzierung im Wundgebiet ließen sich keine gesteigerten Raten an Wundheilungsstörungen nachweisen. Es ist bekannt, dass es sich insbesondere bei der inguinalen Lymphadenektomie um einen Eingriff mit hoher Komplikationsrate handelt [45,85]. Entsprechend hoch sind die Raten an Wundheilungsstörungen und Lymphfisteln im inguinalen Operationsgebiet in dieser Studie.

In unserer Studie zeigte sich bei einem Patienten aus der subfaszialen Kathetergruppe eine interventionsbedürftige Wundheilungsstörung der iliakalen Wunde. Eine iliakale Wundheilungsstörung der subcutanen Gruppe konnte konservativ mittels Kühlung und

antibiotischer Therapie behandelt werden. Ein Gruppenunterschied ließ sich statistisch nicht feststellen.

Auffallend zeigte sich die hohe Rate an Lymphfisteln bei unserer Studienpopulation. Diese trat bei Patienten nach kombinierter iliakaler/inguinaler Lymphadenektomie auf, welche in beiden Gruppen bei 24 Patienten durchgeführt wurde. Die Lymphfistel entleerte sich aufgrund der postoperativen Verbindung beider Abstromgebiete und der mechanischen Gegebenheiten über die inguinal eingelegte Drainage. Es existiert keine allgemein gültige Definition für das Vorhandensein einer Lymphfistel in der nationalen und internationalen Literatur. Wir definierten eine Lymphfistel als eine über 5 Tage persistierende Förderung von täglich mehr als 50 ml Sekret. Damit war unsere Definition deutlich enger gefasst als in vergleichbaren Arbeiten. In der Literatur zeigt sich eine erhebliche Varianz der Lymphfistelraten sowie der zugrundeliegenden Definitionen [42,45,85-88]. Mit einer Lymphfistelrate von ca. 80 % in beiden Gruppen zeigt sich daher in unserer Population ein überdurchschnittlich hoher Wert dieser typischen eingriffsspezifischen Komplikation. Bereits in der Pilotstudie zeigten sich Lymphfistelraten von 80 % in beiden untersuchten Gruppen [9]. Somit ist ein Vergleich hier nur eingeschränkt aussagefähig.

Bei 4 Patienten mit subfaszialem Schmerzkatheter sowie bei 2 Patienten mit subcutanem Schmerzkatheter traten vorübergehende Hypästhesien meist der Oberschenkelregion auf. Diese waren allesamt regredient. Die Ätiologie der vorübergehenden Hypästhesie ist nicht zwangsläufig auf den Schmerzkatheter zurückzuführen, da schon das chirurgische Trauma als Ursache der Sensibilitätsstörung in Frage kommt. In einer retrospektiven Untersuchung wurde nach ilio-inguinaler Lymphadenektomie ein postoperatives sensibles Defizit von 8,1 % beobachtet [85].

Durch den Schmerzkatheter verursachte Komplikationen zeigten sich insgesamt selten. Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen durch die lokale Ropivacaingabe wurden nicht beobachtet.

Anhand der vorliegenden Untersuchung konnte also gezeigt werden, dass es sich bei der kontinuierlichen lokalen Applikation von einem Lokalanästhetikums nach iliakaler Lymphadenektomie um ein sicheres Verfahren handelt, welches nicht die eingriffsspezifischen Komplikationen erhöht.

4.5. Limitationen und Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war es durch die Untersuchung zweier Schmerzkatheterpositionen zur kontinuierlicher Applikation von Lokalanästhetika nach iliakaler Lymphadenektomie die postoperative Schmerztherapie für die Patienten zu verbessern.

Es gibt Veröffentlichungen in denen von Schwierigkeiten von älteren Patienten im Umgang mit VAS- Fragebögen berichtet wird [89,90]. Empfohlen wird die Verwendung von Numerischen Scalen (NRS) oder alternativen Erhebungsinstrumenten. Allerdings ist davon auszugehen, dass der hier aufgetretene Altersunterschied keinen relevanten Einfluss auf das Studienergebnis hat. Denn bei einem Durchschnittsalter von 59 Jahren ist der Anteil alter Patienten gering. Des Weiteren wurde die Evaluation der Schmerzen bei den täglichen Visiten durch eine Fachschwester begleitet um möglichst standardisierte Situationen zu gewährleisten oder Unterstützung beim Ausfüllen der Tagebücher zu gewähren.

In der vorliegenden Studie wurde die kontinuierliche Applikation eines lokalen Anästhetikums bis zum Morgen des 3. postoperativen Tages untersucht. Eine intermittierende oder patientenkontrollierte Applikation wurde nicht untersucht.

Eine Alternative zur Infiltrationsanästhesie ist die gezielte kontinuierliche Leitungsanästhesie. Geeignet ist diese besonders für Eingriffe an den Extremitäten. Für den iliakalen Zugang erscheint diese Methode jedoch weniger geeignet. Da die entsprechenden Nerven variable Verläufe nehmen und somit nicht reproduzierbar zugänglich sind. Einen weiteren Nachteil stellen die Komplikationsmöglichkeiten dieser Methode dar. Hier ist vor allem die Verletzung von Nerven mit folgender Funktionseinschränkung bis hin zum Funktionsverlust zu nennen.

Auch sollte diese Methode mit der Methode des Transversus Abdominis Plane Blocks (TAP-Block) [91] verglichen werden. Eine neuere Technik, bei der ultraschallgesteuert eine perkutane Injektion eines Lokalanästhetikums im ileo-lumbalen Dreieck unter die Faszien der Obliquusmuskulatur erfolgt. In einem kürzlich veröffentlichten Review wurde eine signifikante Reduktion des Morphinverbrauches sowie der Phasen postoperativer Übelkeit nach abdominalen Eingriffen beschrieben [55].

In unserer Studie verzichteten wir auf Spiegelkontrollen des verabreichten Lokalanästhetikums. Somit kann keine Aussage über die Serumspiegel in den untersuchten Gruppen getroffen werden. Auch über das unterschiedliche

Resorptionsverhalten kann anhand unserer Daten keine Aussage getroffen werden. Die von uns gewählte Laufrate von 20 mg/h entspricht jedoch den aktuellen Dosierungsempfehlungen für die kontinuierliche lokale Applikation [92].

Im Rahmen des Studiendesigns konnten spät auftretende Komplikationen nicht erfasst werden. Zu prüfen wäre hier die Entwicklung chronischer Schmerzen im postoperativen Verlauf sowie die Entstehung von Hernien aufgrund einer möglicherweise beeinflussten Wundstabilität. Eine Befragung nach mehreren Jahren scheint also sinnvoll.

Eine neuere vielversprechende Entwicklung ist die minimalinvasive iliakale Lymphadenektomie [93,94]. Möglicherweise kann durch die kleineren Zugangswege sowie das deutlich geringere Weichteiltrauma eine Verbesserung der perioperativen Schmerztherapie sowie eine Reduktion der perioperativen Komplikationen erreicht werden. Dies wird sich in Folgestudien zeigen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung ist die erste kontrollierte und randomisierte Studie welche zwei unterschiedliche Schmerzkatheterpositionen nach paramedianer longitudinaler Längslaparotomie untersucht. Die Studie wurde als prospektive, randomisierte kontrollierte und untersuchergeblindete Studie konzipiert.

Patienten mit nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen bei denen durch das Hauttumorcentrum der Charité (HTCC) die Indikation zur iliakalen Lymphadenektomie gestellt wurde wurden zur Studienteilnahme gescreent. Nach Fallzahlberechnung anhand historischer Daten der eigenen Klinik wurden von 90 gescreenten Patientinnen und Patienten 52 in die Studie eingeschlossen. Es erfolgte eine Randomisierung in eine von zwei Behandlungsgruppen. In der ersten Gruppe wurde nach durchgeführter offener extraperitonealer iliakaler Lymphadenektomie ein subfaszialer Schmerzkatheter appliziert wohingegen in der zweiten Gruppe dieser Katheter subcutan platziert wurde. Die erhobenen Daten zeigen in beiden Gruppen vergleichbare Schmerzangaben in Ruhe und bei Belastung. Insbesondere zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der mittels VAS (mm) dokumentierten Schmerzangaben. Im Median wurde in Ruhe über Schmerzen am ersten postoperativen Morgen von 15 mm in Gruppe 1 und 16 mm in Gruppe 2 berichtet ($p = 0.64$). nach Mobilisierung betrug der Schmerz in Gruppe 1 29 mm wohingegen der Schmerz in Gruppe 2 26 mm betrug ($p = 0.92$).

Auch bei den sekundären Zielkriterien der Studie, den Schmerzen in Ruhe und bei Belastung bis zum Morgen des 3. postoperativen Tages, dem zusätzlichen Analgetikabedarf sowie der postoperativen Fatigue und der globalen Zufriedenheit mit der Schmerztherapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die eingriffsspezifischen postoperativen Komplikationen wie die inguinale Lymphfistel, oberflächliche Wundheilungsstörungen oder Wundinfektionen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf. Allergische Reaktionen auf das verwendete Lokalanästhetikum (Ropivacain) traten nicht auf.

Anhand der vorliegenden Untersuchung lässt sich schlussfolgern, dass nach paramedianer Längslaparotomie keine der untersuchten Katheterposition bezüglich der postoperativen Schmerzen der anderen überlegen ist.

Literaturverzeichnis

1. Zenz M, Rissing-van Saan R. [Limits of pain treatment: medical and judicial aspects]. Schmerz 2011;25:377-80, 82-92.

2. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. Curr Med Res Opin 2014;30:149-60.

3. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. Anesthesiology 2013;118:934-44.

4. Laubenthal H, Becker M, Neugebauer E. [Guideline: "Treatment of acute perioperative and posttraumatic pain". Updating from the S2- to the S3-level: a preliminary report]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2006;41:470-2.

5. Schug SA, Chandrasena C. Pain management of the cancer patient. Expert Opin Pharmacother 2015;16:5-15.

6. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, Wu CL. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. J Am Coll Surg. United States 2006:914-32.

7. Gupta A, Favaios S, Perniola A, Magnuson A, Berggren L. A meta-analysis of the efficacy of wound catheters for post-operative pain management. Acta Anaesthesiol Scand 2011;55:785-96.

8. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, et al. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". J Dtsch Dermatol Ges 2013;11 Suppl 6:1-116, 1-26.

9. Neuss H, Schomaker M, Raue W, Koplin G, Haase O. Continuous local analgesic therapy reduces pain after radical inguinal/iliacal lymph node dissection. Langenbecks Arch Surg 2011;396:323-9.

10. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. Clin Dermatol. United States 2009:3-9.

11. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. N Engl J Med. United States 2004:998-1012.

12. Krebs in Deutschland - Malignes Melanom der Haut. 2013. (Accessed 26.09.2014, 2014, at http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/kid_2013_c43_melanom.pdf.)at jsessionid=5B0D5848BCFCB88D54132FB30EC10458.2_cid298?__blob=publicationFile.)

13. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. Eur J Cancer. England: 2012. Published by Elsevier Ltd.; 2012:2375-90.

14. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. Cell 2012;150:251-63.

15. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. Lancet. England: 2014 Elsevier Ltd; 2014:816-27.

16. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. United States 2009:6199-206.

17. Coit DG, Thompson JA, Andtbacka R, et al. Melanoma, version 4.2014. J Natl Compr Canc Netw. United States 2014:621-9.

18. Essner R, Scheri R, Kavanagh M, Torisu-Itakura H, Wanek LA, Morton DL. Surgical management of the groin lymph nodes in melanoma in the era of sentinel lymph node dissection. Arch Surg. United States 2006:877-82; discussion 82-4.

19. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. Ann Surg 1991;214:491-9; discussion 9-501.

20. Dong XD, Tyler D, Johnson JL, DeMatos P, Seigler HF. Analysis of prognosis and disease progression after local recurrence of melanoma. Cancer. United States: 2000 American Cancer Society.; 2000:1063-71.

21. Takkenberg RB, Vrouenraets BC, van Geel AN, et al. Palliative isolated limb perfusion for advanced limb disease in stage IV melanoma patients. J Surg Oncol 2005;91:107-11.

22. Grunhagen DJ, Brunstein F, Graveland WJ, van Geel AN, de Wilt JH, Eggermont AM. One hundred consecutive isolated limb perfusions with TNF-alpha and melphalan in melanoma patients with multiple in-transit metastases. Ann Surg 2004;240:939-47; discussion 47-8.

23. Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ, et al. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. Cancer 2011;117:4740-06.

24. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol. United States 2008:527-34.

25. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. England: 2015 Elsevier Ltd; 2015:444-51.

26. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011;364:2507-16.

27. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2012;367:107-14.

28. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711-23.

29. Jakub JW, Reintgen DS, Shivers S, Pendas S. Regional node dissection for melanoma: techniques and indication. Surg Oncol Clin N Am 2007;16:247-61.

30. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992;127:392-9.

31. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. Melanoma Res. England 2008:61-7.

32. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. N Engl J Med 1977;297:627-30.

33. White RR, Stanley WE, Johnson JL, Tyler DS, Seigler HF. Long-term survival in 2,505 patients with melanoma with regional lymph node metastasis. Ann Surg 2002;235:879-87.

34. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2014;370:599-609.

35. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. J Clin Oncol 1999;17:976-83.

36. Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. Clin Exp Metastasis 2012;29:699-706.

37. Pasquali S, Mocellin S, Campana LG, et al. Early (sentinel lymph node biopsy-guided) versus delayed lymphadenectomy in melanoma patients with lymph node metastases : personal experience and literature meta-analysis. Cancer 2010;116:1201-9.

38. Spillane AJ, Haydu L, McMillan W, Stretch JR, Thompson JF. Quality assurance parameters and predictors of outcome for ilioinguinal and inguinal dissection in a contemporary melanoma patient population. Ann Surg Oncol 2011;18:2521-8.

39. Pasquali S, Spillane AJ, de Wilt JH, et al. Surgeons' opinions on lymphadenectomy in melanoma patients with positive sentinel nodes: a worldwide web-based survey. Ann Surg Oncol 2012;19:4322-9.

40. Strobbe LJ, Jonk A, Hart AA, Nieweg OE, Kroon BB. Positive iliac and obturator nodes in melanoma: survival and prognostic factors. Ann Surg Oncol 1999;6:255-62.

41. Coit DG, Rogatko A, Brennan MF. Prognostic factors in patients with melanoma metastatic to axillary or inguinal lymph nodes. A multivariate analysis. Ann Surg 1991;214:627-36.

42. Karakousis CP, Emrich LJ, Rao U. Groin dissection in malignant melanoma. Am J Surg. United States 1986:491-5.

43. Finck SJ, Giuliano AE, Mann BD, Morton DL. Results of ilioinguinal dissection for stage II melanoma. Ann Surg 1982;196:180-6.

44. Proposed Trial - ANZMTG 01.12 Inguinal or Ilio-inguinal Lymphadenectomy for patients with metastatic melanoma to groin lymph nodes and no evidence of pelvic disease on PET/CT Scan - A randomised phase III trial (EAGLE FM). 2013. (Accessed 26.09.2014, 2014, at http://anzmtg.org/doc/Trials/Proposed/EAGLE/EAGLE FM synopsis v2.1 17 July 2014.pdf.)

45. Mall JW, Reetz C, Koplin G, Schafer-Hesterberg G, Voit C, Neuss H. [Surgical technique and postoperative morbidity following radical inguinal/iliacal lymph node

dissection--a prospective study in 67 patients with malignant melanoma metastatic to the groin]. Zentralbl Chir 2009;134:437-42.

46. Vogt PM, Lahoda LW, Meyer-Marcotty M, Spies M, Busch KH. [Lymphadenectomy of the inguinal region and pelvis]. Chirurg 2007;78:226-32, 34-5.

47. Chung JS, Kim WT, Ham WS, et al. Comparison of oncological results, functional outcomes, and complications for transperitoneal versus extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy: a single surgeon's experience. J Endourol 2011;25:787-92.

48. Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus Innere Organe: Georg Thieme Verlag; 2012.

49. Benninghof A, Drenckhahn D. Anatomie. In: Drenckhahn D, ed. Anatomie. 16 ed. München: Urban und Fischer Verlag; 2004:181-4.

50. Crile GW. II. The Identity of Cause of Aseptic Wound Fever and So-called Post-Operative Hyperthyroidism and Their Prevention. Ann Surg 1913;57:648-52.

51. Unbekannt. Geschichte des Novocains. Apothekerzeitung1950:175.

52. Butler HB, Sheaf EW. Anoci-association in the prevention of shock and post-operative discomforts: an Experience of 143 cases. Br Med J 1914;2:113-5.

53. Capelle W. Die Bedeutung des Wundschmerzes und seiner Ausschaltung für den Ablauf der Atmung bei Laparotomierten. Berlin: Langenbeck `s Archives of Surgery; 12/1935:246 (5): 466 - 85.

54. Rozen WM, Tran TM, Ashton MW, Barrington MJ, Ivanusic JJ, Taylor GI. Refining the course of the thoracolumbar nerves: a new understanding of the innervation of the anterior abdominal wall. Clin Anat 2008;21:325-33.

55. Johns N, O'Neill S, Ventham NT, Barron F, Brady RR, Daniel T. Clinical effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) block in abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis 2012;14:e635-42.

56. Brennan TJ. Pathophysiology of postoperative pain. Pain 2011;152:S33-40.

57. Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ. Characterization of Adelta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. J Neurophysiol 2002;87:721-31.

58. Ansaloni L, Agnoletti V, Bettini D, et al. The analgesic efficacy of continuous elastomeric pump ropivacaine wound instillation after appendectomy. J Clin Anesth. United States 2007:256-63.

59. Cheong WK, Seow-Choen F, Eu KW, Tang CL, Heah SM. Randomized clinical trial of local bupivacaine perfusion versus parenteral morphine infusion for pain relief after laparotomy. Br J Surg. England 2001:357-9.

60. Baig MK, Zmora O, Derdemezi J, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Use of the ON-Q pain management system is associated with decreased postoperative analgesic requirement: double blind randomized placebo pilot study. J Am Coll Surg 2006;202:297-305.

61. Beaussier M, El'Ayoubi H, Schiffer E, et al. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal

surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Anesthesiology. United States 2007:461-8.

62. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? Pain 1997;72:95-7.

63. Gordon DB, Dahl JL, Miaskowski C, et al. American pain society recommendations for improving the quality of acute and cancer pain management: American Pain Society Quality of Care Task Force. Arch Intern Med. United States 2005:1574-80.

64. van Dijk JF, van Wijck AJ, Kappen TH, Peelen LM, Kalkman CJ, Schuurmans MJ. Postoperative pain assessment based on numeric ratings is not the same for patients and professionals: a cross-sectional study. Int J Nurs Stud. England: 2011 Elsevier Ltd; 2012:65-71.

65. Gerbershagen HJ, Pogatzki-Zahn E, Aduckathil S, et al. Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain. Anesthesiology 2014;120:1237-45.

66. Kaasa S, Apolone G, Klepstad P, et al. Expert conference on cancer pain assessment and classification--the need for international consensus: working proposals on international standards. BMJ Support Palliat Care. England 2011:281-7.

67. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. J Pain Symptom Manage. United States: 2011 U.S. Cancer Pain Relief Committee. Published by Elsevier Inc; 2011:1073-93.

68. Oakley MJ, Smith JS, Anderson JR, Fenton-Lee D. Randomized placebo-controlled trial of local anaesthetic infusion in day-case inguinal hernia repair. Br J Surg 1998;85:797-9.

69. Lau H, Patil NG, Lee F. Randomized clinical trial of postoperative subfascial infusion with bupivacaine following ambulatory open mesh repair of inguinal hernia. Dig Surg. Switzerland: 2003 S. Karger AG, Basel; 2003:285-9.

70. Schurr MJ, Gordon DB, Pellino TA, Scanlon TA. Continuous local anesthetic infusion for pain management after outpatient inguinal herniorrhaphy. Surgery. United States 2004:761-9.

71. LeBlanc KA, Bellanger D, Rhynes VK, Hausmann M. Evaluation of continuous infusion of 0.5% bupivacaine by elastomeric pump for postoperative pain management after open inguinal hernia repair. J Am Coll Surg. United States 2005:198-202.

72. Levack ID, Holmes JD, Robertson GS. Abdominal wound perfusion for the relief of postoperative pain. Br J Anaesth 1986;58:615-9.

73. Chester JF, Ravindranath K, White BD, Shanahan D, Taylor RS, Lloyd-Williams K. Wound perfusion with bupivacaine: objective evidence for efficacy in postoperative pain relief. Ann R Coll Surg Engl 1989;71:394-6.

74. Fredman B, Zohar E, Tarabykin A, et al. Bupivacaine wound instillation via an electronic patient-controlled analgesia device and a double-catheter system does not decrease postoperative pain or opioid requirements after major abdominal surgery. Anesth Analg 2001;92:189-93.

75. Polglase AL, McMurrick PJ, Simpson PJ, et al. Continuous wound infusion of local anesthetic for the control of pain after elective abdominal colorectal surgery. Dis Colon Rectum 2007;50:2158-67.

76. Bertoglio S, Fabiani F, Negri PD, et al. The postoperative analgesic efficacy of preperitoneal continuous wound infusion compared to epidural continuous infusion with local anesthetics after colorectal cancer surgery: a randomized controlled multicenter study. Anesth Analg. United States 2012:1442-50.

77. Khorgami Z, Shoar S, Hosseini Araghi N, et al. Randomized clinical trial of subcutaneous versus interfascial bupivacaine for pain control after midline laparotomy. Br J Surg 2013;100:743-8.

78. Chaykovska L, Blohme L, Mayer D, et al. Paraincisional subcutaneous infusion of ropivacaine after open abdominal vascular surgery shows significant advantages. Ann Vasc Surg. Netherlands: 2014 Elsevier Inc; 2014:837-44.

79. Zohar E, Fredman B, Phillipov A, Jedeikin R, Shapiro A. The analgesic efficacy of patient-controlled bupivacaine wound instillation after total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. Anesth Analg 2001;93:482-7, 4th contents page.

80. Perniola A, Fant F, Magnuson A, Axelsson K, Gupta A. Postoperative pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind, controlled trial comparing continuous infusion vs patient-controlled intraperitoneal injection of local anaesthetic. Br J Anaesth. England 2014:328-36.

81. Wu CL, Partin AW, Rowlingson AJ, Kalish MA, Walsh PC, Fleisher LA. Efficacy of continuous local anesthetic infusion for postoperative pain after radical retropubic prostatectomy. Urology. United States 2005:366-70.

82. Forastiere E, Sofra M, Giannarelli D, Fabrizi L, Simone G. Effectiveness of continuous wound infusion of 0.5% ropivacaine by On-Q pain relief system for postoperative pain management after open nephrectomy. Br J Anaesth. England 2008:841-7.

83. Panaro F, Gheza F, Piardi T, et al. Continuous infusion of local anesthesia after living donor nephrectomy: a comparative analysis. Transplant Proc. United States: 2011 Elsevier Inc; 2011:985-7.

84. Dagtekin O, Hotz A, Kampe S, Auweiler M, Warm M. Postoperative analgesia and flap perfusion after pedicled TRAM flap reconstruction - continuous wound instillation with ropivacaine 0.2%. A pilot study. J Plast Reconstr Aesthet Surg. Netherlands 2009:618-25.

85. Kretschmer L, Thoms KM, Peeters S, Haenssle H, Bertsch HP, Emmert S. Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma-sentinel lymphonodectomy versus complete regional lymph node dissection. Melanoma Res. England 2008:16-21.

86. Karakousis CP, Driscoll DL. Groin dissection in malignant melanoma. Br J Surg 1994;81:1771-4.

87. Poos HP, Kruijff S, Bastiaannet E, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Therapeutic groin dissection for melanoma: risk factors for short term morbidity. Eur J Surg Oncol. England 2009:877-83.

88. Beitsch P, Balch C. Operative morbidity and risk factor assessment in melanoma patients undergoing inguinal lymph node dissection. Am J Surg 1992;164:462-5; discussion 5-6.

89. Gagliese L, Weizblit N, Ellis W, Chan VW. The measurement of postoperative pain: a comparison of intensity scales in younger and older surgical patients. Pain 2005;117:412-20.

90. Gagliese L. Pain and aging: the emergence of a new subfield of pain research. J Pain 2009;10:343-53.

91. El-Dawlatly AA, Turkistani A, Kettner SC, et al. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block: description of a new technique and comparison with conventional systemic analgesia during laparoscopic cholecystectomy. Br J Anaesth 2009;102:763-7.

92. Owen MD, Dean LS. Ropivacaine. Expert Opin Pharmacother 2000;1:325-36.

93. Picciotto F, Volpi E, Zaccagna A, Siatis D. Transperitoneal laparoscopical iliac lymphadenectomy for treatment of malignant melanoma. Surg Endosc 2003;17:1536-40.

94. Hoang D, Roberts KE, Teng E, Narayan D. Laparoscopic iliac and iliofemoral lymph node resection for melanoma. Surg Endosc 2012;26:3686-7.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 transrektaler extraperitonealer Zugang 15
Abbildung 2 Lymphstämme und Lymphknotengruppen Becken und Abdomen 16
Abbildung 3 postoperativer Situs nach iliakaler Lymphadenektomie 17
Abbildung 4 Abbildung aus der Erstpublikation zur Infiltrationsanästhesie 18
Abbildung 5 Innervation der Bauchwand (Grays anatomy) 19
Abbildung 6 Innervation der Bauchwand im Querschnitt (Grays anatomy) 20
Abbildung 7 Vergleich Katheterlage transversal 22
Abbildung 8 Katheterlage frontal 23
Abbildung 9 subfasziale Katheterlage 27
Abbildung 10 subcutane Katheterlage 28
Abbildung 11 Zeitstrahl 29
Abbildung 12 CONSORT Study Flow Chart (Januar 2011 bis December 2013) 33
Abbildung 13 Zwischen beiden Gruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied 36
Abbildung 14 Schmerzverlauf In Ruhe 37
Abbildung 15 Schmerzverlauf bei Belastung 37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 T-Klassifikation des Primärtumors (AJCC 2009) 9
Tabelle 2 Staging (AJCC 2009) 9
Tabelle 3 Ein- und Ausschlusskriterien 25
Tabelle 4 Definition chirurgische Komplikationen 29
Tabelle 5 Definition allgemeine postoperative Komplikationen 30
Tabelle 6 Patientencharakteristika 34
Tabelle 7 Visuale Analogscale (VAS) im Verlauf 35
Tabelle 8 Area under the curve (AUC) Analyse der Schmerzen 38
Tabelle 9 Analgetikabdarf 38
Tabelle 10 Postoperative Fatique und psychisches Befinden 39
Tabelle 11 Komplikationen postoperativ 40

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	American Society of Anesthesiologists
Charrière (Ch)	synonym French (Fr), entspricht etwa 1/3 mm Außendurchmesser
CT	Computertomographie
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
FNAC	Feinnadelaspirationszytologie
HILP	Hypertherme isolierte Extremitätenperfusion
MAPK/ERK	Mitogen-activated protein kinase/ Extracellular signal-regulated kinases
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
RKI	Robert Koch Institut
UICC	Union internationale contre le cancer
SLN	Sentinel-Lymphknoten
SOP	Standard Operating Procedure
PACU	Post Anaesthesia Care Unit
PCA	Patientenkontrollierte Analgesie
PDK	Periduralkatheter
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pCRF	paper Case Report Form
NRS	Numerische Rating-Skala
VAS	Visuelle Analogskala

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christian Gröger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„ Einfluss eines subfaszialen oder subcutanen Schmerzkatheters auf die postoperativen Schmerzen nach iliakaler Lymphadenektomie bei malignem Melanom. Eine randomisierte, kontrollierte und untersuchergeblindete 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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, 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.“

Berlin, Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Christian Gröger hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. Vortrag:

Influence of different positioning of a local pain catheter on pain perception after paramedian laparotomy. A randomized, double-blinded trial.
C. Gröger, M. Schomaker, W. Raue, O. Haase. 132. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, München, 01.05.2015 München

Beitrag im Einzelnen:
Datenanalyse- und Aufbereitung
Erstellen der Präsentation
Vortrag

2. Publikation:

Groeger C, Schomaker M, Raue W, Pratschke P, Haase O. Influence of different positioning of a local pain catheter on postoperative pain after paramedian laparotomy - a blinded, randomized trial. Langenbecks Arch Surg. Received: 21 November 2015 /Accepted: 30 March 2016, DOI 10.1007/s00423-016-1420-5

Beitrag im Einzelnen:
geteilte Erstautorenschaft mit Dr. med. M. Schomaker
Studiendesign
Datenanalyse- und Aufbereitung
Interpretation der Daten
Erstellen des Manuskriptes

Berlin, Unterschrift

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Vortrag:

Influence of different positioning of a local pain catheter on pain perception after paramedian laparotomy. A randomized, double-blinded trial.
C. Gröger, M. Schomaker, W. Raue, O. Haase
132. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 01.05.2015 München

Publikation:

Groeger C, Schomaker M, Raue W, Pratschke P, Haase O. Influence of different positioning of a local pain catheter on postoperative pain after paramedian laparotomy - a blinded, randomized trial. Langenbecks Arch Surg. Received: 21 November 2015 /Accepted: 30 March 2016, DOI 10.1007/s00423-016-1420-5

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn OA Dr. med. Oliver Haase, Herrn PD Dr. med. W. Raue und Herrn Dr. med. M. Schomaker für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit, die organisatorische Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Untersuchungen und die kritischen Diskussionen und Anregungen bedanken.

Mein Besonderer Dank gilt meinem Kollegen Herrn PD Dr. med. W. Raue, der mir entscheidend bei der Analyse und Ausarbeitung des Skripts geholfen hat und jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.