

Aus der Klinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Effektivität und Nebenwirkungen der postoperativen Schmerztherapie mittels
periduraler Analgesie nach selektiver dorsaler Rhizotomie bei Kindern mit
infantiler Zerebralparese**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laëtitia Patricia Brandolin
aus Harfleur

Datum der Promotion: 22. September 2017

Alla mia famiglia.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	ABSTRACTS	4
2.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
3.	EINLEITUNG	10
3.1.	Definition und Epidemiologie der Zerebralparese	10
3.2.	Die selektive dorsale Rhizotomie als Therapie der Zerebralparese	11
3.3.	Die perioperative pädiatrische Schmerztherapie der selektiven dorsalen Rhizotomie	12
3.4.	Die postoperative Schmerztherapie nach selektiver dorsaler Rhizotomie mittels periduraler Analgesie	13
3.4.1.	Verfahren der periduralen Analgesie	13
3.4.2.	Peridurale Analgesie im Rahmen einer selektiven dorsalen Rhizotomie	14
3.5.	Ziel der Studie	15
4.	METHODEN	16
4.1.	Studiendesign und Studienpopulation	16
4.2.	Ein- und Ausschlusskriterien für die Datenanalyse	16
4.3.	Standardisierte perioperative Prozeduren	17
4.4.	Postoperative Schmerztherapie, Schmerzmessung und Schmerzdokumentation nach standardisierten Verfahrensweisen	17
4.5.	Datenerfassung	21
4.6.	Patientendaten	21
4.7.	Peridurale Analgesie assoziierte Nebenwirkungen und postoperative Komplikationen	22
4.8.	Ethik- und Datenschutzvotum	22
4.9.	Statistik	22

5.	ERGEBNISSE	24
5.1.	Basischarakteristika der evaluierten Kinder	24
5.2.	Intraoperative Narkoseführung und Behandlungsdaten der Kinder	28
5.3.	Primärer Endpunkt	31
5.3.1.	NRS-Scores in den ersten fünf postoperativen Tagen in Ruhe	31
5.3.2.	NRS-Scores in den ersten fünf postoperativen Tagen unter Mobilisation	33
5.4.	Weitere Studienendpunkte	35
5.4.1.	Ropivacain-Verbrauch über den Periduralkatheter in den ersten fünf postoperativen Tagen	35
5.4.2.	Tagessumme der periduralen Boli über den Periduralkatheter in den ersten fünfpostoperativen Tagen	37
5.4.3.	Analgetika Verbrauch und antiemetische Therapie in den ersten fünf postoperativen Tagen	40
5.4.4.	Postoperative Komplikationen / Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der periduralen Analgesie	42
5.4.5.	Kinder mit Residualschmerz versus Kinder mit kompletter Analgesie mittels Periduralkatheter: Basischarakteristika und Nebendiagnosen	44
5.4.6.	„Follow up“ nach drei und nach zwölf Monaten postoperativ: „schmerzzufrieden“- versus „nicht-schmerzzufrieden“-Gruppe	48
6.	DISKUSSION	50
6.1.	Basischarakteristika und Behandlungsdaten der Kinder	51
6.2.	Postoperatives Schmerzempfinden in Ruhe und unter Mobilisation	51
6.3.	Schmerzmittelbedarf und Therapiedauer	53
6.4.	Postoperativer Analgetikaverbrauch	53
6.5.	Nebenwirkungen	55
6.6.	Gruppe der „nicht-schmerzzufriedenen“ Kinder	57
6.7.	„Follow up“ nach drei und nach zwölf Monaten nach der Operation: Gruppe der „schmerzzufriedenen“ versus Gruppe der „nicht-schmerzzufrieden“ Kinder	58
6.8.	Methodenkritik und Limitationen	60

7.	ZUSAMMENFASSUNG	62
8.	LITERATURVERZEICHNIS	64
9.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	70
10.	LEBENS LAUF	71
11.	DANKSAGUNG	73

1. ABSTRACTS

Deutsche Version

Einleitung

Die infantile Zerebralparese ist eine der häufigsten Ursachen für schwere spastische Bewegungsstörungen im Kindesalter^{1,2,3}. Die selektive dorsale Rhizotomie (SDR) ist ein chirurgischer Eingriff mit hoher Evidenzlage, der kausal eine effektive und lebenslange Reduktion der Spastik bewirken kann^{7,8}. Die perioperative Betreuung dieser Kinder ist essenziell, sowohl für eine sichere und wirksame Therapie der Schmerzen und der Spastik, als auch für die frühzeitige Mobilisation, Physiotherapie und Entlassung aus der Klinik^{22,23}.

Die postoperative peridurale Analgesie (PDA) nach SDR ist das Verfahren der Wahl^{24,25}. Dennoch können häufig präoperativ durch die ausgeprägte Spastik bestehende chronische Schmerzen und operationsbedingte Schmerzen die Analgesie postoperativ erschweren^{24,25,31}. Diese Untersuchung ging der Frage nach, in wie weit die PDA als Teil einer kombinierten Schmerztherapie effektiv die Schmerzen der Kinder nach SDR lindert oder mögliche Nebenwirkungen oder ein „Therapieversagen“ den unmittelbaren postoperativen Verlauf und den Langzeit-Verlauf beeinträchtigen können.

Methoden

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden Daten von Kindern analysiert, die sich im Zeitraum von 2007 bis 2012 elektiv einer SDR unterzogen haben. Perioperativ erhielten alle Kinder eine PDA. Studienziel war die Erhebung der Schmerzintensität (NRS-Numeric Rating Scale) in Ruhe und bei Mobilisation über 5 postoperative Tage sowie nach 3 und 12 Monaten. Kinder mit einem NRS>3 über 24 Stunden wurden als „nichtschmerzzufrieden“ definiert. Zusätzlich wurden postoperative Übelkeit und Erbrechen („Postoperative Nausea and Vomit“ – PONV), Pruritus und weitere Komplikationen, sowie die Applikation zusätzlicher Analgetika untersucht. (EA1/138/11)

Ergebnisse

Insgesamt konnten 98 Fällen ausgewertet werden. Die Kinder waren zum Zeitpunkt des Eingriffes im Mittel 6.9 (± 3.3) Jahre alt. Intraoperativ erhielten alle Kinder für im Mittel 3.9 (± 1.1) Tage eine hochlumbale PDA. Die mittleren NRS-Werte waren am 1. postoperativen Tag 1.25 (in Ruhe) und 2.7 (unter Mobilisation) bei einem mittleren Ropivacainverbrauch von 0.4mg/kgKG·h. Bei 96% der Kinder kamen Metamizol, bei 54% Paracetamol und bei 33% Piritramid zum Einsatz. Häufigste Nebenwirkungen waren PONV (51.0%) sowie Parästhesien, Kopfschmerzen oder motorische Blockade (39%). Insgesamt waren 17 Kinder „nicht-schmerzzufrieden“. Die Liegedauer des PDK in dieser Subgruppe war signifikant länger ($p=0.004$). Im Langzeitverlauf bestanden lediglich bei 5 von 80 Kindern noch therapierelevante Schmerzen. Hinweise auf die Entwicklung von Neuropathien fanden sich nicht.

Schlussfolgerung

Die postoperative Analgesie mittels PDA nach selektiver dorsaler Rhizotomie erscheint sehr effektiv. Dennoch können relevante Nebenwirkungen auftreten und erfordern weitere Maßnahmen zur Risikobeherrschung. Trotz operativer Durchtrennung peripherer Neurone an der Hinterwurzel sind im Langzeitverlauf neuropathische Schmerzen selten zu beobachten.

English Version

Background

Cerebral palsy is one of the most common causes of motor impairment in childhood^{1,2,3}. Selective dorsal rhizotomy (SDR) is the surgical intervention with high evidence grade, that can causally produce an effective and lifelong reduction of spasticity^{7,8}. Perioperative care of these children is essential for a safe and efficient therapy of pain and spasticity, as well as for early mobilisation, physiotherapy and discharge^{22,23}. The postoperative epidural analgesia (EDA) after SDR is the treatment of choice^{24,25}. Nonetheless, preoperative chronic pain due to pronounced spasticity and pain due to the operation itself can hinder the postoperative analgesic care^{24,25,31}. This study investigated the effectiveness of EDA after SDR as part of a combined approach, as well as the impact of side effects or “ineffective” therapy on short and long term recovery.

Methods

In this retrospective observational study data of children with postoperative EDA after SDR between 2007 and 2012 were evaluated. Aim of this study was to investigate the intensity of pain (NRS – Numeric Rating Scale) at rest and under mobilisation throughout the first 5 postoperative days (POD) as well as after 3 and 12 months. Children with an NRS>3 over 24h were defined as “not-painfree”. Postoperative complications and additional use of analgesics were investigated. (EA1/138/11)

Results

Overall 98 cases were analysed. The children were in average 6.9 (± 3.3) years old at the time of surgery. All children received intraoperatively a high-lumbar epidural catheter, used in average over 3.9 (± 1.1) days. The average NRS at the first POD was 1.25 (in rest) and 2.7 (during mobilisation) with an average use of ropivacain of 0.4mg/kgBW·h. Dipyrrone, paracetamol and piritramid were used in 96%, 54% and 33% of the children, respectively. Most common side effects were PONV (51.0%) or paresthesia, headache and motor neuropathy (39%). A total of 17 children were “not-painfree”. The duration of the epidural catheter use in this subgroup was significantly longer ($p=0.024$) than in the rest of the population. In the long-term observation period (80 children) only in 5 out of 80 children therapy-relevant pain was described. Further suggestions for the development of neuropathy were not found.

Conclusions

Perioperative care through PDA after SDR seems to be very effective. Nonetheless, side effects can occur and require further preventive measures to control the risks. Despite an operative transection of peripheral neurons at their posterior root, neuropathic pain was luckily recognizable during the long-term observation only in rare cases.

2. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AIS	Anästhesiologisches Informationssystem
ASA	Risikoeinteilung der American Society of Anesthesiologists
ASD	Akutschmerzdienst
BDA	Berufsverband Deutscher Anästhesisten
BW	Body Weight
CI	Confidence Interval
d	die/Tag
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V.
h	hour/Stunde
IONM	Intraoperatives Neurophysiologisches Monitoring
KG	Körpergewicht
Kg	Kilogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
Mo	Monate
mw	Mittelwert
NRS	Numerische Rating-Skala
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NSZ	nicht-schmerzzufrieden
OR	Odds Ratio
OP	Operation
PCA	Patient Controlled Analgesia/Patienten kontrollierte Analgesie
PCEA	Patient Controlled Epidural Analgesia/Patienten kontrollierte Epidural Analgesie
PDA	Periduralanästhesie
PDK	Periduralkatheter
POD	Postoperative Day/Postoperativer Tag
PONV	Post Operative Nausea and Vomiting/ Postoperative Übelkeit und Erbrechen
POVOC	Postoperative Vomiting in Children/Postoperatives Erbrechen bei Kindern

SDR	Selektive Dorsale Rhizotomie
SOP	Standard Operating Procedures/Standardprozeduren
SpO2	Sauerstoffsättigung
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
STD	Standardabweichung
SZ	schmerzzufrieden
VAS	Visuelle Analogskala
VS	Versus
ZNS	Zentralnervensystem

3. EINLEITUNG

3.1. Definition und Epidemiologie der infantilen Zerebralparese

Unter dem Begriff infantile Zerebralparese versteht man alle nicht-progressiven Syndrome, die durch eine motorische und posturale Beeinträchtigung gekennzeichnet sind und als Folge einer frühkindlichen Hirnschädigung auftreten können^{1,2}. Die Zerebralparese ist eine der häufigsten Ursachen für schwere Bewegungsstörungen im Kindesalter. Zwei bis drei von 1000 Neugeborenen erleiden eine infantile Zerebralparese^{1,2,3}. In Deutschland werden jährlich ca. 700.000 Kinder geboren, davon erleiden 1400 eine infantile Zerebralparese – oft ohne Einschränkung der Intelligenz – aber mit einer lebenslang bestehenden Bewegungsstörung^{4,5}. Die typischen Symptome der Zerebralparese sind Spastik, Bewegungsstörungen, Ataxie und Athetose. Am häufigsten ist eine Erhöhung der Muskelspannung zu beobachten, die sich meist als Spastik manifestiert und vor allem die unteren Extremitäten betrifft (ca. 400-500 Kinder jährlich). Somit leben in Deutschland zurzeit zwischen 7000 und 8000 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren^{3,4} mit einer Spastik der unteren Extremitäten im Rahmen ihrer infantilen Zerebralparese. Die häufigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer infantilen Zerebralparese sind Fehlbildungen, Frühgeburtlichkeit, pränatale Infektion (Chorionamnionitis), perinatale Komplikationen (Hirnblutung, hypoxischer Hirnschaden), Infektionskrankheiten während der Schwangerschaft (Toxoplasmose, Zytomegalievirus) und fetale Entzündungen (Meningitis, Enzephalitis).

In Folge der Bewegungsstörungen stürzen die Kinder häufig und sind oft auf die Nutzung eines Rollstuhls angewiesen. Epileptische Anfälle, Hör- und Sprachstörung können die Teilnahme am sozialen Leben beeinträchtigen. Sowohl die körperlichen als auch die kognitiven Einschränkungen können die Selbstständigkeit und die Bewältigung des Alltags, besonders in der Schule, erschweren⁶.

3.2. Die selektive dorsale Rhizotomie als Therapie der Zerebralparese

Die selektive dorsale Rhizotomie ist heutzutage der einzige chirurgische Eingriff mit hoher Evidenzlage, der kausal eine deutliche und effektive sowie lebenslange Reduktion der Spastik bewirken kann^{7,8}. Die dorsale Rhizotomie kann somit die beeinträchtigenden Folgen der Spastik für die Kinder mit Zerebralparese nachweislich lindern^{7,8}. Supportive Therapiemöglichkeiten wie z.B. nicht pharmakologische Maßnahmen (Physiotherapie, Ergotherapie, Verordnung von Orthesen), pharmakologische Interventionen (intramuskuläre Therapie mit Botulinum Toxin, antispastische Medikamente, intrathekale Baclofenpumpen-Behandlung) und spezielle Weichteil-, Sehnen und Gelenkoperationen (Osteotomie, Arthrodesen, Neurotomie und Tenotomie)⁸ mildern symptomatisch die Folgen der Spastik, stellen aber keine kausale Therapie da. Im Vergleich zur Physiotherapie deuten verschiedene prospektive, randomisierte Studien darauf hin, dass die selektive dorsale Rhizotomie hinsichtlich der Reduktion der Spastik einen signifikanten Vorteil aufweist^{9,10}.

Die selektive dorsale Rhizotomie wird in der Regel als ein minimalinvasives neurochirurgisches Verfahren durchgeführt. Der erste Fall einer Durchtrennung von dorsalen Spinalfasern zur Schmerzlinderung wurde bereits im Jahre 1988 von Robert Abbott beschrieben^{11,12,13}. Die erste dorsale Rhizotomie im Sinne einer Minderung der Spastik wurde 1913 von Foerster einmalig durchgeführt¹⁴, jedoch aber aufgrund der Vielzahl von Komplikationen mit sensibler Ataxie, sensomotorischen Defiziten und konsekutiven Ulzerationen der Beine nicht wieder durchgeführt^{13,14}. Im Jahre 1978 führten Fasano et al. erstmalig die selektive Durchtrennung der für die Übertragung der Spastik verantwortlichen lumbosakralen, afferenten Fasern des Conus medullaris (L1-L5) unter neurophysiologischer Kontrolle durch^{15,16}. Die von Fasano et al. als „functional posterior rhizotomy“ bezeichnete Operation^{15,16} erlaubte nun eine signifikante Entlastung der Spastik ohne wesentliche Beeinträchtigungen der Sensibilität. Die technische Entwicklung in den letzten 20 Jahren hat die Invasivität dieses Verfahrens deutlich reduziert: Wurde zu Beginn noch eine Resektion über fünf Segmente durchgeführt, hat sich inzwischen eine uni-segmentale selektive dorsale Rhizotomie etabliert^{17,18}, die in der Regel der Technik nach Peacocks oder Parks folgt^{19,20,4}. Mit Hilfe eines kleinen operativen Zugangs zur Wirbelsäule mit einer Schnittlänge von ca. 5 cm wird zuerst der Wirbelkanal erreicht und anschließend die Dura Mater, die gemeinsame Hülle der Nervenwurzeln und des Rückenmarkes, eröffnet. Die für die

Übertragung der Spastik verantwortlichen Anteile der Nervenwurzeln werden dann durch kleine Kunststofffolien isoliert⁴. Ihre Funktion wird mit Hilfe elektrischer Impulse im Rahmen eines begleitenden intraoperativen Neuromonitorings analysiert⁴. Es werden nun in einer mehrstündigen Operation unter Neuromonitoring nur jene Fasern mikroskopisch durchtrennt, die besonders für spastische Impulse verantwortlich sind⁴. Somit sollen weniger nicht-betroffene Fasern geschont und die Funktionsfähigkeit aller Wurzeln aufrechterhalten werden⁴. Danach wird die Dura genäht und die Wunde verschlossen⁴.

Zusätzlich wird aktuellen Untersuchungen zur Folge²¹ neben einer monosegmentalen Laminektomie auch eine Laminoplastie durch ein Schädelimplantat mit vollständiger Wiederherstellung der Wirbelsäule durchgeführt²¹. Dabei soll die Laminoplastie das Risiko postoperativer Instabilität der Wirbelsäule minimieren²¹.

3.3. Die perioperative pädiatrische Schmerztherapie der selektiven dorsalen Rhizotomie

Vor der Indikationsstellung zur selektiven dorsalen Rhizotomie leiden die betroffenen Kinder oft unter chronischen Schmerzen (59-84%)²²⁻²³ und unter einem Entwicklungsdefizit²⁴, welches die Evaluation der postoperativen Schmerzen bei den Kindern deutlich erschweren kann. Die perioperative Betreuung dieser Kinder ist essenziell, sowohl für eine sichere und wirksame Therapie der Schmerzen und der Spastik, als auch für die frühzeitige Mobilisation, Physiotherapie und Entlassung aus der Klinik^{24,25,26}. In den ersten postoperativen Tagen kommt es häufig, neben den somatischen Schmerzen im Wundbereich, zu starken neuropathischen Schmerzen mit Dysästhesie, Hyperästhesie und Spasmen der untere Extremitäten^{24,25,26}. Diese, vermutlich durch die Trennung der Nervenfasern verursachten, starken postoperativen Schmerzen sorgen für ein ausgeprägtes Unbehagen der Kinder in den ersten 3-5 postoperativen Tagen^{25,26}. Die erste Studie über die Schmerztherapie nach selektiver dorsaler Rhizotomie wurde im Jahre 1989 von Sparkles ML et al. publiziert²⁷ und seitdem kommen weltweit verschiedene Schemata zur Schmerztherapie nach Rhizotomie bei Kindern zur Anwendung. Hesselgard et al. beschreiben die verschiedenen Möglichkeiten für die postoperative Schmerztherapie, die in weltweit 47 Zentren bei der selektiven dorsalen Rhizotomie verwendet werden²⁸. Diese umfassen

u.a. die intravenöse Infusion von Opioiden (Morphin oder Fentanyl) kontinuierlich oder als Boli, die peridurale Analgesie mit Morphin, Fentanyl mit oder ohne Bupivacain, und die intrathekale Gabe von Morphin, Fentanyl oder Bupivacain²⁸.

3.4. Die postoperative Schmerztherapie nach selektiver dorsaler Rhizotomie mittels periduraler Analgesie

3.4.1. Verfahren der periduralen Analgesie

Die peridurale Analgesie ist ein rückenmarknahes regionales Anästhesieverfahren, bei dem verschiedene Medikamente in den Periduralraum verabreicht werden können^{29,30}. Der Periduralraum wird durch die dorsalen und ventralen Anteile der Nervenfasern der Spinalwurzeln aus dem Rückenmark segmentweise durchzogen. Die dorsalen Anteile der Spinalwurzeln (Radix posterior/dorsalis) leiten die afferenten Impulse der Qualitäten Schmerz, Temperatur, Berührung und Propriozeption in das Rückenmark weiter^{29,30}. Die ventralen Anteile der Spinalwurzeln (Radix anterior/ventralis) übermitteln mittels efferenter Nervenfasern die motorischen Impulse aus dem Rückenmark zu den Muskeln^{29,30}. Lipophile Opioidanalgetika wie z.B. Fentanyl und Sufentanil und/oder Lokalanästhetika wie z.B. Ropivacain wirken vorwiegend an den durch den Periduralraum ziehenden Spinalnerven, besonders an deren Austritt aus dem Foramen intervertebrale, da hier der schützende Duraüberzug sehr dünn ist²⁹. Hier befinden sich im Hinterhorn des Rückenmarks spezifische Opioidrezeptoren, die nach Bindung der lipophilen Opioidanalgetika die Überleitung von nozizeptiven Impulsen hemmen. Daraus resultiert die überwiegend segmentale Anästhesieausbreitung der Periduralanästhesie und -analgesie. Ein Teil der peridural applizierten Substanzen wird im selben Bereich über arachnoidale Villi in den Liquor aufgenommen und erreicht damit direkt das zentrale Nervensystem^{29,30}.

Grundsätzlich gilt die peridurale Analgesie bzw. die Anlage eines periduralen Katheters zur postoperativen Schmerztherapie als ein sehr sicheres Verfahren, dass sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern häufig zur Anwendung kommt. Schwerwiegende neurologische Komplikationen dieses Verfahrens, wie z.B. Schädigungen von Nervenfasern, Lähmungen bis hin zu einer Querschnittssymptomatik oder peridurale

Hämatome sind äußerst selten^{29,30,31,32}, jedoch werden begleitende Nebenwirkungen des Verfahrens häufig beobachtet. Hierzu zählen vor allem Blutdruckabfall als Folge einer Sympathikolyse, Pruritus, Übelkeiten/Erbrechen und Harnverhalt^{29,30,31}.

3.4.2. Peridurale Analgesie im Rahmen einer selektiven dorsalen Rhizotomie

Sowohl die intravenöse Gabe von Opioiden als auch die peridurale Analgesie haben eine wirksame und adäquate postoperative Analgesie bei Kindern nach selektiver dorsaler Rhizotomie gezeigt^{26,27,33}. Jedoch empfinden Kinder, die mit einem periduralen Katheter zur postoperativen Analgesie behandelt wurden, ein größeres Wohlbefinden und weniger Schmerzen in den ersten 24 postoperativen Stunden, als Kinder die nur eine intravenöse Schmerztherapie bekommen haben^{26,27,33}. Zusätzlich erleiden die mit einem periduralen Katheter versorgten Kinder deutlich weniger Muskelspasmen in den ersten postoperativen Tagen, was eine wesentliche Verbesserung ihres Steh- und Gehvermögens bedeuten kann^{26,27}. Die Reduktion Spastik bedingter Schmerzen in den großen Gelenken bewirkt meistens eine höhere Toleranz und Compliance hinsichtlich Physiotherapie und postoperativer Mobilisation^{26,32}. Moore et al.³⁴ untersuchten in ihrer retrospektiven Studie 31 Kinder, die zur Schmerztherapie nach einer selektiven dorsalen Rhizotomie eine Kombination aus einer periduralen Analgesie (mittels 0.2% Ropivacain und 2.5µg/ml Hydromorphon) und intravenös verabreichtem Ketorolac erhielten im Vergleich zu 41 Kindern, die nur eine intravenöse Schmerztherapie aus Fentanyl und Diazepam verabreicht bekamen. Ihre Daten lassen den Schluss zu, dass die Kombination aus periduraler und intravenöser Analgesie eine deutlich Reduktion der Schmerzen mit weniger akuten, starken Schmerzepisoden innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden bewirken kann. Zusätzlich erlitten die Kinder unter der Kombination einer epiduralen mit einer intravenösen Analgesie weniger hypoxische Episoden im Vergleich zur rein intravenösen, Opioid gesteuerten Analgesie.

3.5. Ziel der Studie

An der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, werden seit 2007 jährlich ca. 20-30 selektive dorsale Rhizotomien bei Kindern durchgeführt. Das primäre Studienziel dieser Arbeit ist es, bei diesen Kindern die Effektivität der postoperativen Schmerztherapie mittels periduralem Katheter hinsichtlich einer Schmerzreduktion auf einen NRS ≤ 3 in Ruhe und unter Mobilisation zu untersuchen. Zusätzlich werden der peridurale Analgetikabedarf sowie der Bedarf an supportiven Schmerzmedikamenten analysiert und die Liegezeit des periduralen Katheters sowie dessen Nebenwirkungen im Rahmen der Periduralanalgesie evaluiert. Zusätzlich werden in einer Subgruppenanalyse alle Kinder mit einem NRS >3 über 24 Stunden innerhalb der ersten 5 postoperativen Tagen im Hinblick auf mögliche Risikofaktoren für eine eingeschränkte Wirksamkeit des Verfahrens analysiert.

Eine erneute Auswertung der postoperativen ambulanten Visiten der Kinder nach 3 und 12 Monaten soll Aufschluss darüber geben, ob die Kinder im Vergleich zum unmittelbaren postoperativen Outcome im Langzeitverlauf erneut über Schmerzen klagen bzw. eine spasmolytische und/oder analgetische Medikation benötigen und hierdurch möglicherweise die Zufriedenheit nach dem Eingriff gemindert wird. Über den Subgruppenvergleich zwischen „schmerzzufriedenen“ und „nicht-schmerzzufriedenen“ Kindern („SZ“- und „NSZ“-Gruppe) soll ein möglicher Zusammenhang zwischen einer eingeschränkt wirksamen periduralen Analgesie unmittelbar postoperativ und der Entwicklung von chronischen Schmerzen identifiziert werden.

4. METHODEN

4.1. Studiendesign und Studienpopulation

Im Rahmen einer retrospektiven Beobachtungsstudie der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin in Zusammenarbeit gemeinsam mit der Klinik für pädiatrische Neurochirurgie und dem Sozialpädiatrischen Zentrum der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum wurden alle Kinder in einem Lebensalter zwischen 2 und 20 Jahren zur selektiven dorsalen Rhizotomie im Beobachtungszeitraum von Januar 2007 bis zum Juni 2012 evaluiert.

4.2. Ein- und Ausschlusskriterien für die Datenanalyse

In dieser Studie wurden primär alle konsekutiven Kinder evaluiert, die zur postoperativen Schmerztherapie nach einer selektiven dorsalen Rhizotomie im Zeitraum vom Januar 2007 bis Juni 2012 mittels periduralem Katheter betreut wurden. Kinder, bei denen die Daten bzw. Akten unvollständig waren oder fehlten, wurden ausgeschlossen. Ein NRS>3 für länger als 24 h wurde als ein geringeres Ansprechen der Behandlung mittels PDA gewertet und als „nicht-schmerzzufrieden“ definiert. Dies schließt alle Kinder ein, bei denen ein NRS>3 für länger als 24 Stunden beobachtet wurde.

Darüber hinaus wurde für beide Gruppen der „schmerzzufriedenen“ und „nicht-schmerzzufriedenen“ Kindern ein „Follow-Up“ durchgeführt: Hierfür wurden alle Kinder evaluiert, bei denen eine vollständige Dokumentation der postoperativen ambulanten Visiten im Sozialpädiatrisches Zentrum (SPZ) der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum vorlag. Für jede Subgruppe wurden die Daten bezüglich Schmerz, Bedarf von Schmerzmedikamenten und/oder Spasmolytika sowie die Zufriedenheit der Kinder und Eltern nach 3 bzw. 12 Monaten postoperativ erhoben.

4.3. Standardisierte perioperative Prozeduren

Durch die Implementierung von Standardprozeduren (Standard Operating Procedures – SOPs) werden die Qualität der Patientenversorgung und die Patientensicherheit auf evidenzbasiertem Niveau sichergestellt³⁵. Somit wurden alle in dieser Arbeit untersuchten analgetischen Verfahren und allgemeinen perioperativen Prozeduren nach standardisierten Verfahrensanweisungen vollzogen und somit die Vergleichbarkeit der Daten sichergestellt. Die SOPs entstehen auf der Grundlage der „Evidence Based Medicine“ und der Leitlinien der Fachgesellschaften DAGI und BDA und bilden die hinterlegte klinische Referenz für medizinische Behandlungen³⁵. Alle SOPs sind als Buch bzw. online im Intranet für alle Mitarbeiter an jedem klinischen Arbeitsplatz verfügbar. Abweichungen von der in den SOPs hinterlegten medizinischen Behandlung müssen schriftlich begründet werden.

Die postoperative Behandlung erfolgte in interdisziplinärer Absprache durch den Akutschmerzdienst (ASD) unserer Klinik. Bei der Schmerzdokumentation, der Schmerztherapie und der Therapie von Nebenwirkungen orientierte sich der ASD an die SOPs der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité und nutzte standardisierte Verlaufsdokumentationen. Die hohe Standardisierung der Datenerhebung und Dokumentation garantierte eine gute Qualität der Datenerfassung für unsere Auswertung.

4.4. Postoperative Schmerztherapie, Schmerzmessung und Schmerzdokumentation nach standardisierten Verfahrensweisen

Im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie werden alle Kinder zur selektiven dorsalen Rhizotomie als therapeutischen Standard mit einem periduralen Katheter versorgt.

Die PDK-Anlage wird zum Ende des operativen Eingriffs unter Sicht direkt durch den Operateur in den lumbalen periduralen Raum eingelegt. Um eine entsprechend ausreichende, segmentale Ausbreitung der Analgesie zu gewährleisten, wird der Katheter in den Bereich der betroffenen Segmente geschoben. Unmittelbar nach Verschieben des Katheters wird zum Ausschluss einer intrathekalen Fehllage eine Testdosis von 0.2ml/kg KG Bupivacain (isobar) 0.25% mit Adrenalin 1:200000

appliziert. Bei sicherer periduraler Lage wird ein Bolus von Ropivacain 0.2% gegebenenfalls mit Sufentanil 0.5µg/ml, entsprechend einer gewichtsadaptierten Dosisberechnung über den Katheter injiziert und anschließend eine Schmerzpumpe (CADD-Pumpe®, B Braun, Melsungen, Deutschland) mit einer gewichtsadaptierten Laufrate (1-4ml/h) angeschlossen. Die Höchstdosis für Ropivacain 0.2% über peridurale Katheter beträgt 0.6mg/kgKG·h. Vor Ausleitung der Allgemeinanästhesie werden zusätzlich typischerweise 20mg/kgKG Metamizol über eine Kurzinfusion intravenös verabreicht.

Zur weiteren postoperativen Überwachung werden alle Kinder auf eine pädiatrische Intensivstation verlegt. Hier wird Metamizol als festes, Nicht-Opioid Analgetikum zusätzlich zur periduralen Analgesie verabreicht, sowie Paracetamol und Piritramid als Bedarfsmedikation angesetzt. Die Kinder werden mindestens zweimal täglich vom Akutschmerzdienst visitiert. Bei jeder Visite werden die Schmerzen in Ruhe und unter Mobilisation (z.B. bei Atemtherapie, Physiotherapie/Krankengymnastik, Verbandwechseln und Lagern, Umbetten) in Form einer numerischen Ratingskala (NRS- Score, Abbildung 1) erfasst und auf dem ASD-Protokoll dokumentiert. Beim NRS- Score wird die Intensität der empfundenen Schmerzen vom Kind als Zahl zwischen 0 und 10 beschrieben (0= Kein Schmerz, 10= stärkster vorstellbarer Schmerz; Abbildung 1). Als Interventionsgrenze wird nach den Klinik-internen SOPs ein NRS-Wert über 3 in Ruhe bzw. über 5 in Bewegung festgelegt³⁵. Bei Kindern unter 4 Jahren oder bei Kindern, bei denen keine verbale Kommunikation möglich ist, werden die Schmerzen und das Unbehagen durch Fremdbeobachtungsskalen mittels NRS (z.B. durch Eltern oder Pflegepersonal) bewertet^{36,37,38} oder mit Hilfe einer kombinierten NRS/Smiley-Analog Skala erfasst (Abbildung 2). In dieser kombinierten Skala sind die NRS Schmerzintensitäten von 0 bis 10 mit einem lächelnden Gesicht für „kein Schmerz“ (NRS 0) bis hin zu „stärksten vorstellbaren Schmerzen“ (NRS 10) mit einem traurigen weinenden Gesicht kombiniert (Abbildung 2). Zusätzlich werden auch Verhaltensmerkmale wie z.B. Gesichtsausdruck, Weinen, Motorik, Körperhaltung, Aktivität, Ruhelosigkeit, Apathie als Indikatoren für das Vorhandensein von Schmerzen berücksichtigt und im NRS- Score erfasst. Die Schmerzvisiten umfassen auch die routinemäßige Kontrolle der Einstichstelle bzw. Eintrittsstelle des PDK.

Bei komplikationslosem Verlauf und entsprechendem analgetischem Effekt mit einem NRS in Ruhe <3 und in Bewegung <5 wird am 2. und am 3. postoperativen Tag die Laufrate des periduralen Katheters reduziert. Sind die Kinder weiterhin

schmerzzufrieden (NRS in Ruhe <3 , in Bewegung <5) wird am 3. oder am 4. postoperativen Tag die kontinuierliche Laufrate der Pumpe pausiert und der PDK entfernt.

Abbildung 1: Numerische Ratingskala – NRS. In Anlehnung an die S3-Leitlinie: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (AWMF Register Nr. 001/012)³⁹

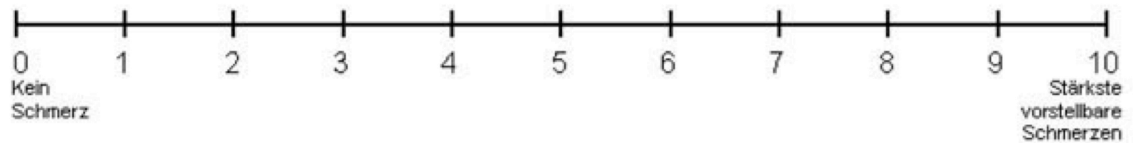
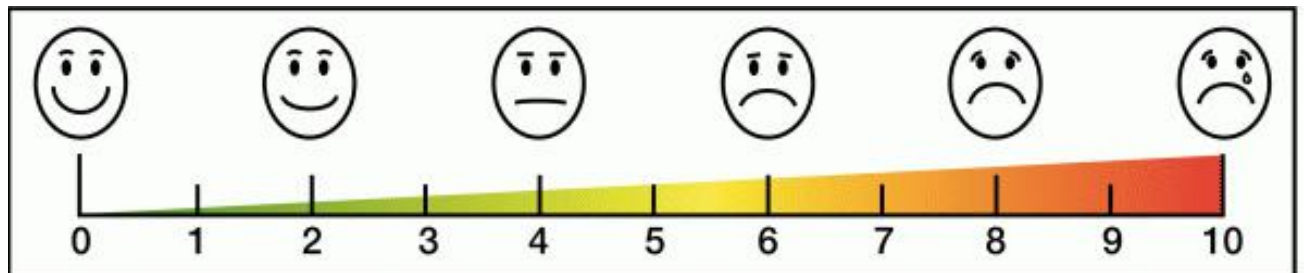


Abbildung 2: Kombinierte visuelle Analogskala (VAS) und numerische Ratingskala (NRS)⁴⁰.



4.5. Datenerfassung

Die Datenerhebung für die vorliegende Studie basiert auf den schriftlichen Daten in den Krankenakten der Kinder, die von den behandelnden Ärzten und dem Pflegepersonal dokumentiert wurden. Diese Akten sind über das Zentralarchiv und über das Archiv des SPZ zugänglich. Aus diesen Krankenakten wurden sämtliche Daten aus unterschiedlichen Dokumenten wie Patientenbriefen, präoperativen Visiten, Visiten des ASD, Anästhesie- und Katheteranlage-Protokollen, Operationsberichten und Patientenkurven für den perioperativen Verlauf des Kindes bis zum fünften postoperativen Tag erhoben. Fehlende Daten der o.g. Dokumentation wurden aus dem Patientendokumentationsprogramm der Charité und der klinikinternen Datenbank des ASD ermittelt. Für das Follow-up wurden die ambulanten Akten im SPZ konsultiert und die Daten der ambulanten postoperativen Visiten nach 3 und 12 Monaten hinsichtlich Schmerzen, der Anwendung von Analgetika und/oder Spasmolytika, die Motorik und Zufriedenheit der Kinder und der Eltern nach selektiver dorsaler Rhizotomie ausgewertet.

4.6. Patientendaten

Zur Charakterisierung des Patientenkollektives wurden Basischarakteristika wie Geschlecht, Alter und Gewicht am Tag der Operation, die Qualität des Babinski-Zeichens als Hinweis für eine Schädigung der Pyramidenbahn, das Gestationsalter und das Gewicht bei Geburt, sowie die ASA-Klassifikation erhoben. Weiterhin wurden die Vorerkrankungen der Kinder dokumentiert. Diese schließen infantile Zerebralparese, periventriculäre Leukomalazie, sonstige neurologische und orthopädische Vorerkrankungen, Augenerkrankungen und psychische Vorerkrankungen ein.

Zunächst wurden für jedes Kind die Daten der intraoperativen Narkoseführung erhoben. Diese Daten erfassen die für die Narkose verwendeten Hypnotika, volatilen Anästhetika, Muskelrelaxantien, Medikamente gegen postoperative Übelkeit und Erbrechen, Analgetika und weitere Medikamente wie Clonidin, Ketamin, Midazolam sowie kreislaufaktive Medikamente.

4.7. Peridurale Analgesie assoziierte Nebenwirkungen und postoperative Komplikationen

Die Daten PDA assoziierter Nebenwirkungen und postoperativer Komplikationen wurden aus dem vom ASD durchgeführten täglichen Visitenprotokollen entnommen. Diese schließen Pruritus, Nausea oder Vomitus (Postoperative Nausea and Vomiting - PONV), Obstipation, Kopfschmerzen, neurologische Nebenwirkungen wie Parästhesien, Schwindel, Allodynie, Hypotension, Infektion (Fieber, Rötung der Einstichstelle) und Oligurie (als Ausdruck einer Sympathikolyse) ein.

4.8. Ethik- und Datenschutzvotum

Die Ethikkommission der Charité genehmigte die vorliegende Studie (Antragsnummer Ethikvotum EA1/138/11). Speicherung und Analyse der Daten im Rahmen der Studie sind durch den Datenschutzbeauftragten der Charité autorisiert worden.

4.9. Statistik

Die erhobenen Daten wurden in einer Tabelle des Programms Excel (Microsoft Office Excel 2007 Version) gespeichert und aufgearbeitet. Die statistische Auswertung des Datenmaterials wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences) Version 23 für Windows (Chicago, IL, USA) vorgenommen. Kategoriale Variablen wurden mit absoluter und relativer Häufigkeit angegeben. Zur Darstellung von stetigen Variablen wurden bei Normalverteilung Mittelwerte mit Standardabweichung genutzt. Bei nicht normalverteilten, stetigen Parametern wurden die Ergebnisse als Mediane mit der 25. und 75. Quartile dargelegt. Alle Variablen wurden anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Als statistische Tests kamen der t-Test oder der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Es wurde stets ein zweiseitiges $p < 0,05$ als Signifikanzniveau festgelegt. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie erfolgte keine p-Wert-Adaptation. Als Studienziel

wurden die Mittelwerte der NRS-Scores in den ersten fünf postoperativen Tagen untersucht. Diese wurden als Gesamt-, Ruhe- und in Bewegungs- NRS-Scores dargestellt. Eine eingeschränkte Wirksamkeit der Schmerztherapie wurde als persistierender NRS-Score >3 über 24 Stunden definiert. Eine univariate Analyse und multiple Regressionsanalysen dienten der Identifizierung potentieller Faktoren hinsichtlich eines Versagens der postoperativen Periduralanalgesie („nicht-schmerzzufrieden“).

5. ERGEBNISSE

5.1. Basischarakteristika der evaluierten Kinder

Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie die Daten von 101 Kindern analysiert (Abbildung 4). Drei Kinder konnten aufgrund fehlender Akten nicht ausgewertet werden, so dass insgesamt die Daten von 98 Kindern in die Auswertung aufgenommen werden konnten, die jeweils in eine „nicht-schmerzzufrieden“-Gruppe (NRS>3, >24 Stunden, N=17) und in eine „schmerzzufrieden“-Gruppe (NRS < 3, N=81) aufgeteilt wurden. Von den 98 Kindern beider Gruppen konnten die postoperativen Daten von 80 Kindern in einem 3 bzw. 12 Monate Langzeit - „Follow-up“ untersucht werden, in dem 14 Kinder aus der „nicht-schmerzzufrieden“-Gruppe und 66 aus der „schmerzzufrieden“-Gruppe analysiert werden konnten. Bei insgesamt 18 der 98 Kinder konnte aufgrund fehlender Akten kein postoperatives Langzeit - „Follow-Up“ durchgeführt werden.

Die Tabelle 1 stellt die Basischarakteristika des gesamten Studienkollektivs dar. Das Patientenalter der Kinder lag zwischen 2 und 20 Jahren (mittlerer Alter 6.9 Jahre). Davon waren 43% weiblichen Geschlechts. Das mediane Gewicht betrug 20kg und mehr als dreiviertel der Kinder (86%) wurden als ASA 2 klassifiziert. Eine Frühgeburtlichkeit wurde in der Mehrheit (86%) der Kinder beschrieben und das mittlere Geburtsgewicht betrug 1605g. Bei nahezu allen Kindern (89,8%) konnte eine infantile Zerebralparese in der Anamnese erhoben werden. Ein Drittel der Kinder hatte weitere neurologische Vorerkrankungen (Epilepsie, Hydrocephalus, intraventrikuläre Hämorrhagie, orofaziale Dysfunktion, Mikrocephalus, Hirnatrophie, Balkenaplasie, Chiari Malformation, intermittierender Tremor, Schizencephalie, Neugeborenenkrämpfe und ventrikuloperitonealer Shunt) und etwa ein Viertel erlitt eine periventrikuläre Leukomalazie oder eine orthopädische Erkrankung (Hüftdysplasie, Subluxation der Hüfte, Spitzfuß, Skoliose, Hallux Valgus, Coxa Valga). Mehr als 10% des Studienkollektivs zeigte eine Augenerkrankung (Anisokorie, Aniridie, Hyperopie, Esotropie, Strabismus, rotatorischer Nystagmus, Amblyopie, Myopie, Retinopathia neonatorum, Astigmatismus) oder eine psychische Vorerkrankung (Asperger Syndrom, statomotorische Retardierung, mentale Retardierung,

Entwicklungsverzögerung) und in weniger als 10% wurde eine pulmologische oder kardiologische Vorerkrankung beobachtet. Nur in einzelnen Fällen wurden genetische, gastrointestinale, urologische, hämatologische, rheumatologische und muskuläre Vorerkrankungen präoperativ erhoben.

Abbildung 4: Diagramm der Datenanalyse

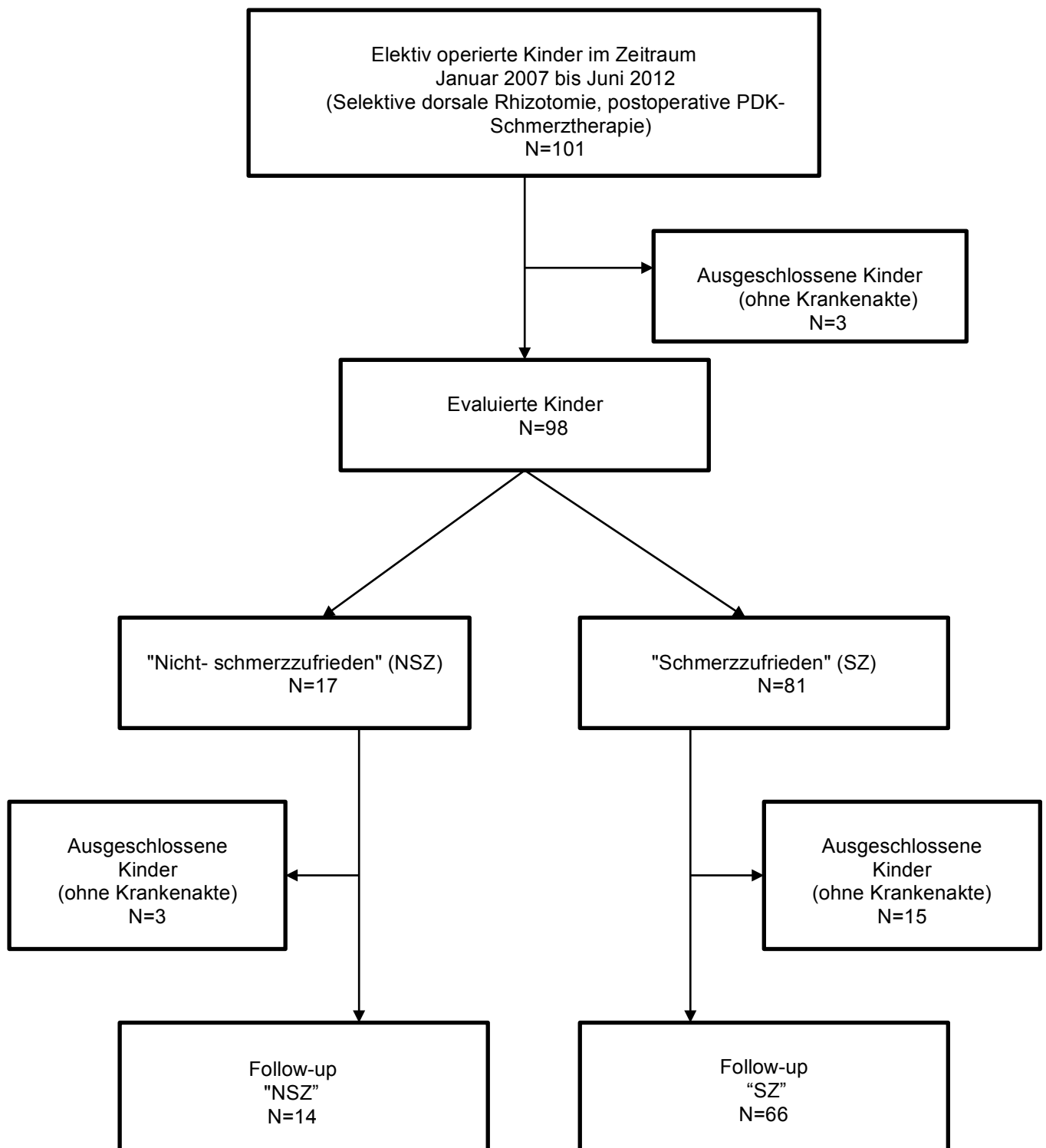


Tabelle 1: Basischarakteristika der Kinder (N=98) mit selektiver dorsaler Rhizotomie. Angaben absolut (N) und in Prozent (%).

	N=98
Geschlecht weiblich N (%)	43 (43.9%)
Alter in Jahren mw (\pm STD) median (25%-75% Quartile)	6.9 (\pm 3.3) 6 (4-8)
Gewicht in KG mw (\pm STD) median (25%-75% Quartile)	23.3 (10.1) 20 (16.2 – 27.2)
Babinski – Reflex N (%)	
negativ	56 (57.1)
bds positiv	23 (23.5)
Re Positiv	3 (3.1)
li Positiv	2 (2)
fraglich	1 (1)
ohne Angabe	13 (13.3)
ASA N (%)	
1	4 (4.1)
2	86 (87.8)
3	8 (8.2)
4	0
Frühgeburtlichkeit N (%)	
<37.SSW	86 (87.8)
\geq37.SSW	11 (11.2)
Geburtsgewicht in g mw (\pm STD) median (25%-75% Quartile)	1605 (771.8) 1500 (1000 - 1995)
Vorerkrankungen N (%)	
Bronchopulmonale Dysplasie	6 (6.1)
Infantile Cerebralparese	88 (89.8)
Orthopädische Vorerkrankung	19 (19.4)
Periventrikuläre Leukomalazie	23 (23.5)
Nierenzysten	1 (1)
Sonstige Neurologische Vorerkrankung	35 (35.5)
Epilepsie	5 (5.1)
Kardiologische Vorerkrankung	8 (8.2)
Augenerkrankung	15 (15.3)
Genetische Vorerkrankung	2 (2)
Pulmologische Vorerkrankung	7 (7.1)
Psychische Vorerkrankung	13 (13.3)
Gastrointestinale Vorerkrankung	4 (4.1)
Urologische Vorerkrankung	2 (2)
Hämatologische Vorerkrankung	2 (2)
Muskuläre Vorerkrankung	3 (3.1)
Rheumatologische Vorerkrankung	1 (1)

5.2. Intraoperative Narkoseführung und Behandlungsdaten der Kinder

Entsprechen der SOPs der Klinik wurde bei allen Kindern die selektive dorsale Rhizotomie in einer balancierten Allgemeinanästhesie durchgeführt. Fast alle Kinder (96.9%) wurden mit Propofol als Hypnotikum, Remifentanil als Analgetikum und Cisatracurium als Muskelrelaxans eingeleitet. Die Narkose wurde dann mit dem volatilen Anästhetikum Sevofluran und dem Analgetikum Remifentanil fortgeführt (95%). Mehr als die Hälfte des Studienkollektives (57.1%) bekamen eine PONV-Prophylaxe mit Ondansetron oder Dexamethason. Zur postoperativen Analgesie wurde zusätzlich zum PDK bei fast allen Kindern Metamizol und Piritramid verabreicht (88.8% und 87.8%). Um die Kontraktilität der Muskelfasern für eine Reizantwort auf die intraoperativen elektrischen Testimpulse aufrecht zu erhalten, wurde nach der Einleitung der Allgemeinanästhesie auf eine weitere intraoperative Gabe von Muskelrelaxanzien verzichtet⁴¹. Der peridurale Katheter wurde in fast dreiviertel der Kinder (71.4%) zwischen den Zwischenwirbelräume L2/L3 platziert. Die mittlere Liegedauer der periduralen Katheters in dem Studienkollektiv betrug 4 Tage (Tabelle 3) und die meistens Kinder konnten nach 10 Tagen in ein Früh-Rehabilitationszentrum verlegt werden.

Tabelle 2: Intraoperative Versorgung und Narkoseführung (N=98). Angaben absolut (N) und in Prozent (%).

		N=98
Hypnotikum N (%)		
	Propofol	95 (96.9)
	Thiopental	3 (3.1)
Volatiles Anästhetikum, Lachgas N (%)		
	Desfluran	1 (1)
	Sevofluran	95 (96.9)
	Lachgas	4 (4.1)
	Kein volatiles Anästhetikum	1 (1)
Muskelrelaxans N (%)		
	Cisatracurium	90 (91.8)
	Rocuronium	1 (1)
	Kein Muskelrelaxans	7 (7.1)
PONV Prophylaxe N (%)		
	Ondansetron	46 (46.9)
	Dexamethason	32 (32.7)
	Dimenhydrinat	4 (4.1)
	Tropisetron	3 (3.1)
	Keine PONV Prophylaxe	42 (42.9)
Weitere Medikamente N (%)		
	Clonidin	14 (14.3)
	Midazolam	7 (7.1)
	Ketamin	2 (2)
	Akrinor	10 (10.2)
	Etilefrin	9 (9.2)
	Noradrenalin	3 (3.1)
	Atropin	4 (4.1)
Analgesie intraoperativ N (%)		
	Remifentanil	98 (100)
	Piritramid	86 (87.8)
	Metamizol	87 (88.8)
	Paracetamol	8 (8.2)
	Ketamin	2 (2)
PDK Höhe N (%)		
	TH11	12 (12.2)
	L1	7 (7.1)
	L2	8 (8.2)
	L3	70 (71.4)

Tabelle3: Behandlungsdaten der Kinder (N=98). Angaben Mittelwert (mw) und Standardabweichung (STD), sowie 25%-Quartile, Median und 75%-Quartile.

	N=98
PDK Liegedauer in Tagen mw (\pm STD) Median (25%-75% Quartile)	3.9 (\pm 1.1) 4 (3 - 4)
Verweildauer Krankenhaus in Tagen mw (\pm STD) Median (25%-75% Quartile)	10.7 (\pm 2.7) 10 (9 - 10)

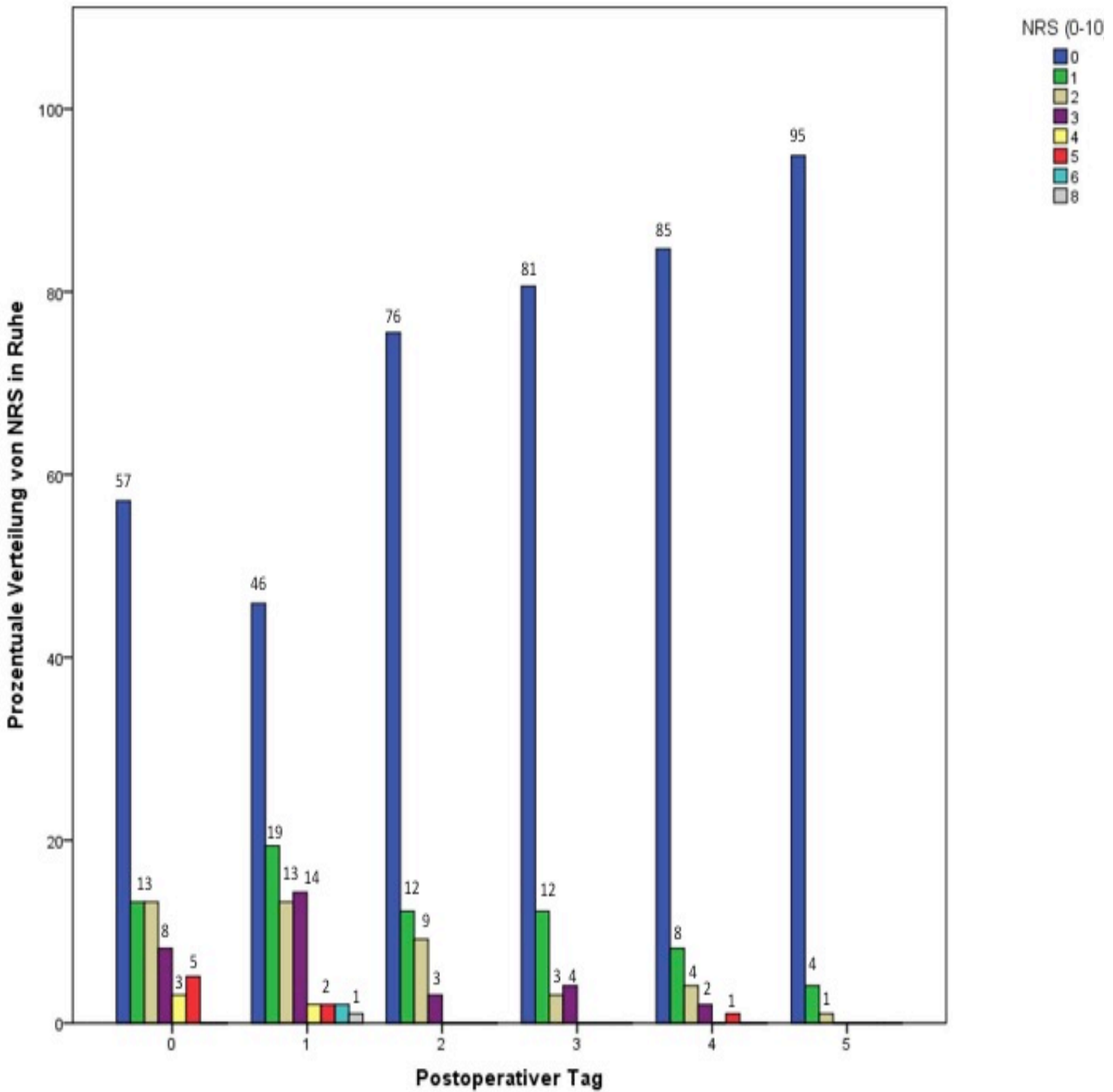
5.3. Primärer Endpunkt

5.3.1. NRS-Scores in den ersten fünf postoperativen Tagen in Ruhe

In der Abbildung 5 wird die prozentuale Verteilung der unterschiedlichen Schmerzintensitäten in Ruhe über die ersten 5 postoperativen Tage dargestellt. Aus der Graphik ist ersichtlich, dass über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg die Mehrheit der Kinder in Ruhe einen NRS-Score unter der festgelegten Interventionsgrenze von 3 angab. Haben am ersten postoperativen Tag nur einzelne Kinder einen NRS > 3 (N=7.7%) und lediglich ein Kind ein NRS von 8 angegeben, so gaben an den Folgetagen mehr als 80% der Kinder (z.B. 93% am 3. post operativen Tag) einen NRS von 0-1 in Ruhe an.

Der höchste mittlere NRS-Score wurde am 1. postoperativen Tag beobachtet und lag bei im Mittel 1.28 (Standardabweichung \pm 1.62). Nach dem ersten postoperativen Tag sanken die mittleren NRS-Scores unter dem Wert von 1 und blieben über die Zeit konstant auf einem niedrigen Niveau (POD2: 0.40 ± 0.78 ; POD3: 0.31 ± 0.72 ; POD4: 0.28 ± 0.78 ; POD5: 0.06 ± 0.28).

Abbildung 5: NRS-Scores in den ersten 5 postoperativen Tagen in Ruhe. Prozentuale Verteilung der unterschiedlichen Schmerzintensitäten in Ruhe über die ersten 5 postoperativen Tage. Dargestellt ist der jeweilige maximale NRS Wert dreier NRS Erhebungen über den Tagesverlauf. Angaben in Prozent (%).

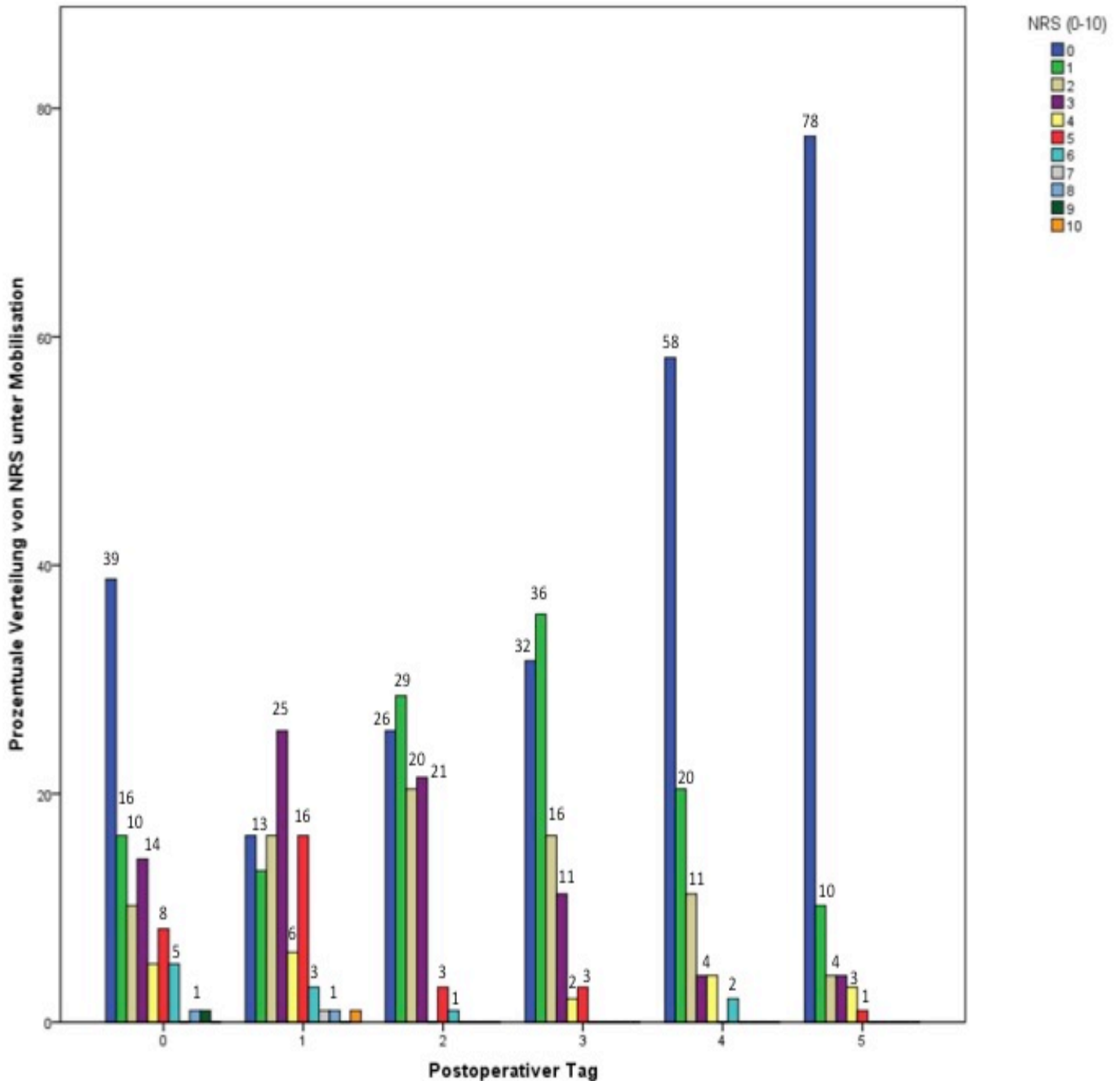


5.3.2. NRS-Scores in den ersten fünf postoperativen Tagen unter Mobilisation

In der Abbildung 6 wird die prozentuale Verteilung der unterschiedlichen Schmerzintensitäten unter Mobilisation über die ersten 5 postoperativen Tage dargestellt. Aus der Graphik ist ersichtlich, dass über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg die Mehrheit der Kinder unter Mobilisation einen NRS-Score unter der festgelegten Interventionsgrenze von 5 angab. Sind am ersten postoperativen Tag die meisten Kinder (71%) mit einem NRS von 0-3 schmerzzufrieden, wurden dennoch in weniger als 30% der Kinder unterschiedliche Schmerzintensitäten bis hin zu einem NRS von 10 (ein Fall) gemessen. In den Folgetagen nahm die Schmerzintensität weiter ab und war nur noch in Einzelfällen bei einem NRS > 5 (z.B. 2% am 4. Postoperativen Tag) messbar.

Der Mittelwert des NRS-Scores unter Mobilisation zeigte einen maximalen Peak am ersten postoperativen Tag von fast 3 (2.72, Standardabweichung ± 2.01) und fiel konstant über die folgenden postoperativen Tagen weiter ab (POD 2: 1.55 ± 1.33 ; POD3: 1.26 ± 1.25 ; POD4: 0.84 ± 1.08 ; POD 5: 0.48 ± 1.08).

Abbildung 6: NRS-Scores in den ersten 5 postoperativen Tagen unter Mobilisation. Prozentuale Verteilung der unterschiedlichen Schmerzintensitäten unter Mobilisation über die ersten 5 postoperativen Tage. Dargestellt ist der jeweilige maximale NRS Wert dreier NRS Erhebungen über den Tagesverlauf. Angaben in Prozent (%).

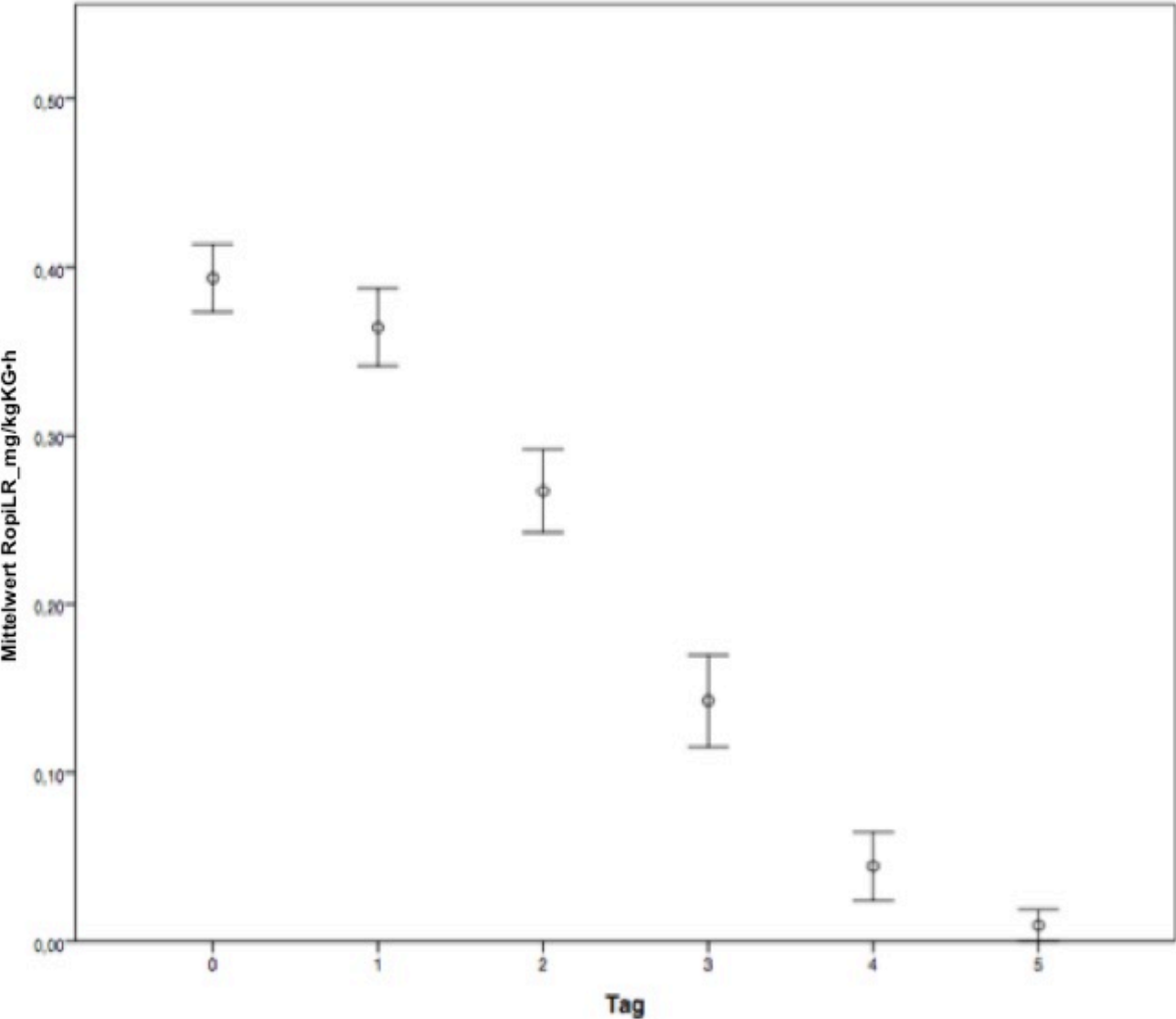


5.4. Weitere Studienendpunkte

5.4.1. Ropivacain-Verbrauch über den Periduralkatheter in den ersten fünf postoperativen Tagen

In der Abbildung 7 wird der mittlere Ropivacain-Verbrauch in den ersten 5 postoperativen Tagen gewichtsadaptiert als mg/kgKG·h dargestellt. Die maximale Dosierung von Ropivacain über den periduralen Katheter liegt zwischen 0.3 und 0.4mg/kgKG·h (Höchstdosis empfohlen in den Charité SOPs³⁵ 0.6mg/kgKG·h) und wurde in den ersten 48 Stunden nach dem Eingriff erreicht. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme des Ropivacain-Verbrauchs und der Mittelwert lag konstant unter 0.3mg/kgKG·h.

Abbildung 7: Mittelwert des Ropivacain Verbrauchs in mg/kgKG·h in den ersten 5 postoperativen Tagen. Angaben von Mittelwert (mw) und Standardabweichung (STD).



5.4.2. Tagessumme der periduralen Boli über den Periduralkatheter in den ersten fünf postoperativen Tagen

In der Abbildung 8 wird der Mittelwert der Tagessumme an epidural verabreichten Boli über den PDK dargestellt. Im Mittelwert forderten sich die Kinder über den gesamten Beobachtungszeitraum in Summe weniger als zweimal pro Tag einen zusätzlichen PDK-Bolus ab. Ab dem 3. postoperativen Tag lag dieser Mittelwert bei ein bis zwei PDK-Boli pro Tag.

Die Abbildung 9 zeigt den Verbrauch in mg/kgKG der abgeforderten Boli als Mittelwert an. Im Mittel wurden knapp 0.3mg/kgKG in den ersten beiden postoperativen Tagen verbraucht (Abbildung 9). Ab dem 3. postoperativen Tag fiel der Verbrauch ab und erreichte am 4. postoperativen Tag eine Dosis von rund 0.1mg/kgKG (Abbildung 9).

Abbildung 8: Anzahl der PDK-Boli als Tagessumme in den ersten 5 postoperativen Tagen. Angaben als Mittelwert (mw) und Standardabweichung (STD).

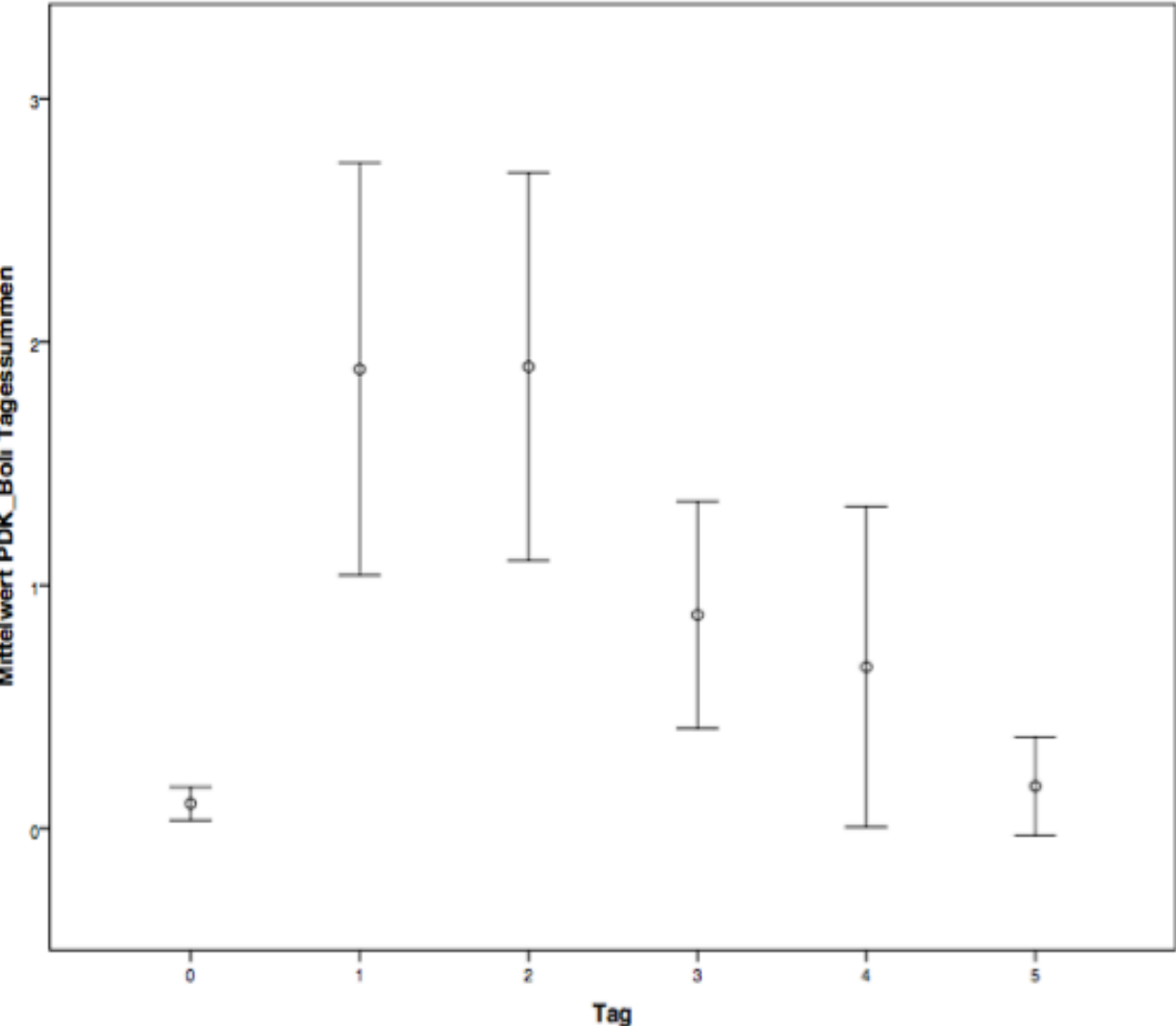
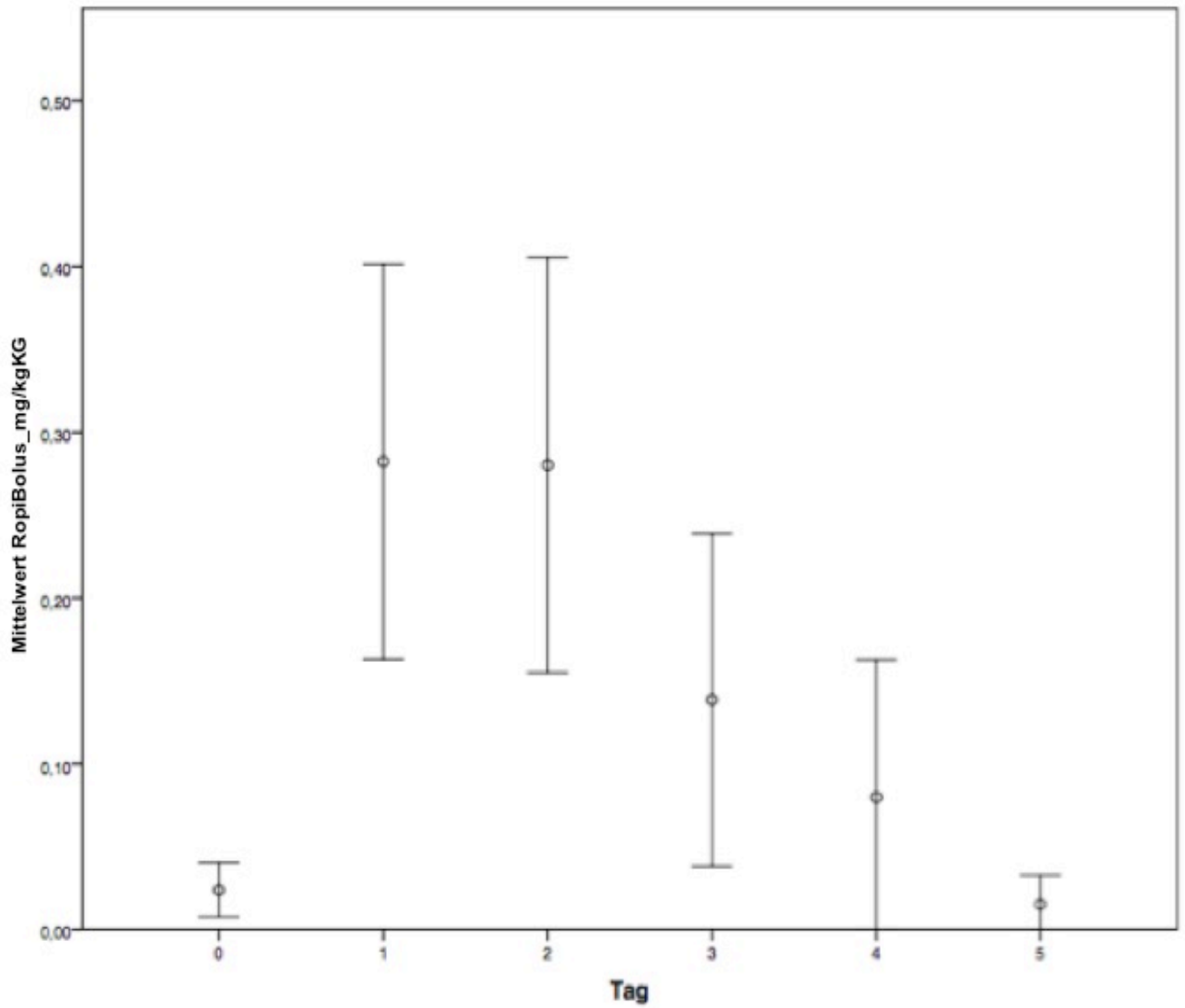


Abbildung 9: Ropivacain Boli in mg/kgKG in den ersten 5 postoperativen Tagen.

Angaben als Mittelwert (mw) und Standardabweichung (STD).



5.4.3. Analgetika Verbrauch und antiemetische Therapie in den ersten fünf postoperativen Tagen

In der Tabelle 4 sind die zusätzlich zur epiduralen Schmerztherapie verwendeten Analgetika während der ersten 5 postoperativen Tagen dargestellt. Das auf Station verwendete Schmerzschema sieht Metamizol als festes Nichtopioid Analgetikum über den gesamten Beobachtungszeitraum vor und kam somit bei über 90% der Kinder bis zum 4 postoperativen Tag und bei ca. 75% der Kinder noch am 5 postoperativen Tag zum Einsatz. Paracetamol wurde in etwa der Hälfte aller Kinder (49-54%) an den ersten drei postoperativen Tagen verabreicht, am 4. und 5. postoperativen Tag noch bei ca. 40% der Kinder. Am Tag des operativen Eingriffs erhielten ca. ein Drittel (32%) der Kinder Piritramid als Opioid, wobei sich die Gabe von Piritramid bis zum 5. postoperativen Tag auf 1% der Kinder verringerte. Ibuprofen wurde meistens ab dem 5. postoperativen Tag bei ca. 13% der Kinder verwendet. Weitere Analgetika wie Tramadol, Ketamin und Amytriptilin wurden nur in einzelnen Fällen benötigt (1-3.1%). Analgetische Adjuvantien wie Neuroleptika (Carbamazepin oder Pragabalin) und Benzodiazepine (Midazolam, Diazepam oder Lorazepam) kamen nur vereinzelt über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg bei den Kindern zum Einsatz (1-5.1%). Die Tabelle 5 zeigt des Weiteren die Häufigkeit der Anwendung einer antiemetischen Therapie in den ersten 5 postoperativen Tagen. Die am häufigsten verwendeten Medikamente gegen Übelkeit und Erbrechen in der früh-postoperativen Phase waren Ondansetron, Dexamethason, Metoclopramid und Dymenhydrinat. Aus den dargestellten Daten ist ersichtlich, wie vorwiegend in den ersten 3 postoperativen Tagen die Verabreichung von Antiemetika notwendig war: Bis zu einem Drittel (36.7%) der Kinder litt unter postoperativer Übelkeit und Erbrechen. Nach dem 3. postoperativen Tag reduzierte sich die Anwendung von Antiemetika deutlich und war nur in einzelnen Fällen (4.1%) notwendig.

Tabelle 4: Verwendete Analgetika in den ersten 5 postoperativen Tagen. Angaben absolut (n) und in Prozent (%).

N = 98	OP-Tag Anzahl (%)	1. Post-OP-Tag	2. Post-OP-Tag	3. Post-OP-Tag	4. Post-OP-Tag	5. Post-OP-Tag
Metamizol	94 (95.9)	94 (95.9)	93 (94.9)	96 (98)	92 (93.9)	74 (75.5)
Paracetamol	49 (50)	53 (54.1)	49 (50)	48 (49)	42 (42.9)	38 (38.8)
Piritramid	32 (32.7)	18 (18.4)	8 (8.2)	3 (3.1)	4 (4.1)	1 (1)
Ibuprofen	3 (3.1)	2 (2)	2 (2)	7 (7.1)	5 (5.1)	13 (13.3)
Tramadol	0 (0)	1 (1)	3 (3.1)	3 (3.1)	1 (1)	2 (2)
Ketamin	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Amytriptillin	0 (0)	1 (1)	3 (3.1)	3 (3.1)	3 (3.1)	3 (3.1)
Oxcarbazepin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Carbamazepin	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Pregabalin	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	2 (2)
Midazolam	5 (5.1)	2 (2)	5 (5.1)	3 (3.1)	0 (0)	0 (0)
Diazepam	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lorazepam	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Chloralhydrat	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)

Tabelle 5: Antiemetische Therapie in den ersten 5 postoperativen Tagen. Angaben absolut (n) und in Prozent (%).

N = 98	OP-Tag Anzahl (%)	1. Post-OP-Tag	2. Post-OP-Tag	3. Post-OP-Tag	4. Post-OP-Tag	5. Post-OP-Tag
Antiemetische Therapie	36 (36.7)	26 (26.5)	25 (25.5)	9 (9.2)	8 (8.2)	4 (4.1)

5.4.4. Postoperative Komplikationen/Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der periduralen Analgesie

In der Tabelle 6 werden die postoperativen Komplikationen und Nebenwirkungen dargestellt, welche potentiell auf die peridurale analgetische Behandlung zurückzuführen sind. Etwa die Hälfte aller Kinder (51.0%) litten postoperativ unter gastrointestinalen Komplikationen in Form von Übelkeit/Erbrechen oder Obstipation. In weniger als der Hälfte (38.8%) der Kinder wurden neurologische Komplikationen in Form von Parästhesien, Hypästhesien, Kopfschmerzen, Schwindel, Allodynien, motorischer Block und Myoklonien beobachtet. Bei weniger als ein Zehntel (8.1%) der Kinder traten ein postoperativer Pruritus oder respiratorische Komplikationen wie inspiratorischer Stridor oder Sauerstoffdesaturation (6.1%) auf. Nur in einzelnen Fällen wurde eine urologische Komplikation in Form eines Harnverhaltes (5.1%) oder eine kardiovaskuläre Komplikation in Form einer Hypotonie (4.1%) beobachtet. Infektionszeichen in Form von Fieber oder Rötung/Schwellung der Einstichstelle wurden während der ersten 5 postoperativen Tage in keinem Fall beobachtet. In zwei Fällen wurde postoperativ eine zusätzliche chirurgische Intervention nötig: Im ersten Fall entwickelte ein Kind 3 Wochen postoperativ eine Liquorfistel mit Zeichen einer Meningitis, im 2. Fall war eine chirurgische Wundrevision zur Entfernung eines an den paravertebralen Muskeln fixierten Katheters erforderlich. In beiden Fällen gestaltete sich der weitere postoperative Verlauf komplikationslos.

Tabelle 6: Perioperative Komplikationen und Nebenwirkungen, welche potentiell auf die peridurale analgetische Behandlung zurückzuführen sein könnten. Angaben absolut (N) und in Prozent (%).

N=98	Gesamte Anzahl (%)
Gastrointestinale Komplikationen (Erbrechen, Übelkeiten, Obstipation)	50 (51.0)
Neurologische Komplikationen (Parästhesie, Hypästesien, Kopfschmerzen, Schwindel, Allodynien, motorischer Block, myoklonien)	35 (38.8)
Juckreiz	8 (8.1)
Respiratorische Komplikationen (Inspiratorischer Stridor, Sauerstoffdesaturation, Husten)	6 (6.1)
Urologische Komplikationen (Harnverhalt)	5 (5.1)
Kardiovaskuläre Komplikationen (Blutdruckabfall)	4 (4.1)
Infektionen (Fieber, ESS gerötet/druckdolent, Hämatom)	0 (0)

5.4.5. Kinder mit Residualschmerz versus Kinder mit kompletter Analgesie mittels Periduralkatheter: Basischarakteristika und Nebendiagnosen

In dieser Studie wurden 17 Kinder identifiziert, bei denen unter der Periduralanalgesie ein relevanter und therapiebedürftiger Schmerz bestand (Abbildung 4). In diesen Fällen wurde ein Schmerscore NRS>3 über 24 Stunden registriert, in Gegensatz zu den N=81 Kindern, bei denen lediglich sehr niedrige Schmerzintensitäten erhoben werden konnten. Tabelle 6 listet die Basischarakteristika beider Gruppen auf. Abgesehen vom Körpergewicht bestehen keine signifikanten Unterschiede in den Basischarakteristika: Die Kinder der nicht „nicht-schmerzzufrieden“-Gruppe waren im Durchschnitt 2kg schwerer als die Kinder in der „schmerzzufrieden“-Gruppe. Alle anderen Basischarakteristika zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Zwar traten in beiden Gruppen verschiedene Nebendiagnosen bzw. Begleiterkrankungen (u.a. pulmologische, orthopädische, neurologische, psychische und kardiologische Vorerkrankungen, periventrikuläre Leukomalazie, Infantile Zerebralparese und Augenerkrankungen) auf (Tabelle 7), jedoch konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der „schmerzzufrieden“- und der „nicht-schmerzzufrieden“-Gruppe identifiziert werden.

In der univariaten Analyse potentieller Risikofaktoren (Tabelle 8) für ein Versagen der postoperativen Analgesie mittels PDK („nicht-schmerzzufrieden“) zeigte sich zunächst, dass die Medikation mit Ropivacain + Sufentanil versus Ropivacain Monotherapie keinen signifikanten Einfluss zu haben scheint (OR 1.479, 95% CI 0.518-4.221, p=0.465). In der weiterführenden multiplen Regressionsanalyse wurden dann zusätzlich Geschlecht, Gewicht und Alter in das Modell eingeführt. Dabei wiesen auch die Kombination dieser Medikamente über den periduralen Katheter (Ropivacain 0.2% + Sufentanyl 0.1µg/ml) mit einer OR von 1.356 (95% CI 0.518-4.221, p=0.604) keinen statistisch signifikanten Einfluss auf. Auch die Faktoren Geschlecht, Gewicht und Alter stellten keine signifikanten Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf der postoperativen Analgesie mittels PDK dar. Ausgehend von dieser Risikoanalyse konnte kein Faktor identifiziert werden, der eine Vorhersage von spezifischen Problemen bei der postoperativen Analgesie möglich machen würde.

Tabelle 7: Basischarakteristika „schmerzzufrieden“ (SZ)- versus „nicht-schmerzzufrieden“ (NSZ)-Gruppe. Angaben absolut (N) und in Prozent (%). Mittelwert (mw), Standardabweichung (STD) sowie 25%-Quartile, Median und 75%-Quartile. P-Wert (p): Signifikanz zwischen den Gruppen.

N=98	„SZ“ N=81	„NSZ“ (NRS >3, >24h) N=17	p
Weibliches Geschlecht N(%)	36 (44%)	7 (41.2%)	0.512
Alter in Jahren mw (\pm STD) Median (25%-75% Quartile)	6.6 (\pm 3.1) 6 (4-8)	8.2 (\pm 4.0) 7 (5-11)	0.108
Gewicht in Kg mw (\pm STD) Median (25%-75% Quartile)	22.3 (\pm 9.5) 19.6 (15.5-25.3)	28.0 (\pm 11.4) 24.6 (19.0-35.0)	0.024
Verweildauer im Krankenhaus in Tagen mw (\pm STD) Median (25%-75% Quartile)	10.7 (\pm 2.7) 10 (9-10)	10.6 (\pm 2.9) 10 (9-11)	0.436
Verweildauer auf ITS in Tagen mw (\pm STD) Median (25%-75% Quartile)	0.9 (\pm 1.3) 1 (0-1)	0.5 (\pm 0.5) 1 (0-1)	0.241
PDK-Liegedauer in Tagen mw (\pm STD) Median (25%-75% Quartile)	3.74 (\pm 1.1) 4 (3-4)	4.58 (\pm 1.0) 4 (4-5)	0.004
PDK Lagehöhe N(%) Th11 L1 L2 L3	11 (13.6%) 6 (7.4%) 7 (8.6%) 57 (70.3)	1 (5.9%) 2 (11.8%) 1 (5.9%) 13 (76.5%)	0.822
PDK Medikamente N(%) Ropivacain Ropivacain + Sufentanil	46 (56.8%) 35 (43.2%)	8 (47.1%) 9 (52.9%)	0.593

Tabelle 8: Nebendiagnosen SZ- versus NSZ – Gruppe. Angaben absolut (N) und in Prozent (%).

P-Wert (p): Signifikanz zwischen den Gruppen.

N=98	„SZ“ N=81	„NSZ“ (NRS >3, >24h) N=17	p
Pulmologische Vorerkrankung N (%)	13 (16%)	0 (0)	0.116
Infantile Cerebralparese N (%)	74 (91.4%)	14 (82.4%)	0.371
Orthopädische Vorerkrankung N (%)	17 (21%)	2 (11.8%)	0.513
Periventriculäre Leukomalazie N(%)	20 (24.7%)	3 (17.6%)	0.755
Sonstige Neurologische Vorerkrankung N(%)	30 (37.0%)	7 (41.2%)	0.787
Kardiologische Vorerkrankung N(%)	6 (7.4%)	2 (11.8%)	0.624
Augenerkrankung N(%)	13 (16.0%)	2 (11.8%)	>0.999
Psychische Vorerkrankung N(%)	12 (14.8%)	1 (5.9%)	0.455

Tabelle 9: Risikofaktorenanalyse für ein insuffizientes Ansprechen der PDA, multiple logistische Regressionsanalyse

Faktor	OR	95% CI	p
Geschlecht männlich versus weiblich	1.020	0.335 – 3.107	0.973
Gewicht in Kg	0.973	0.698 – 1.356	0.871
Alter in Jahren	1.055	0.950 – 1.172	0.314
PDK RS versus R - Medikation	1.356	0.429 – 4.286	0.604

5.4.6. „Follow up“ nach drei und nach zwölf Monaten postoperativ: „schmerzzufrieden“- versus „nicht-schmerzzufrieden“-Gruppe

Von den 98 in dieser Studie analysierten Kindern wurden 6 postoperativ nicht ambulant durch das SPZ betreut und 12 Akten waren nicht konsultierbar. Schlussendlich konnten 14 Kinder der „nicht-schmerzzufrieden“-Gruppe und 66 der „schmerzzufrieden“-Gruppe im Langzeitverlauf analysiert werden (Abbildung 4).

In der „schmerzzufrieden“-Gruppe waren bei einem Kind nach 3 Monaten Hinweise auf eine schmerzhafte Allodynie an beiden Füßen beschrieben, ein weiteres Kind klagte über somatische Schmerzen an beiden Knien nach 12 Monaten (Tabelle 10). In der „nicht-schmerzzufriedenen“-Gruppe wurden bei einem Kind am rechten Oberschenkel somatische Schmerzen nach 3 Monaten und für drei weitere Kinder nach 12 Monaten (jeweils am rechten Oberschenkel, an der rechten Fußsohle und im dritten Fall an beiden Knie) berichtet. In der „schmerzzufriedenen“-Gruppe benötigten zwischen 1.5 und 7.6% der Kinder nach 3 Monaten eine Schmerztherapie in Form von NSAR, Opiaten oder Neuroleptika (Tabelle 10). Nach 12 Monaten erhielten nur noch 2 Kinder eine analgetische Therapie. In der „nicht-schmerzzufrieden“-Gruppe war nur bei einem Kind nach 3 Monaten eine analgetische Therapie mit Ibuprofen nötig. Insgesamt bestand nach 12 Monaten bei keinem der Kinder ein Hinweis auf einen neuropathischen Schmerz. Ebenso wurde für beide Gruppen (97 - 100% der „schmerzzufrieden“- und 100% der „nicht-schmerzzufrieden“-Gruppe) eine bessere Beweglichkeit und eine Reduktion der Spastik beschrieben. Nur in 5 Fällen nach 3 Monaten und in 2 Fällen nach 12 Monaten in der „schmerzzufrieden“-Gruppe war eine antispasmodische Therapie mittels Baclofen oder Botulinum notwendig.

Tabelle 10: Follow-up „schmerzzufrieden“ (SZ)- versus „nicht-schmerzzufrieden“ (NSZ)-Gruppe. nach 3 und 12 Monate (Mo) postoperativ. Angaben absolut (N) und in Prozent (%). P-Wert (p):
Signifikanz zwischen den Gruppen.

N=80	„SZ“ N=66		„NSZ“ (NRS>3, >24h) N=14	
	3 Mo	12 Mo	3 Mo	12 Mo
Schmerzen N(%):				
Persistierende Schmerzen	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (7.1)	3 (21.4)
Parästhesien	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Keine Schmerzen	65 (98.5)	65 (98.5)	13 (93.9)	11 (78.6)
Analgetika N(%):				
Paracetamol	4 (6.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Novaminsulfon	2 (3.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ibuprofen	5 (7.6)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)
Opiate	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sonstige (Gabapentin, Tetrazepam, Fluvoxamin)	2 (3.0)	2 (3.0)	0 (0)	0 (0)
Motorik N(%):				
Bessere Beweglichkeit	64 (97.0)	66 (100)	14 (100)	14 (100)
Spasmolytikum nötig (Baclofen, Botulinum):	5 (7.6)	2 (3.0)	0 (0)	0 (0)

6. DISKUSSION

In dieser retrospektiven Untersuchung konnte bei Kindern mit infantiler Zerebralparese nach selektiver dorsaler Rhizotomie die Wirksamkeit der postoperativen Schmerzbehandlung mittels Periduralanästhesie im Sinne einer Schmerzreduktion auf einen NRS <3 nachgewiesen werden. Ein niedriger Bedarf an begleitenden Analgetika im gesamten Beobachtungszeitraum, bzw. deren kontinuierliche Reduktion im postoperativen Verlauf, bestätigen die Wirksamkeit einer Periduralanalgesie nach selektiver dorsaler Rhizotomie. Dabei scheint der kombinierte postoperative analgetische Ansatz, bestehend aus über den PDK verabreichtem Schmerzmittel (Ropivacain mit/ohne Sufentanil) und der zusätzlichen Anwendung von Metamizol die Basis einer effektiven Schmerztherapie für diese Kinder zu sein.

Dies gilt nicht nur für die unmittelbare postoperative Phase, auch im Langzeit- „Follow up“ blieben ein erneutes Schmerzleiden oder ein erhöhter Analgetikabedarf ein Jahr nach der Operation aus. Dennoch sind häufig auftretende Nebenwirkungen wie Übelkeit/Erbrechen, Kopfschmerzen oder Parästhesien vor allem auf die peridurale analgetische Behandlung zurückzuführen. Grundsätzlich ist das kombinierte analgetische Verfahren mittels Periduralanalgesie für Kinder nach selektiver dorsaler Rhizotomie als sicher einzuschätzen, denn schwerwiegende Komplikationen wie Sauerstoffdesaturation und Blutdruckabfall oder ein verlängerter Aufenthalt auf einer Überwachungsstation sind nur sehr selten zu beobachten. Setzt man für eine effektive postoperative analgetische Behandlung das NRS Niveau auf < 3 in Ruhe, um somit z.B. auch eine frühzeitige Mobilisation der Kinder zu gewährleisten, dann ließen sich trotz der kombinierten analgetischen Therapie mittels Periduralanalgesie Kinder identifizieren, bei denen zwar kein Versagen der Methode nachzuweisen war, die jedoch im Hinblick auf die Effektivität der analgetischen Behandlung als „nicht-schmerzzufrieden“ angesehen werden mussten. Dieses bewusst niedrige NRS-Niveau zielte darauf ab, eine Analyse von möglichen signifikanten Risikofaktoren für eine eingeschränkte Wirkung der Periduralanalgesie vornehmen zu können. Jedoch konnten keine entsprechenden Risikofaktoren dadurch identifiziert werden. Selbst die theoretisch wirksamere Kombinationstherapie mit Ropivacain und Sufentanyl scheint kein Prädiktor für eine noch suffizientere Analgesie bzw. Ansprechen auf die Schmerztherapie zu sein.

6.1 Basischarakteristika und Behandlungsdaten der Kinder

Die demographischen, biometrischen sowie anamnestischen Basischarakteristika unserer Studienpopulation unterscheidet sich nicht von den Studienpopulation anderer Untersuchungen von Sparkles et al.²⁷ oder Moore et al.³⁴. Wie auch in unserer Untersuchung sind die Kinder vom Geschlecht gleichmäßig verteilt und ASA 2 klassifiziert. In unserer Untersuchung erlitten fast alle Kinder eine Frühgeburtlichkeit und eine infantile Zerebralparese. Dies entspricht den Daten von Sparkles et al.²⁷, die für 24 von 28 Kindern eine infantile Zerebralparese in ihrer prospektiven Studie beschrieben. In einer retrospektiven Untersuchung von 72 Kindern zur elektiven dorsalen Rhizotomie von Moore et al.³⁴ lag das mittlere Alter wie in unserer Untersuchung bei 6 Jahren. Die geringen Abweichungen innerhalb der Behandlungsdaten zur Narkoseführung bestätigen eine hohe klinikinterne Standardisierung des anästhesiologischen Verfahrens für diesen Eingriff.

6.2 Postoperatives Schmerzempfinden in Ruhe und unter Mobilisation

Das kombinierte postoperative analgetische Protokoll bestehend aus der periduralen Schmerztherapie und der festen Anwendung von intravenösen Analgetika, ergab eine effektive postoperative Analgesie mit einem NRS- Niveau >3 in Ruhe und unter Mobilisation als Interventionsgrenze bei Kindern nach selektiver dorsaler Rhizotomie. In der retrospektiven Untersuchung von Moore et al.³⁴ bestätigte sich, dass ein peridurales Analgesieverfahren mit Ropivacain und Hydromorphon im Vergleich zu einer reinen intravenösen Analgesie mit Fentanyl und Diazepam eine signifikante Reduktion der postoperativen Schmerzen in den ersten 48 Stunden nach einer selektiven dorsalen Rhizotomie (POD 0-2) bewirken kann. Dazu wurden die Schmerzen mittels „FLACC Behavioral Scale“ für Kinder unter 3 Jahre oder mit dem FACES-Score für Kinder über 3 Jahren erhoben^{36,42}. Die Daten belegen eine mögliche Reduktion der Schmerzen, sowohl innerhalb eines konstant niedrigen Schmerzniveaus, als auch bei seltenen, akuten starken Schmerzereignissen³⁴. Die mittlere Schmerzintensität in der „periduralen“ Gruppe schwankte in den ersten 24 postoperativen Stunden zwischen 0.67 und 1.26, während in der „systemischen“ Gruppe eine Schmerzintensität mit einem Peak von 4.93 in den ersten postoperativen

Stunden erreicht wurde. Für die „systemische Gruppe“ blieb auch in den ersten 16h nach der Operation die Schmerzintensität auf einem 3.75-fach höheren Niveau als in der periduralen Gruppe³⁴. Die Kinder in der periduralen Gruppe erlitten deutlich weniger Episoden von starken Schmerzen (Schmerzscore >5) im Vergleich mit den Kindern der systemischen Gruppe (9.6% versus 68.3% in den ersten 24 Stunden nach dem Eingriff)³⁴.

Die prospektive, randomisierte Studie mit 27 Kindern von Malviya et al²⁶ verglich die peridurale Analgesie mittels Morphin (30µg/KgKG als initialen Bolus, dann kontinuierlich mit 3µg/kgKG·h) mit intravenös verabreichten Opiaten (Morphin, intraoperative Loading-Dose 0.05-0.1mg/kgKG; Morphin PCA 0.02mg/kgKG maximal alle 10 Minuten, Dosismaximum 0.3mg/kgKG alle 4 Stunden). Auch in dieser Untersuchung²⁶ wurde die Schmerzintensität mittels „FLACC Behavioral Scale“ erhoben⁴². Diese Daten belegen, dass ein peridurales Analgesieprotokoll zu einem besseren Komfort und reduzierter Schmerzintensität innerhalb ersten 24 postoperativen Stunden bei den Kindern nach selektiver dorsaler Rhizotomie führt²⁶. In Übereinstimmung mit unseren Daten und den Daten von Moore et al.³⁴ wurde in dieser Untersuchung ein Schmerzmaximum in den ersten 24 Stunden beobachtet, wobei auch in dieser Untersuchung die „peridurale“ Analgesie ein deutlich niedrigeres Schmerzniveau (<2) am ersten postoperativen Tag im Vergleich zur „PCA“ Gruppe (>4) aufwies²⁶. Andererseits berichten Geiduschek et al.²⁵ in ihrer retrospektiven Untersuchung bei 55 Kindern nach selektiver dorsaler Rhizotomie über eine erfolgreiche analgetische Therapie mittels kontinuierlicher Gabe von Morphin intravenös (20-40µg/kgKG·h). Allerdings wurde die Schmerzintensität in dieser Studie ohne Anwendung eines standardisierten Messverfahrens vom Pflegepersonal erhoben²⁵. Zusätzlich musste in dieser Studie die verwendete Dosis von intravenösem Morphin in mehreren Fällen deutlich erhöht werden (bis 60µg/kgKG·h) und alle Kinder litten unter postoperativen Muskelspasmen, die nur eingeschränkt mit Benzodiazepinen (u.a. Midazolam, Diazepam) zu behandeln waren²⁵. Dies lässt den Schluss zu, dass eine kombinierte peridurale Analgesie wie in unserer Untersuchung einer, z.B. kontinuierlichen intravenösen Morphingabe, vorzuziehen ist.

6.3. Schmerzmittelbedarf und Therapiedauer

Zu keinem Zeitpunkt der kombinierten postoperativen Schmerztherapie mittels Periduralanalgesie wurde die im Rahmen der Klinik internen SOP hinterlegten Höchstdosen von 0.6mg/kgKG·h Ropivacain peridural überschritten. Vielmehr weisen sowohl der moderate Verbrauch über eine kontinuierliche Laufrate der PCEA und deren sukzessive Reduktion im postoperativen Verlauf, als auch die nur relativ selten abgeforderten zusätzlichen epiduralen Boli auf eine suffiziente Schmerztherapie innerhalb des Beobachtungszeitraumes hin. Die dabei verwendeten Dosierungen sind kongruent zu den von Moore et al.³⁴ verwendeten Dosierungen von 0.2mg/kgKG·h Ropivacain 0.2% in Kombination mit 2.5µg/ml Hydromorphon über den periduralen Katheter. In der Studie von Malviya et al.²⁶ erhielten die Kinder über den periduralen Katheter 3µg/kgKG·h Morphin, bis zu einer maximalen Dosierung von 5µg/kgKG·h. Unter dieser Dosierung waren die Kinder in der periduralen Gruppe im Vergleich mit der systemischen Gruppe sowohl in Ruhe als auch unter Mobilisation schmerzzufrieden, erlitten weniger Episoden von Muskelspasmen und der peridurale Katheter konnte in der Regel am 3. POD entfernt werden²⁶. Dies entspricht den Therapiemerkmalen unserer Untersuchung mit einer durchschnittlichen Liegedauer des periduralen Katheters von 4 Tagen.

6.4. Postoperativer Analgetikaverbrauch

Im Rahmen des kombinierten Analgesieschemas mittels periduralen Katheter in Verbindung mit intravenös verabreichtem Metamizol als begleitende fest angesetzte Nichtopioid-Analgesie wurden Paracetamol, Piritramid und Ibuprofen nur optional bei Bedarf verwendet. Insbesondere bis zum ersten postoperativen Tag konnte zusätzlich mit der Gabe von intravenös verabreichtem Piritramid eine suffiziente Analgesie erreicht werden. Ab dem ersten postoperativen Tag reichte in der Regel eine begleitende NSAR Medikation (z.B. Ibuprofen, Diclofenac oder Ketorolac) unter Periduralanalgesie ohne zusätzliches intravenöses Opioid aus. Dennoch kann auch ein festes Schema mit Ketorolac i.v. (0.5mg/kgKG alle 6 Stunden) als NSAR in Verbindung mit einer periduralen Analgesie mittels Ropivacain und Hydromorphone, wie in der Arbeit Moore et al.³⁴ beschrieben, den postoperativen Opioid-Verbrauch reduzieren.

Auch die randomisierte Doppelblindstudie von Watcha et al.⁴³ mit 95 Kindern im Alter zwischen 5 und 15 Jahren verdeutlicht, dass die Verwendung von Ketorolac i.v. (0.9mg/kgKG) zur postoperativen Analgesie nach orthopädischen oder plastischen Eingriffen im Vergleich zu Morphin i.v. (0.1mg/kgKG) eine ähnliche Schmerzlinderung bewirken kann (VAS 49-62mm vs 38 bis 49mm). Jedoch waren im Vergleich zur „Morphin“ Gruppe (25% vs 59%) die Inzidenz von Erbrechen in der „Ketorolac“ Gruppe signifikant niedriger⁴³.

Die Anwendung von Benzodiazepin, wie z.B. Midazolam oder Diazepam, diente primär der Reduktion von postoperativen Muskelspasmen und war innerhalb der Studienpopulation nur in Einzelfällen von Nöten. Hingegen beschrieben Geiduschek et al.²⁵ eine Notwendigkeit von fest angesetzten intravenös verabreichtem Midazolam (10-30µg/kgKG·h als kontinuierliche Gabe und 0.5-2mg i.v. als Bolus) bei fast allen Kindern nach selektiver dorsaler Rhizotomie. In ihrer retrospektiven Untersuchung²⁵ zu 55 Kindern konnten unter dem Schmerzkonzept mit intravenösem Morphin und Midazolam oder Diazepam i.v. die postoperativen Muskelspasmen nur eingeschränkt kontrolliert bzw. therapiert werden. Der sich aus den Studiendaten ergebende Unterschied der notwendigen Midazolam Gaben im Vergleich zu der nur seltenen Applikation von Muskelrelaxanz innerhalb unserer Studienpopulation liegt vermutlich in der hemmenden Wirkung neuroaxial verabreichter Opioide im Hinterhorn begründet^{44,45}. Denn neuraxiale Opioide bewirken eine Art Blockierung der spinalen spastischen Reflexe bzw. haben einen hemmenden Einfluss auf die polysynaptische nozizeptive Afferenz im Hinterhorn des Rückenmarkes^{44,45}. Unsere Daten bestätigen somit erste Erkenntnisse von Malviya et al.²⁶, die die neuraxiale Gabe von Morphin (30µg/KgKG als initialer Bolus, dann kontinuierlich mit 3µg/kgKG·h) bei 27 Kindern nach selektiver dorsaler Rhizotomie als effektive Methode zur Reduktion der Inzidenz von postoperativen Muskelspasmen beschrieben haben. In der prospektiven Untersuchung von Sparkles et al.²⁷ bei 28 Kindern zwischen 2 und 12 Jahren vermochte ein neuraxial verabreichter Bolus von 0.5mg/kgKG Morphin eine signifikant verbesserte Mobilisation der Kinder nach selektiver dorsaler Rhizotomie zu erzielen. Kein Kind in ihrer Studie benötigte weitere Analgetika oder Narkotika in den ersten drei postoperativen Tagen. Dews et. al.⁴⁶ beschreiben in ihrer randomisierten, prospektiven doppelblinden Studie von 27 Kindern im Alter zwischen 3 und 10 Jahren nach selektiver dorsaler Rhizotomie bei lediglich 2 von 27 Kindern die Anwendung von Diazepam zur Therapie von postoperativen Muskelspasmen, wenn zuvor im Rahmen des Eingriffs ein intrathekaler

Morphin-Bolus zur postoperativen Schmerztherapie gegeben wurde. Zusätzlich scheint die Gabe von 0.5mg/kgKG Ketorolac intravenös alle 6 Stunden den Konsum an Opiaten zu reduzieren und die Effektivität der periduralen Analgesie zu erhöhen⁴⁷. In der prospektiven Untersuchung von Tubbs et al.⁴⁸ wurde ein fest angesetztes orales NSARs - Analgesieschema (Acetaminophen 10mg/kgKG und Ibuprofen 10mg/kgKG abwechselnd alle 2 Stunden) in Verbindung mit einer fakultativen epiduralen Morphinanalgesie (80µg/kgKG) einem reinen epiduralen Morphin-Bolusverfahren (retrospektiv) gegenüber gestellt (Morphin Boli alle 3-4 h)⁴⁸. Sowohl in der NSARs Gruppe, mit 22 Kindern im Alter von 4 bis 10 Jahren, als auch in der reinen epiduralen Morphin- Bolus Gruppe, mit 20 Kindern zwischen 5 und 9 Jahren, wurden die Schmerzen mittels „standard visual analog Faces pain scale“⁴⁹ vom Pflegepersonal erhoben. Nur ein Kind in der ersten Gruppe benötigte eine zusätzliche postoperative Dosis von epiduralem Morphin und die mittlere Schmerzintensität war signifikant niedriger als in der zweiten Gruppe. Allerdings wurden die Kinder in der „NSARs“ Gruppe so lange nicht mobilisiert, bis mindestens 24 Stunden lang keine peridurale Boli mehr abgefordert wurden⁴⁸. Des Weiteren verglichen die Autoren das feste orale NSARs Schema mit periduraler Morphin nur als Bolusverfahren ohne kontinuierliche Rate, die als effizientere Analgesie in Kindern nach selektiver dorsaler Rhizotomie bewiesen wurde²⁶.

Die eingeschränkten Daten zu Ketorolac im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie nach selektiver dorsaler Rhizotomie lassen aber bisher keinen generellen Einsatz als Opioid reduzierendes Adjuvanz zu.

6.5. Nebenwirkungen

Die peridurale Analgesie hat sich in dieser Studie als sichere und effektive Methode für die Behandlung der postoperativen Schmerzen bei Kindern nach selektiver dorsaler Rhizotomie erwiesen. Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Moore et al.³⁴, die von einer Reduktion postoperativer Episoden mit einer Sauerstoffdesaturation unter Periduralanalgesie auf 7% verglichen mit 41% in der mit intravenösen Medikamenten behandelten Gruppe berichteten, waren auch in unserem Patientenkollektiv kaum respiratorische oder kardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Periduralanalgesie zu beobachten. Diese niedrige Inzidenz von unter 7% erlaubte eine frühe Mobilisation und

Verlegung der Kinder von einer Überwachungsstation auf Normalstation. Auch bei der Anwendung von epiduralem Morphin ist eine zusätzliche Sauerstoffinsufflation in der Regel nicht von Nöten.²⁶ Hingegen gibt es Hinweise, dass es unter der Therapie mit intrathekalem Morphin zur postoperativen Analgesie bei Kindern nach dorsaler Rhizotomie zu Apnoe bzw. opioid-bedingter Somnolenz kommen kann, die, wie in der Untersuchung von Harris et al.⁵⁰ beschrieben, die Antagonisierung mit Naloxone notwendig machen kann.

Aber auch die peridurale Analgesie ist kein Verfahren frei von Nebenwirkungen. Etwa die Hälfte der Kinder unserer Untersuchung erlitten postoperative Übelkeit und Erbrechen. Sowohl in der Studie von Moore et al.³⁴ als auch von Geiduschek et al.²⁵ machten Übelkeit und Erbrechen in mehr der Hälfte der Kinder mit periduraler Analgesie eine begleitende Ondansetron-Therapie notwendig. Diese Rate steigt sich, wenn eine peridurale Analgesie mit Morphin (2-10µg/kgKG·h) anstatt Sufentanil durchgeführt wird, wie die Daten der Arbeit von Frigon et al.²⁴ bestätigen, in der 85% der Kinder eine antiemetische Therapie benötigten. Allerdings sind die Daten zu Übelkeit und Erbrechen inkongruent. In der Untersuchung von Maviya et al.²⁶ konnte kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Übelkeiten und Erbrechen zwischen der „periduralen“ Gruppe mit Morphin und der „intravenösen“ Gruppe mit intravenös verabreichten Opiaten identifiziert werden. Diese unterschiedlichen Inzidenzen für Übelkeit und Erbrechen begründen sich vermutlich in den vielfältigen Ursachen kindlicher Übelkeit und Erbrechen nach operativen Eingriffen. Dabei sind nicht nur die kombinierte Schmerztherapie und die Gabe von Opioiden maßgeblich, sondern auch die Art der Narkoseführung oder entsprechende Vorerkrankungen. Insbesondere zählen die Anwendung volatiler Anästhetika, das weibliche Geschlecht, eine Operationszeit über 30 Minuten, ein Alter von über 3 Jahren, positive PONV Familienanamnese und bestimmte operative Verfahren zu den Risikofaktoren für die Entwicklung von PONV⁵².

Nur ein geringer Prozentsatz der Kinder unserer Untersuchung litt unter einem therapiebedürftigen Pruritus. Diese niedrige Inzidenz steht im Kontrast zu den Ergebnissen in der Literatur, die Pruritusraten von 30% bis hin zu mehr als 50% beschreiben^{24,25,34}. Jedoch muss angemerkt werden, dass nicht alle Kinder in unserer Untersuchung einen Sufentanil Opiatzusatz additiv zur kontinuierlichen Ropivacain Dosierung peridural erhielten. Dennoch bestätigt sich auch in unserer Arbeit, dass eine additive peridurale Opiatgabe maßgeblich die Pruritusrate beeinflussen kann.

Unsere Daten und die Daten aus der Literatur belegen, dass Pruritus und Übelkeit/Erbrechen klinisch relevante Nebenwirkungen in der postoperativen Betreuung der Kinder nach selektive dorsale Rhizotomie darstellen. Die Festlegung eines antiemetischen Schemas (z.B. Ondansetron) oder die Anwendung von anderen Coanalgetika in der periduralen Analgesie (z.B. Clonidin) könnten die Inzidenz dieser Nebenwirkungen reduzieren und wurden schon in anderen Studien beschrieben^{47,53}. Diesbezüglich verglichen Chalkiadis et al⁵⁴. in ihrer prospektiven, randomisierten Untersuchung zu 50 Kindern nach „single-event multilevel surgery“ eine postoperative peridurale Analgesie mittels Bupivacain und Clonidin (0.25% Bupivacain + 2.5µg/ml Clonidin mit 0.5ml/kgKG bis maximal 15ml als Bolus und 0.125% Bupivacain + 2.5µg/ml Clonidin mit 0.25ml/kgKG·h bis maximal 15ml/h kontinuierlich) mit einer periduralen Analgesie mittels Bupivacain und Fentanyl (0.25% Bupivacain + 2µg/ml Fentanyl mit 0.5ml/kgKG bis maximal 15ml als Bolus und 0.125% Bupivacain + 2µg/ml Fentanyl mit 0.25ml/kgKG·h bis maximal 15ml/h kontinuierlich). In der „Bupivacain + Clonidin“ Gruppe wurde in den ersten 72 postoperativen Stunden eine signifikante niedrigere Inzidenz I von PONV und von Sauerstoffdesaturationen im Vergleich zur „Bupivacain + Fentanyl“ Gruppe beschrieben. Schmerzen und die Inzidenz von Muskelspasmen waren zwischen beiden Gruppen ähnlich verteilt. Desgleichen beschreiben Wong et al.⁵⁵ in ihrer Literaturanalyse von 31 randomisierten, kontrollierten Studien mit Kindern eine Senkung des Bedarfs an Opiaten und der Inzidenz von opiatbedingten Nebenwirkungen in 21 von 31 Studien, bei denen eine Co-Analgesie mittels NSAR zusätzlich zu Opiattherapie angewendet wurde⁵⁵.

6.6. Gruppe der „nicht-schmerzzufriedenen“ Kinder

Grundsätzlich bedeutet ein NRS >3 über 24 Stunden für Kinder nach selektiver dorsaler Rhizotomie ein negatives Schmerzerlebnis und verzögert die frühe Mobilisation und die postoperative Genesung der Kinder.

Dabei konnten in den Analysen möglicher Risikofaktoren für ein schlechteres Ansprechen der Methode kein Faktor identifiziert werden, der ein erhöhtes NRS Schmerzniveau >3 plausibel bzw. statistisch signifikant erklären könnten. Selbst die alleinige peridurale Anwendung von Ropivacain ohne Sufentanil hat keinen messbaren Einfluss auf den Therapieerfolg ergeben. Allerdings zeigte sich ein deutlicher Trend,

der weitere Analysen des Einflusses der Kombinationstherapie (Ropivacain+Sufentanil) auf das Behandlungsergebnis mit einer höherem Anzahl von Kindern notwendig erscheinen lässt.

Das Fehlen möglicher Prädiktoren für ein Therapieversagen der kombinierten Schmerztherapie decken sich mit den Ergebnissen von Nolan et al.⁵⁶, die in ihrer retrospektiven Untersuchung in 113 Kindern nach größeren orthopädischen Eingriffen („Single-Event Multilevel Surgery“) mittels periduraler Analgesie (0.125% Bupivacain und Fentanyl 2µg/ml mit 0.2 - 0.3ml/kgKG·h oder 0.125% Bupivacain und Clonidine 2.5µg/ml mit 0.2 - 0.3ml/kgKG·h) ebenfalls keine Risikofaktoren für ein Versagen der Methode identifizieren konnten.

Insofern lassen sich anhand dieser Analyse keine Faktoren ableiten, die Kinder mit höherem Risiko für ein insuffiziente Ansprechen der PDA identifizieren könnten, nicht zuletzt weil die Anzahl von Kindern in dieser Gruppe zu klein ist, um weitergehende statistische Analysen durchführen zu können.

6.7. „Follow up“ nach drei und nach zwölf Monaten nach der Operation: Gruppe der „schmerzzufriedenen“ versus Gruppe der „nicht- schmerzzufriedenen“ Kinder

Im Langzeitverlauf dieser Studie waren hinsichtlich Schmerzen, Analgetikaverbrauch, Zufriedenheit und Motorik keine signifikanten Unterschiede zwischen den initial postoperativ als „nicht-schmerzzufrieden“ und „schmerzzufrieden“ klassifizierten Kinder mehr messbar. Bis auf vereinzelte transiente Allodynien der Fußsohle und somatische Schmerzen der Beine und Knie fanden sich keine Hinweise auf die Entwicklung von Neuropathien oder eine Chronifizierung von Schmerzen. Ähnliche Ergebnisse wurden in der prospektiven Untersuchung von Tedroff et al.⁵⁷ beschrieben. In dieser Studie wurde ein Follow-Up bei 18 Kindern 15-20 Jahre nach selektiver dorsaler Rhizotomie durchgeführt. Auch in ihrem Langzeitverlauf waren keine postoperative Einschränkung der Motorik, oder chronifizierte Schmerzen bzw. eine geminderte Lebensqualität nach dorsaler Rhizotomie beschrieben⁵⁷. In der Untersuchung von Tedroff et al. verwendeten die Autoren die „Brief Pain Inventor“ Methode zur Schmerzevaluation⁵⁸, bei der einerseits die Schmerzintensität und -qualität und andererseits die Beeinträchtigung des Alltags (Scoring von 0-10, stärkste Schmerzen bzw. stärkste Beeinträchtigung im Alltag

durch die Schmerzen) durch die bestehenden Schmerzen bewertet werden. Bei 9 der 18 Kindern traten postoperativ Schmerzen auf, allerdings mit einem sehr niedrigen Score (medianer Wert für Schmerzintensität 1.4, für Beeinträchtigung im Alltag 1.3) und somit unter dem durchschnittlichen Schmerzniveau von Kindern oder jungen Erwachsenen mit Zerebralparese^{23,59,60}. Diese Ergebnisse korrelierten mit der reduzierten postoperativen Spastik in den Studienpopulationen⁵⁸. Wie auch in unserer Untersuchung ist vermutlich die Reduktion der Spastik ausschlaggebend für die postoperative Schmerzentwicklung. Dies bestätigen Daten einer prospektiven Kohortenstudie von Funk et al.⁶¹ bei 54 Kindern mit einem mittleren Alter von 6.9 Jahren zum Zeitpunkt der selektiven dorsalen Rhizotomie, die eine signifikante Reduktion der Spastik mittels dem „Modified Ashworth Scale – MAS“⁶² nach 12 und 24 postoperativen Monaten beobachtet haben. Auch bei einem deutlich jüngeren Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation (4.5 Jahre), wie in der retrospektiven Untersuchung von Ailon et al.⁶³ bei 44 Kindern beschrieben, konnte eine signifikante Reduktion der Spastik nach 6 Monaten bzw. 5 und 10 Jahren postoperativ („Modified Ashworth score“⁶²) ermittelt werden, jedoch fehlen hier die Daten bzgl. der Schmerzentwicklung. Die in unseren Daten beschriebene Reduktion von Spastik bzw. der Besserung der Motorik bei zeitgleich weitgehender Schmerzfreiheit haben vermutlich auch eine Besserung der wichtigsten funktionellen Fertigkeiten und der Leistungsfähigkeit im Alltag zur Folge, wie in einem 10-Jahres Follow-up nach selektiver dorsaler von Josenby et al.⁶⁴ für 24 Kinder analysiert wurde. Mittels des „PEDI – Pediatric Evaluation of Disability Inventory“ - Assessment⁶⁵ wurden die Kinder in der Ausführung von Aktivitäten in den drei Bereichen des täglichen Lebens (Selbstversorgung, Mobilität und Soziale Kompetenzen) beurteilt und ein positiver Effekt der SDR bestätigt⁶⁴. Jedoch wurden auch hier keine Daten bezüglich der perioperativen Schmerztherapie und der postoperativen Schmerzentwicklung erhoben⁶⁴. In einem prospektiven 5 Jahres Langzeit „Follow-up“ von Nordmark et al.⁶⁶ bei 35 Kinder nach dorsaler selektiver Rhizotomie wurde die Leistungsfähigkeit und die Selbständigkeit der Kinder, sowie die Zufriedenheit der Eltern und des Kindes evaluiert und ebenfalls eine Verbesserung der funktionellen Fertigkeiten mittels PEDI-Assessment bestätigt.

Unsere Daten lassen den Schluss zu, dass die PDA nach dorsaler Rhizothomie bei Kindern mit infantiler Zerebralparese im Rahmen einer kombinierten Schmerztherapie eine effektive Methode zur postoperativen Analgesie darstellt. Zwar können Nebenwirkungen und residuale Schmerzen die postoperative Analgesie erschweren,

haben jedoch keinen Einfluss auf das gute Langzeit- Outcome der Kinder. Zukünftige Studien sollten in einer größeren Anzahl von Kindern multizentrisch vor allem in einem Langzeitverlauf die Auswirkungen von Spastik und Schmerzen vor und nach selektiver dorsaler Rhizotomie in Verbindung mit der Evaluation der Aktivitäten der Kinder im alltäglichen Leben untersuchen.

6.7 Methodenkritik und Limitationen

Limitationen der vorliegenden Studien ergeben sich vor allem aus dem Studiendesign: Das nicht-randomisierte, retrospektive Studiendesign dieser Untersuchung bedingt, dass Hypothesen bzw. Kausalzusammenhänge nur eingeschränkt geklärt werden können. Bei einer retrospektiven wissenschaftlichen Auswertung besteht die Gefahr, dass über den Beobachtungszeitraum die studienrelevanten Daten in nicht-elektronischen Patientenakten von unterschiedlichen Ärzten und Pflegekräften der Station ohne Rücksicht auf eine mögliche spätere wissenschaftliche Auswertung erhoben wurden. Jedoch konnten, ergänzend zu den stationären Daten, die Daten aus den zusätzlichen Visiten (zweimal pro Tag) durch das geschulte pflegerische und ärztliche Personal des Akutschmerzdienstes verwendet werden. Deren Erfassung aller studienrelevanten Daten hinsichtlich Schmerzscores, Dosierung von Schmerzmedikamenten und Komplikationen wurden in einem extra Dokumentationsbogen entsprechend der Klinikstandards³⁸ dokumentiert und unterlagen somit einem hohen Standardisierungsgrad. Infolgedessen waren große Lücken in der Dokumentation für unsere Auswertung nicht zu erkennen und eine ausreichende Qualität der Daten kann hier angenommen werden.

Die Daten dieser Studie wurden monozentrisch erhoben, jedoch sichern die klinikinternen SOPs eine Standardisierung der operativen und analgetischen Verfahren und somit die Vergleichbarkeit der Daten. Auch konnten mit 98 Kindern für diese insgesamt selten durchgeführte Operation ein relativ großes Studienkollektiv im Vergleich zu anderen Rhizotomie-Studien bei Kindern ausgewertet werden, jedoch macht das retrospektive Design eine randomisierte prospektive Studie mit einer ausreichenden Zahl von Kindern in einem möglichst multizentrischen Studiendesign zur Validierung der Hypothesen dieser Arbeit erforderlich. Diese erste explorative

Auswertung zur Analgesie nach dorsaler Rhizotomie bildet somit die Grundlage für weitere Untersuchungen zur Verifizierung der Hypothesen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die infantile Zerebralparese zählt zu den häufigsten Ursachen einer schweren Bewegungsstörung im Kindesalter. Die motorische und posturale Beeinträchtigung manifestiert sich meistens in Form eines erhöhten Muskeltonus mit beinbetonter Spastik. Somit sind die Kinder in ihrer Teilnahme am sozialen Leben beeinträchtigt und leiden oft unter chronischen Schmerzen. Mit der selektiven dorsalen Rhizotomie steht eine operative Therapieoption zur Verfügung, mit der eine langfristige Reduktion der Spastik erreicht werden kann. Jedoch leiden Kinder, die sich einer selektiven dorsalen Rhizotomie unterziehen, oft unter starken postoperativen Schmerzen: Neben den somatischen Schmerzen im Wundbereich kommt es häufig zu neuropathischen Schmerzen mit Spasmen der unteren Extremitäten. Für eine frühzeitige Mobilisation und Entlassung ist es daher essentiell, eine sichere und wirksame Analgesie zu erreichen.

In der vorliegenden Studie wurde der Ansatz einer kombinierten Schmerztherapie mittels periduraler Analgesie in Kombination mit zusätzlichen postoperativen Analgetika in Kindern nach selektiver dorsaler Rhizotomie retrospektiv untersucht. Diese kombinierte Schmerztherapie erwies sich als effektive und sichere Behandlungsmethode in der perioperativen Betreuung dieser Kinder mit durchgehend niedrigen Schmerzintensitäten ($NRS < 3$) und mit nur selten schweren Komplikationen. Als Nebenwirkungen der Behandlung waren neben Parästhesien und Kopfschmerzen vor allem in ca. der Hälfte der Kinder postoperative Übelkeit und Erbrechen zu beobachten. Regressionsanalysen zur Identifikation potentieller Risikofaktoren für ein geringeres Ansprechen der Behandlung mittels Periduralanalgesie („nicht-schmerzzufrieden“) ergaben keine Hinweise auf ursächliche Faktoren für eine eingeschränkte Wirksamkeit des Verfahrens in der „nicht-schmerzzufrieden“-Gruppe ($NRS > 3$ über 24h) der Kindern. Im Langzeitverlauf über 12 Monate postoperativ bestanden lediglich nur vereinzelt noch therapierelevante Schmerzen. Trotz der operativen Durchtrennung peripherer Neurone an der Hinterwurzel gab es im Langzeitverlauf keine Hinweise auf die Entwicklung von Neuropathien.

Die postoperative Analgesie mittels Periduralanalgesie nach selektiver dorsaler Rhizotomie scheint somit eine sehr effektive Methode der postoperativen Analgesie für die Kinder zu sein. Dennoch sind weitere Studien mit einer größeren Anzahl von

Kindern notwendig, um die Ergebnisse und Schlussfolgerungen dieser Untersuchung zu validieren und mögliche Co-Faktoren zu identifizieren, die die Effektivität der periduralen Analgesie beeinflussen könnten.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). Dev Med Child Neurol 2000; 42: 816-24.
2. Badawi N, Watson L, Petterson B, Blair E, Slee J, Haan E, Stanley F. What constitutes cerebral palsy? Dev Med Child Neurol. 1998 Aug; 40(8): 520-7.
3. Aquilina K, Graham D, Wimalasundera N. Selective dorsal rhizotomy: an old treatment re-emerging. Arch. Dis Child 2015 Aug; 100(8): 798-802.
4. Selektive dorsale Rhizotomie, Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie (http://kinderneurochirurgie.charite.de/patienten/krankheitsbilder/spastik/selektive_dorsale_rhizotomie/; letzter Zugriff am 21.02.2017)
5. Peacock WJ, Arens LJ, Berman B. Cerebral palsy spasticity. Selective posterior rhizotomy. Pediatr Neurosci. 1987; 13(2): 61-6.
6. O'Brien DF, Park TS. A review of orthopedic surgeries after selective dorsal rhizotomy. Neurosurg Focus 2006 Aug 15; 21(2): e2.
7. Engsberg JR, Ross SA, Collins DR, Park TS. Effect of selective dorsal rhizotomy in the treatment of children with cerebral palsy. J Neurosurg. 2006 Jul; 105 (1 Suppl.): 8-15.
8. Kim DS, Choi JU, Yang KH, Park CI. Selective posterior rhizotomy in children with cerebral palsy: a 10-year experience. Childs Nerv. Syst. 2001 Sept; 17(9): 556-562.
9. Steinbok P, Reiner AM, Beauchamp R, Armstrong RW, Cochrane DD, Kestle J. A randomized clinical trial to compare selective posterior rhizotomy plus physiotherapy with physiotherapy alone in children with spastic diplegic cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 1977 Mar; 39(3): 178-184.
10. Wright FV, Sheil EM, Drake JM, Wedge JH, Naumann S. Evaluation of selective dorsal rhizotomy for the reduction of spasticity in cerebral palsy: a randomized controlled trial. Dev Med Child Neurol. 1998 Apr; 40(4): 239-247.
11. Peacock WJ, Staudt LA. Spasticity in cerebral palsy and the selective posterior rhizotomy procedure. J Child Neurol. 1990 Jul; 5(3): 179-185.
12. Abbott R, Forem SL, Johann M. Selective posterior rhizotomy for the treatment of spasticity: a review. Childs Nerv Syst. 1989 Dec; 5(6): 337-346.

13. Abbott R. Complications with selective posterior rhizotomy. *Pediatr Neurosurg*. 1992; 18(1): 43-47.
14. Foerster O. On indications and results of the excision of posterior spinal roots in man. *Surg Gynecol Obstet*. 1913; 16: 463-474.
15. Fasano VA, Urciuoli R, Broggi G, Barolat-Romana G, Benech F, Ivaldi A, Sguazzi A. New aspects in the surgical treatment of cerebral palsy. *Acta Neurochir (Wien)*. 1977; (Suppl 24): 53-57.
16. Fasano VA, Broggi G, Barolat-Romana G, Sguazzi A. Surgical treatment of spasticity in cerebral palsy. *Childs Brain*. 1978; 4(5): 289-305.
17. Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. *Lancet* 2004 May 15; 363(9421): 1619-1631.
18. Peacock WJ, Arens LJ. Selective posterior rhizotomy for the relief of spasticity in cerebral palsy. *S Afr Med J*. 1982 Jul 24; 62(4): 119-124.
19. Peacock WJ, Staudt LA. Selective posterior rhizotomy: evolution of theory and practice. *Pediatr Neurosurg*. 1991-1992; 17(3): 128-34.
20. Park TS, Johnston JM. Surgical techniques of selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy: Technical note. *Neurosurg Focus*. 2006; 21: e7.
21. Funk JF, Haberl H. Monosegmental laminoplasty for selective dorsal rhizotomy - operative technique and influence on the development of scoliosis in ambulatory children with cerebral palsy. *Childs Nerv Syst*. 2016 May; 32(5): 819-25.
22. Hilberink SR, Roebroek ME, Nieuwstraten W, Jalink L, Verheijden JM, Stam HJ. Health issues in young adults with cerebral palsy: towards a life-span perspective. *J Rehabil Med* 2007 Oct; 39(8): 605-611.
23. Schwartz L, Engel JM, Jensen MP. Pain in persons with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999 Oct; 80(10): 1243-6.
24. Frigon C, Loetwiriyaikul W, Ranger M, Otis A. An acute pain service improves postoperative pain management for children undergoing selective dorsal rhizotomy. *Pediatr Anesth*. 2009; 19: 1213-1219.
25. Geiduschek JM, Haberkern CM, McLaughlin JF, Jacobson LE, Hays RM, Roberts TS. Pain management for children following selective dorsal rhizotomy. *Can J Anaesth*. 1994; 41(6): 492-496.
26. Malviya S, Pandit UA, Merkel S, Voepel-Lewis T, Zang L, Siewert M, Tait AR, Muraszko K. A comparison of continuous epidural infusion and intermittent intravenous

bolus doses of morphine in children undergoing selective dorsal rhizotomy. *Reg Anesth Pain Med.* 1999; 24(5): 438-443.

27. Sparkles ML, Klein AS, Duhaime AC, Mickle JP. Use of epidural morphine for control of postoperative pain in selective dorsal rhizotomy for spasticity. *Pediatr Neurosci.* 1989; 15(5): 229-232.

28. Hesselgard K, Reinstrup P, Stromblad LG, Undén J, Romner B. Selective dorsal rhizotomy and postoperative pain management. A worldwide survey. *Pediatr Neurosurg.* 2007; 43 (2): 107-112.

29. Rossaint R, Werner C, Zwißler B. *Die Anästhesiologie.* 3rd ed. Berlin, Germany: Springer; 2012. p. 652-662.

30. Jankovic D. *Regionalblockaden in Klinik und Praxis: Lehrbuch und Atlas 2. Auflage* Blackwell-Wiss. – Verl. Berlin 2000: 340.

31. Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18, 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth.* 2008 Dec; 101(6): 832-840.

32. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg.* 1994; 79(6): 1165-77.

33. Klein AS, Vollers MJ. Epidural fentanyl infusion after dorsal rhizotomy for postoperative analgesia in children. *J. Neurosurg. Anesth.* 1989; 1: 195-6.

34. Moore PR, Wester T, Sunder R, Schrock C, Park TS. Peri-operative pain management in children with cerebral palsy: comparative efficacy of epidural vs systemic analgesia protocols. *Paediatr Anaesth.* 2013 Aug; 23(8): 720-725.

35. Spies C, Kastrup M, Kerner T, Melzer-Gartzke C, Zielke H. *SOPs in Anästhesiologie und Schmerztherapie: Alle relevanten Standards und Techniken für die Klinik.* Stuttgart: Thieme; 2013.

36. Crosta QR, Ward TM, Walker AJ, Peters LM. A review of pain measures for hospitalized children with cognitive impairment. *J Spec Pediatr Nurs.* 2014 Apr; 19(2): 109-18.

37. Büttner W, Finke W. Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: a comprehensive report on seven consecutive studies. *Paediatr Anaesth* 2000; 10(3): 303–18.

38. Zernikow B, Hechler T. Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen. Dtsches Arztebl 2008; 105 (28-29): 511-22
39. S3-Leitlinie: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015), AWMF Register Nr. 001/012
40. Bührlen M. Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014; 6(4): 7-14.
41. Riegle E, Gunter JB, Laguerela RG, Park TS, Owen J. Anesthesia for selective dorsal rhizotomy in children. J Neurosurg Anesthesiol. 1992 Jul; 4(3): 182-7.
42. Voepel-Lewis T, Zanoliti J, Dammeyer JA, Merkel S. Reliability and validity of face, legs, activity, cry, consolability behavioral tool in assessing acute pain in critically ill patients. Am J Crit Care. 2010 Jan;19(1):55-61.
43. Watcha MF, Jones MB, Lagueruela RG, Schweiger C, White PF. Comparison of ketorolac and morphine as adjuvants during pediatric surgery. Anesthesiology 1992 Mar; 76(3): 368-372.
44. Struppler A, Burgmayer B, Ochs GB, Pfeiffer HG. The effect of epidural application of opioids on spasticity of spinal origin. Life Sci 1983; 33 (Suppl.1): 607-610.
45. Erickson DL, Blacklock JB, Michaelson M, Sperling KB, Lo JN. Control of spasticity by implantable continuous flow morphine pump. Neurosurgery 1985 Feb; 16(2): 215-7.
46. Dews TE, Schubert A, Fried A, Ebrahim Z, Oswald K, [Paranandi L](#). Intrathecal morphine for analgesia in children undergoing selective dorsal rhizotomy. J Pain Symptom Manage. 1996 Mar; 11(3): 188-94.
47. Carney DE, Nicolette LA, Ratner MH, Miner A, Baesl TJ. Ketorolac reduces postoperative narcotic requirements. J Pediatr Surg. 2001 Jan; 36(1): 76-9.
48. Tubbs RS, Law C, Davis D, Shoja MM, Acakpo-Satchivi L, Wellons JC 3rd, Blount JP, Oakes WJ. Scheduled oral analgesics and the need for opiates in children following partial dorsal rhizotomy. J Neurosurg. 2007 Jun; 106 (6 Suppl): 49-440.
49. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. Pediatr Nurs. 1988 Jan-Feb; 14(1): 9-17.
50. Harris MM, Kahana MD, Park TS. Intrathecal morphine for postoperative analgesia in children after selective dorsal root rhizotomy. Neurosurgery 1991 Apr; 28(4): 519-22.
51. Kovac AL. Management of postoperative nausea and vomiting in children. Paediatr Drugs 2007; 9(1): 47-69.

52. Carr AS, Courtman S, Holtby H, Morton N, Jacobson S, Brennan L, Baines D, Lönnqvist P, Pope J. Guidelines on the Prevention of Post-operative Vomiting in Children. The Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Spring 2009 (http://www.apagbi.org.uk/sites/default/files/APA_Guidelines_on_the_Prevention_of_Postoperative_Vomiting_in_Children.pdf; letzter Zugriff am 21.02.2017).
53. Hesselgard K, Strömblad LG, Reinstrup P. Morphine with or without a local anaesthetic for postoperative intrathecal pain treatment after selective dorsal rhizotomy in children. *Paediatr Anaesth*. 2001 Jan; 11(1): 75–9.
54. Chlakiadis GA, Sommerfield D, Low J, Orsini F, Dowden SJ, Tay M, Penrose S, Pirpiris M, Graham HK. Comparison of lumbar epidural bupivacaine with fentanyl or clonidine for postoperative analgesia in children with cerebral palsy after single-event multilevel surgery. *Dev Med Child Neurol*. 2016 Apr; 58(4): 402-8.
55. Wong I, St John-Green C, Walker SM. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children. *Pediatric Anesthesia*, 2013 Jun; 23(6): 475-95.
56. Nolan J, Chalkiadis GA, Low J, Olesch CA, Brown TC. Anaesthesia and pain management in cerebral palsy. *Anaesthesia* 2000 Jan; 55(1): 32-41.
57. Tedroff K, Löwing K, Åström E. A prospective cohort study investigating gross motor function, pain, and health-related quality of life 17 years after selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2015 May; 57(5): 484-90.
58. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain on cancer and other diseases. *Pain* 1983 Oct; 17(2): 197-210.
59. Hilberink SR, Roebroek ME, Nieuwstraten W, Jalink L, Verheijden JM, Stam HJ. Health issues in young adults with cerebral palsy: towards a life-span perspective. *J Rehabil Med* 2007 Oct; 39(8): 605-11.
60. Jahnsen R, Villien L, Aamodt G, Stanghelle JK, Holm I. Musculoskeletal pain in adults with cerebral palsy compared with general population. *J Rehabil Med*. 2004 Mar; 36(2): 78-84.
61. Funk JF, Panthen A, Bakir MS, Gruschke F, Sarpong A, Wagner C, Lebek S, Haberl EJ. Predictors for the benefit of selective dorsal rhizotomy. *Res Dev Disabil*. 2015 Feb;37:127-34.

62. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther.* 1987 Feb; 67(2), 206-7.
63. Ailon T, Beauchamp R, Miller S, Mortenson P, Kerr JM, Hengel AR, Steinbok P. Long-term outcome after selective dorsal rhizotomy in children with spastic cerebral palsy. *Childs Nerv Syst.* 2015 Mar;31(3):415-23.
64. Josenby AL, Wagner P, Jarnlo GB, Westbom L, Nordmark E. Functional performance in self-care and mobility after selective dorsal rhizotomy: a 10-year practice-based follow-up study. *Dev Med Child Neurol.* 2015 Mar; 57(3): 286-93.
65. Haley SM, Coster WJ, Ludlow LH, Haltiwanger JT, Andrellos PJ. *Pediatric Evaluation of Disability Inventory: Development, standardization, and administration manual.* Boston, MA: New England Medical Centre Inc. and PEDI Research Group, 1992
66. Nordmark E, Josenby AL, Lagergren J, Andersson G, Strömblad LG, Westbom L. Long-term outcomes five years after selective dorsal rhizotomy. *BMC Pediatr.* 2008 Dec 14; 8: 54.

9. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Laëtitia Patricia Brandolin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Effektivität und Nebenwirkungen der postoperative Schmerztherapie mittels periduraler Analgesie nach selektiver dorsaler Rhizotomie bei Kindern mit infantiler Zerebralparese“ 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 dem/der Betreuer/in, 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.“

Datum

Unterschrift

10. LEBENSLAUF

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

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

11. DANKSAGUNG

Für die Überlassung des Dissertationsthemas und vielfältige Unterstützung möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Michael Schäfer bedanken.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. med. Sascha Tafelski, der stets ein offenes Ohr für Fragen und Probleme hatte und durch konstruktive Kritik und fortwährende Motivation mich in der Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt hat.

Der kontinuierlichen beruflichen Förderung von Frau Univ.-Prof. Dr. med. C. Spies, Klinikdirektorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, habe ich es besonders zu verdanken, mich im Rahmen meiner klinischen Tätigkeit mit einer wissenschaftlichen Arbeit befassen und diese zum Abschluss bringen zu können.

Mein besonderer Dank gilt zudem dem SDR-Team der Neurochirurgen, Maja Lisa Ramadani, Frau Dr. Med. Simone Wolter, Frau Dr. med. Anne van Riesen und dem SPZ-Team für die Zusammenarbeit.

Meiner Familie danke ich für ihre vielseitige Unterstützung und Förderung, sowie ihre beständige Hilfsbereitschaft und den unerschütterlichen Glauben an mich.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Freunden in Berlin danken, die mit viel Verständnis, Geduld und stetem Zuspruch diese Arbeit mitgetragen haben. Mein herzlichster Dank gilt Elena, die mich in dieser Zeit immer unterstützt hat und in den schwierigen Momenten erheitert hat.