

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und  
Schmerztherapie  
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Larsen)  
der medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Die Wertigkeit der Interpleuralanalgesie zur  
postoperativen Schmerztherapie nach resezierenden,  
offenen, thoraxchirurgischen Eingriffen**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Medizin*

**Der Medizinischen Fakultät**

**Der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2006

vorgelegt von: Thorsten Claus

geb. am: 05.03.1963 in Marburg/Lahn

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
2.1.	Problemstellung	6
2.2.	Methoden der postoperativen Schmerztherapie	7
2.2.1.	Systemische Analgetika	7
2.2.1.1.	Systemische Opioide	7
2.2.1.1.1.	Intramuskuläre Injektion	7
2.2.1.1.2.	Intravenöse Injektion/ PCA (Patient Controlled Analgesia)	8
2.2.2.2.	Systemische nicht steroidale antiinflammatorische Substanzen (NSAID)	8
2.2.2.	Neuroaxiale Applikation von Lokalanästhetika, Opioiden und alpha 2-Agonisten	10
2.2.2.1.	Epiduralanalgesie	10
2.2.2.2.	Intrathekale Opioidapplikation	12
2.2.3.	Periphere Regionalanästhesietechniken	13
2.2.3.1.	Intercostalnerblockaden	13
2.2.3.2.	Paravertebralblockaden	13
2.2.3.3.	Interpleuralanalgesie	14
2.2.3.3.1.	Technik	14
2.2.3.3.2.	Anatomie	15
2.2.3.3.3.	Pharmakologie	16
2.2.3.3.4.	Komplikationen und unerwünschte Wirkungen	17
2.2.3.3.5.	Indikationen	18
2.2.4.	Adjuvante Verfahren	19
2.2.4.1.	TENS (Transkutane elektrische Nervenstimulation)	19
2.2.4.2.	Kryoanalgesie	19
2.2.4.3.	Operationstechnik	20
2.3.	Zielsetzung	20

<b>3.</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>21</b>
3.1.	Studiendesign	21
3.2.	Anästhesieführung	21
3.3.	Operationstechnik	21
3.4.	Postoperativer Verlauf	22
3.5.	Statistische Auswertung	24
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
4.1.	Demographische Daten	27
4.2.	Schmerzstärke in Ruhe und beim Husten	28
4.3.	Einfluss von Geschlecht und chirurgischem Zugangsweg	29
4.3.1.	Analyse der Schmerzstärke (VAS-Werte)	29
4.3.2.	Analyse des zusätzlichen Schmerzmittelbedarfs	32
4.4.	Postoperative Komplikationen	36
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>37</b>
<b>6.</b>	<b>Literatur</b>	<b>54</b>
<b>7.</b>	<b>Publikationen und Dank</b>	<b>71</b>
<b>8.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>72</b>

## 1. Zusammenfassung

Ein unzureichendes Management postoperativer Schmerzen nach Thorakotomien kann zur Bildung von Atelektasen beitragen, sowie zu Hypoxämien und pulmonalen Infektionen führen. Diese Komplikationen können letztendlich, neben der Zunahme von Morbidität und Mortalität, erhebliche sozioökonomische Folgen in unserem Gesundheitssystem nach sich ziehen. Die Effektivität der Interpleuralanästhesie zur Schmerztherapie nach Thorakotomien wird in der Literatur kontrovers beurteilt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, den möglichen Wert der Interpleuralanalgesie zur Schmerzbekämpfung erstmals doppelblind, prospektiv und randomisiert in einem größeren Kollektiv zu untersuchen und den Einfluß verschiedener Prädiktoren auf das postoperative Schmerzniveau zu evaluieren. Dreiundachtzig Patienten, die sich einer elektiven anterolateralen (n=37) oder posterolateralen (n=46) Thorakotomie unterziehen mussten, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten erhielten postoperativ alle vier Stunden insgesamt 10 Dosen entweder Bupivacain 0,5 % oder physiologische Kochsalzlösung als Placebo über einen intraoperativ eingelegten Interpleuralkatheter. Alle Patienten erhielten zur Schmerztherapie zusätzlich eine patientenkontrollierte Analgesie (PCA) mit dem Opioid Piritramid. Die Schmerzstärke wurde in Ruhe und beim Husten, vor und 30 Minuten nach jeder Injektion mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) beurteilt. Die Schmerzstärke nach der VAS und der Piritramidverbrauch differierten zu keinem Zeitpunkt zwischen den Gruppen. Sowohl in der Bupivacaingruppe als auch in der Placebogruppe war die Schmerzintensität 30 Minuten nach der interpleuralen Injektion gegenüber der VAS vor der Injektion signifikant reduziert. Somit scheint die Schmerzreduktion nach der Injektion einen Placeboeffekt wiederzuspiegeln.

Geschlecht und chirurgischer Zugangsweg beeinflussten die Schmerzintensität in Ruhe, jedoch nicht beim Husten. Weibliche Patienten und jene nach posterolateraler Thorakotomie gaben signifikant höhere

Schmerzstärken an, als männliche Patienten und solche nach anterolateraler Thorakotomie. Diese Beobachtung ist jedoch wahrscheinlich von untergeordneter klinischer Relevanz. Eine Effektivität der Interpleuralanalgesie zur Reduktion postoperativer Schmerzen nach lateraler Thorakotomie konnte somit in der vorliegenden Studie nicht belegt werden und sollte deswegen zur Schmerztherapie nach Thorakotomien nicht mehr angewandt werden.

## Summary

The management of postthoracomy pain is still a problem and may contribute to atelectasis, leading to hypoxemia, pulmonary infection, and permanent alveolar damage. The goal of this study was to determine the efficacy of interpleural analgesia for pain control and to evaluate independent predictors for postoperative pain intensity. Eighty-three patients undergoing elective anterolateral (n=37) and posterolateral (n=46) thoracotomy were included in a prospective randomized, double-blinded trial. Patients were assigned to receive either 0.5% bupivacaine or saline solution interpleurally every 4 h for 10 doses postoperatively. All patients also received patient-controlled analgesia (PCA) with piritramide as the opioid for additional pain control. Pain was assessed on the basis of PCA requirements and by using a visual analog scale. Visual analog scale scores and PCA requirements were not different between groups. Both treatments, interpleural bupivacaine and saline respectively, significantly reduced pain scores 30 minutes after the administration. These data support the conclusion that pain reduction by interpleural instillation of bupivacaine seems to reflect a placebo-like effect, however, interpleural analgesia is not effective in patients undergoing lateral thoracotomy. In subgroup analysis gender and surgical approach were shown to influence postoperative pain intensity at rest, but not during coughing. Female patients, and those undergoing posterolateral thoracotomy, exhibited higher pain scores. This observation appears to be of only marginal clinical significance. The efficacy of interpleural analgesia to reduce postoperative pain intensity in patients after lateral thoracotomy is still a matter of discussion. In this study we demonstrated a lack of efficacy of this technique for postoperative pain relief, thus it cannot be recommended for postoperative pain control after lateral thoracotomy

## **2. Einleitung**

### ***2.1. Problemstellung***

Resezierende, offene, thoraxchirurgische Eingriffe sind trotz aller Fortschritte in Anästhesie und Intensivmedizin und sorgfältiger Auswahl und Vorbereitung der Patienten mit einer erheblichen, nicht zu vernachlässigenden, perioperativen Morbidität und Mortalität behaftet (12). Hierzu tragen die häufig vorbestehenden Begleiterkrankungen wie COPD (chronic obstructive pulmonary disease), KHK (Koronare Herzerkrankung) und Herzinsuffizienz ebenso bei, wie auch postoperativ entstehende Komplikationen. Postoperativ stehen hier vor allem pulmonale Probleme im Vordergrund. Hervorgerufen werden diese Komplikationen durch eine zu flache, unzureichende Ventilation und einen zu schwachen Hustenstoß mit der Folge von Sekretretention und Minderbelüftung von Lungenarealen, nachfolgender Atelektasenbildung und der Entwicklung von Pneumonien. Neben der durch die Resektion von Lungenparenchym postoperativ verminderten FEV1 (forcierte expiratorische Vitalkapazität in der ersten Sekunde) (67, 129) kann hierzu auch eine unzureichende Analgesie beitragen, da schmerzbedingt das Husten und eine tiefe Inspiration von den Patienten vermieden werden. Eine ausreichende postoperative Analgesie stellt somit eine potentielle Möglichkeit dar, diese oben beschriebenen, postoperativen Komplikationen zu vermindern, oder sogar zu verhindern. Weiterhin gibt es Hinweise dafür, dass eine unzureichende postoperative Analgesie zur Entwicklung eines chronischen Postthorakotomie-Schmerzsyndroms beitragen kann (26, 50). Die Wahl des Analgesieregimes nach Thorakotomien ist komplex und wird nach wie vor kontrovers diskutiert (17, 99, 72). Jede Methode der postoperativen Analgesie ist mit spezifischen Komplikationen und Nebenwirkungen behaftet. Ein ideales Analgesieregime sollte frei von unerwünschten Wirkungen und leicht in der Anwendung sein, die pulmonale Clearance nicht behindern, kostengünstig sein,

selbstverständlich Schmerzfreiheit erreichen und in diesem Zusammenhang Mortalität und Morbidität senken.

## ***2.2. Methoden der postoperativen Schmerztherapie***

### **2.2.1. Systemische Analgetika**

#### ***2.2.1.1. Systemische Opioide***

Die traditionelle postoperative Schmerztherapie besteht in der intravenösen oder intramuskulären Gabe von Opioidanalgetika. Die Wirkungsweise der Opioide ist gut untersucht (3, 54). Ein genereller Nachteil der systemischen Gabe von Opioiden besteht in der Dämpfung des Hustenreflexes, den man sich beim Einsatz bestimmter Opioide als Antitussiva zunutze macht. Da hierdurch die pulmonale Clearance vermindert wird, ist diese Nebenwirkung im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie nach intrathorakalen Eingriffen prinzipiell unerwünscht. Hinzu kommt das durch Opioide bedingte Auftreten von Übelkeit und Erbrechen durch direkte Stimulation der Area postrema, sowie eine negative Wirkung auf die Darmmotilität.

##### ***2.2.1.1.1. Intramuskuläre Injektion***

Nach wie vor weit verbreitet zur postoperativen Schmerztherapie ist die bedarfsweise, intramuskuläre Gabe von Opioiden. Die Nachteile dieser Methode sind vielfältig. Sie liegen zum einen in der Bereitung zusätzlicher Schmerzen für den Patienten, zum anderen in der schlechten Steuerbarkeit aufgrund verschiedener Faktoren. Hierzu zählt vor allem die unvorhersagbare Kinetik aufgrund der postoperativen Auskühlung der Patienten mit einer Zentralisation des Kreislaufs. Hinzu kommt das Risiko von Hämatomen, Spritzenabszessen und Nervenläsionen. Aus den geschilderten Gründen gilt die Methode heute als obsolet zur postoperativen Schmerztherapie.

### *2.2.1.1.1.2. Intravenöse Injektion/ PCA (Patient Controlled Analgesia)*

Die intravenöse Gabe eines Analgetikums kann wie die intramuskuläre Injektion "on demand" erfolgen. Das heißt, der Patient erhält auf Anforderung eine Injektion des Schmerzmittels durch den Arzt oder die betreuende Pflegekraft.

Weite Verbreitung findet seit einigen Jahren die Patienten kontrollierte Analgesie („patient controlled analgesia“, PCA). Hierbei erfolgt die, in der Regel intravenöse, Gabe eines starken, meistens aus der Opioidreihe stammenden, Analgetikums über eine Spritzenpumpe, die vom Patienten selbst getriggert wird. Dies bedeutet, dass der Patient durch Drücken eines Knopfes selbstständig die Verabreichung eines Medikamentenbolus durch die Spritzenpumpe auslösen kann. Zur Verhinderung einer Überdosierung wird eine Sperrzeit eingestellt, während der der Patient zwar durch Drücken des Knopfes einen Bolus anfordern kann, jedoch durch die Pumpe kein Bolus verabreicht wird. Des Weiteren kann eine maximale Boluszahl/Zeiteinheit eingestellt werden. Bei ständig hohem Schmerzniveau ist die Einstellung einer Basalrate möglich, wobei der Patient, auch ohne Anforderung, kontinuierlich eine zuvor festgelegte Schmerzmittelmenge erhält. Diese Methode der PCA ist komfortabel für den Patienten, birgt jedoch das Risiko einer analgetikainduzierten Atemdepression, sowie die Möglichkeit von unerwünschten Wirkungen in Form von vermindertem Hustenstoß, Bewußtseinsbeschränkung und Blutdruckabfällen in sich.

### **2.2.2.2. Systemische nicht steroidale antiinflammatorische Substanzen (NSAID)**

NSAID, wie Piroxicam (80), Indomethacin (13), Tenoxicam (66), Lysin Acetylsalicylat (48), Diclofenac (82) Coxibe wie Valdecoxib, Parecoxib oder Nimesulid (62, 76, 78) wurden zur Reduktion postoperativer

Schmerzen nach Thorakotomie evaluiert. Der Wirkungsmechanismus der nicht steroidalen Antiphlogistika ist gut untersucht und beruht auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese (25). Im Falle der NSAID durch Inhibition der Cyclooxygenase 1 und 2. Die Coxibe hingegen blockieren selektiv die Cyclooxygenase 2. Zu den unerwünschten Wirkungen der nicht-selektiven Cyclooxygenase-Inhibitoren, deren Häufigkeit oft unterschätzt wird, gehören insbesondere gastrointestinale Blutungen und systemische Blutungen aufgrund von Thrombozytenfunktionsstörungen. Man schätzt, dass in Deutschland jährlich etwa 1000-2000 Patienten durch unerwünschte Wirkungen einer Therapie mit NSAID zu Tode kommen. Diese Risiken lassen sich jedoch durch die prophylaktische Gabe von Protonenpumpeninhibitoren wie Omeprazol oder Pantoprazol um etwa 80% reduzieren. (8). Weiterhin beschrieben sind akute, zumeist reversible, Nierenfunktionsstörungen (33). Die oben beschriebenen Nebenwirkungen treten unter der Therapie mit Coxiben nicht, oder zumindest deutlich seltener auf, als unter nicht selektiven Cyclooxygenase-Inhibitoren (74), jedoch zeigt sich bei der Therapie postoperativer Schmerzen nach Coronar-Bypass-Operationen eine erhöhte Inzidenz schwerwiegender Komplikationen wie Thrombembolien und Myokardinfarkten (76, 78). Hinzu kommt der deutlich höhere Preis für diese Medikamente.

Eine ausreichende postoperative Analgesie nach Thorakotomien lässt sich durch die alleinige Gabe von NSAID jedoch nicht erreichen (13, 80, 82), weshalb sie zur Behandlung des Postthorakotomie-Schmerzes lediglich als adjuvante Analgetika geeignet erscheinen und in einem postoperativen Schmerztherapiekonzept auch entsprechend eingesetzt werden sollten.

## **2.2.2. Neuroaxiale Applikation von Lokalanästhetika, Opioiden und alpha2-Agonisten**

### ***2.2.2.1. Epiduralanalgesie***

Eine postoperative Schmerzreduktion lässt sich durch die epidurale Gabe analgetisch wirksamer Substanzen erreichen (2, 52). Hierzu zählen Lokalanästhetika wie Ropivacain, Bupivacain und Lidocain, sowie die Opiode Fentanyl, Sufentanil und Morphin. Außerdem finden alpha 2-Agonisten wie Clonidin Anwendung.

Epidural injizierte Lokalanästhetika wirken über eine konzentrationsabhängige Blockade sensibler und motorischer Neurone, die für die beobachtete, muskuläre Schwäche verantwortlich ist. Hinzu kommt eine Blockade sympathischer Fasern, die über eine Vasodilatation für den größten Teil der beobachteten Blutdruckabfälle verantwortlich ist (52, 110). Auch alpha-adrenerge Substanzen besitzen ein analgetisches Potenzial bei intrathekaler oder systemischer Injektion (121). Der Wirkungsmechanismus scheint in einer Modulation von postsynaptischen, adrenergen Rezeptoren in den Hinterhornzellen zu liegen (47). Am besten untersucht ist hierbei das Clonidin, für welches sich jedoch bei alleiniger thorakal-epiduraler Gabe kein analgetischer Vorteil gegenüber der Gabe von physiologischer Kochsalzlösung ergab (43).

Ein Teil der epidural applizierten Opiode diffundiert durch die Dura und wirkt auf spinale Opioidrezeptoren. Ein anderer Teil wird über epidurale Blutgefäße resorbiert und wirkt systemisch. Während die lipophilen Substanzen Fentanyl und Sufentanil relativ ortständig wirken, kommt es im Falle des hydrophilen Morphins nach Resorption in den Liquor zu einem rostralen Transport, durch den es noch bis zu 16 Stunden nach Applikation zu einer zentralen Atemdepression kommen kann (52). Nach lumbaler, epiduraler Gabe und systemischer Gabe von Fentanyl finden sich gleich hohe systemische Konzentrationen. Somit wird über den Vorteil einer lumbalen, epiduralen Applikation gegenüber einer

intravenösen Gabe diskutiert (109). Jedoch wurden bei Anwendung der thorakal-epiduralen Gabe, im Vergleich zur intravenösen Applikation, deutlich geringere epidurale Analgetikamengen bei Postthorakotomie-Schmerzen benötigt (16). Somit sollten lipophile Opiode nach Thorakotomien möglichst thorakal, epidural appliziert werden, da die Analgesie nach lumbaler, epiduraler Gabe wahrscheinlich überwiegend eine systemische Wirkung widerspiegelt. Die nach thorakal-epiduraler Applikation gemessenen, geringeren Fentanylplasmakonzentrationen gehen einher mit einer geringen Rate an Atemdepressionen im Vergleich mit der intravenösen Gabe (107). Weitere unerwünschte Wirkungen der epidural applizierten Opiode sind Juckreiz, Übelkeit und Urinretention (52).

Für die postoperative Schmerztherapie wird zumeist schon präoperativ ein Katheter im Epiduralraum platziert. Die Anlage des Katheters ist sowohl im Bereich der lumbalen, als auch im Bereich der thorakalen Wirbelsäule möglich. Wird der lumbale Zugangsweg gewählt, erfolgt bei thoraxchirurgischen Eingriffen zumeist die Applikation von Opioiden, insbesondere von Morphin. Der Einsatz von Lokalanästhetika über diesen Weg erfordert die Gabe unverhältnismäßig großer Mengen, die aufgrund der langstreckigen Sympathikusblockade häufig erhebliche Blutdruckabfälle hervorrufen. Aus diesem Grunde wird für thoraxchirurgische Eingriffe als „Goldstandard“ der thorakale Zugang gewählt. Hierbei besteht jedoch das Risiko von Verletzungen des Rückenmarks, entweder direkt bei der Punktion, oder indirekt durch Entwicklung eines Hämatoms (85). Derartige Komplikationen sind zwar ausgesprochen seltene Ereignisse, jedoch im Falle des Auftretens für den Patienten häufig mit bleibenden, gravierenden Schäden verbunden (15, 16, 24). Allgemein besteht bei der Anlage von Epiduralkathetern das Risiko von Infektionen (46) und Nervenverletzungen, sowie das Risiko einer hohen Spinalanästhesie bei versehentlicher intrathekaler Injektion großer Lokalanästhetikamengen (15, 24) mit massivem Blutdruckabfall,

Atemdepression und zentralnervösen Störungen. Die durch Lokalanästhetika verursachte motorische Blockade führt offenbar nicht zu einer relevanten, die pulmonale Clearance beeinträchtigenden Muskelschwäche. Aus einer Metaanalyse von insgesamt 65 kontrollierten, randomisierten, klinischen Studien folgern Ballantyne et al. (5), dass verglichen mit der systemischen Gabe von Opioiden, die thorakale Epiduralanalgesie eine geringere Inzidenz postoperativer, pulmonaler Infektionen und pulmonaler Komplikationen aufweist. In seltenen Fällen kann es zum Auftreten eines postpunktionellen Kopfschmerzes kommen (15, 24). Hinzu kommen der relativ große zeitliche und materielle Aufwand für die Anlage eines Epiduralkatheters. Aufgrund der o.a. Vorteile, sowie cardioprotektiver Effekte der Epiduralanalgesie, die bei den häufig multimorbiden Patienten besonderes Gewicht haben, hat die Methode mittlerweile weite Verbreitung in der postoperativen Schmerztherapie nach thoraxchirurgischen Eingriffen gefunden (49).

#### ***2.2.2.2. Intrathekale Opioidapplikation***

Lumbale, intrathekale Opioide wurden verschiedentlich zur postoperativen Analgesie nach thoraxchirurgischen Eingriffen eingesetzt. Die Nachteile der Methode liegen in der möglichen zentralen Atemdepression intrathekal verabreichter Opioide, insbesondere bei dem sich nach rostral ausbreitenden, hydrophilen Morphin und der kurzen Wirkdauer der anderen, mehr lipophilen, Opioide.

Dies macht für die längerfristige postoperative Analgesie die Anlage eines Spinalkatheters mit dem Risiko von potentiell lebensbedrohlichen Infektionen erforderlich (15, 37). Die Vorteile der Methode liegen in der einfachen Durchführung, verlässlichen Wirkung und potentiell weniger Nebenwirkungen aufgrund geringerer Opioidresorption, bei gleichzeitig bestehendem Risiko einer zentralen Atemdepression. (15, 37).

### **2.2.3. Periphere Regionalanästhesietechniken**

Da neuroaxiale Regionalanästhesietechniken, wie bereits ausgeführt, das Risiko von Verletzungen des Rückenmarks sowie von Infektionen des ZNS bergen, wurden in den letzten Jahren viele Versuche unternommen, rückenmarksferne Regionalanästhesietechniken zur Schmerztherapie nach Thorakotomien zu etablieren (17).

#### ***2.2.3.1. Interkostalnervenblockaden***

Interkostalnervenblockaden sind weit verbreitet zur Analgesie nach thoraxchirurgischen Eingriffen (37, 29). Die dafür verwendeten Lokalanästhetika können entweder einmalig unter direkter Sicht vor dem Verschluss des Brustkorbes (10, 27, 37, 70, 90, 91), als einmalige, präoperative, perkutane Gabe (120), als eine Serie von perkutanen Injektionen (80), oder über einen Katheter erfolgen (27, 29). Die größten Bedenken bei der Anwendung der Methode bestehen hinsichtlich des Auftretens toxischer Plasmakonzentrationen der verwendeten Lokalanästhetika. In verschiedenen Studien konnten jedoch trotz der Anwendung großer Volumina keine toxischen Plasmakonzentrationen gemessen werden (37, 105). Verschiedene Studien (31, 37, 90, 91, 103) haben die Effektivität der Interkostalnervenblockade in Kathetertechnik untersucht. In allen Studien zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schmerzstärke in Ruhe, verbunden mit einer Reduktion der zusätzlich benötigten Opioidmenge. Der Wert einer einzigen, präoperativen Injektion ist jedoch zweifelhaft (52).

#### ***2.2.3.2. Paravertebralblockaden***

Eine einseitige, paravertebrale Nervenblockade wird zur postoperativen Analgesie nach Thorakotomien eingesetzt, da der Schmerz nach solchen Eingriffen fast immer einseitig ist (52, 61, 83). Die anatomischen Grundlagen der Paravertebralanästhesie werden bei der Abhandlung der

Interpleuralanalgesie näher erörtert. Die Injektion von Lokalanästhetika in den Paravertebralraum führt, wie die Interkostalblockade, zu einer wirbelsäulennahen Blockade der Interkostalnerven. Hinzu kommt eine dosisabhängige, einseitige Sympathikusblockade. Die Vorteile der einseitigen Paravertebralblockade liegen zum einen darin, dass auch die Sympathikusblockade nur einseitig auftritt, wodurch das Ausmaß der unerwünschten Wirkungen wie Blutdruckabfälle verringert wird (61). Zum anderen wird eine geringere Menge an Lokalanästhetika als bei der Interkostalnervenblockade benötigt, weswegen das Risiko von systemischen Wirkungen verringert sein könnte. Weiterhin gelingt mit einer einzigen Injektion eine Blockade der Interkostalnerven über mehrere Thoraxsegmente. Die Nachteile der Methode liegen in einer, verglichen mit der Epiduralanästhesie, schlechteren Analgesiequalität und einer deutlich schwierigeren Platzierung des Katheters.

### ***2.2.3.3. Interpleuralanalgesie***

#### ***2.2.3.3.1. Technik***

Bei der Interpleural(IP)-Analgesie, bei der es sich ebenfalls um eine Variante der Interkostalnervenblockade handelt, wird das Lokalanästhetikum in den Pleuraspalt zwischen parietaler und viszeraler Pleura eingebracht. Dies geschieht bei Eingriffen, bei denen der Thorax nicht eröffnet wird (Nephrektomie) und zur interventionellen Schmerztherapie (Rippenfrakturen, Pankreatitis), durch die perkutane Anlage eines Katheters, zumeist im fünften bis siebten Interkostalraum (6, 56, 118). Um sicher zu stellen, dass der Interpleuralraum erreicht wurde, wird ähnlich wie bei der Epiduralanästhesie die Technik des Widerstandsverlustes angewandt. Bei thoraxchirurgischen Eingriffen wird der Katheter üblicherweise gegen Ende der Operation unter direkter Sicht durch den Operateur eingelegt. Die Nomenklatur für die Interpleuralanalgesie ist uneinheitlich. So wird für das Verfahren der Interpleuralanästhesie auch synonym der Begriff der

*Intrapleuralanästhesie* verwandt (72). Dieser ist jedoch aus anatomischen Gründen nicht korrekt. Das Lokalanästhetikum wird nicht *in* die Pleura viszeralis oder parietalis, sondern *zwischen* die Pleurablätter injiziert. Andererseits wird in der Literatur auch die Injektion parietal der Pleura parietalis als interpleural bezeichnet (104). Hierbei kommt es zu einer subpleuralen Verteilung des Medikamentes und einer Blockade der Interkostalnerven (35, 94), weshalb von einer subpleuralen Blockade gesprochen werden sollte (72).

#### *2.2.3.3.2. Anatomie*

Der Pleuraraum (106) hat eine Weite von 10-20 µm eine Oberfläche von 2 qm, die von parietaler und viszeraler Pleura gebildet wird und mit Mikrovilli ausgekleidet ist. Medikamente, die in diesen Raum injiziert werden, können normalerweise sehr gut in dahinter liegende Strukturen resorbiert werden. Dies trifft jedoch nur für den Fall zu, dass die Pleura intakt ist. Im Falle von Entzündungen, Verletzungen oder Tumordinfiltration werden Geschwindigkeit und Ausmaß der Medikamentenaufnahme unvorhersagbar (6). Die Menge an Pleurasekret im Pleuraspalt beträgt normalerweise ca. 0,1-0,2 ml/kg Körpergewicht, kann jedoch in den oben angegebenen Fällen stark zunehmen (106).

Trotzdem die Technik von Blockaden der subpleural gelegenen Interkostalnerven nicht neu ist, erlebte sie doch eine gewisse Renaissance nachdem Nunn und Slavin ihre Arbeit über Untersuchungen des Interkostalraumes an 6 Leichen veröffentlichten (75) und hierbei zeigten, dass eine erheblich größere Variabilität in der Anatomie des Interkostalraumes besteht, als es in klassischen Anatomiebüchern beschrieben wird (7, 127).

Klassischerweise werden die Interkostalmuskeln als dreilagig beschrieben. Die m. intercostales externi verlaufen schräg von hinten oben nach unten vorn. Die Muskuli intercostales interni von hinten unten nach vorn oben. Als innerste Schicht findet sich die transversus thoracis

Gruppe, deren wichtigster, der m. intercostalis intimus schräg abwärts und einwärts von der Unterkante einer Rippe zur Oberkante der nächsten Rippe verläuft. Der Verlauf der Interkostalnerven wird üblicherweise als am Unterrand der Rippe verlaufend beschrieben. Nunn und Skavin untersuchten den m. intercostalis externus in Höhe des sechsten Interkostalraumes. Hier war der Muskel zwar von variabler Dicke, jedoch stets gut entwickelt und nach innen fest mit der Aponeurose des m. intercostalis internus verbunden.

Im Gegensatz dazu fand sich der m. intercostalis intimus als eine "lockere Struktur, bestehend aus mehreren Faszikeln, durch welche injizierte Tinte frei den Pleuraraum erreichte. Nerven, Arterien und Venen fanden sich immer zwischen der Hinterwand der Internusaponeurose und dem m. intercostalis intimus, ohne feste Beziehung zu den Rippen. Diese Ergebnisse wurden später in einer Arbeit von Hardy (44) durch Untersuchungen an 30 Leichen bestätigt. Somit konnte postuliert werden, dass Flüssigkeiten von intrapleural leicht die Interkostalnerven hinter dem m. intercostalis intimus erreichen könnten.

Diese Vermutung wurde gestützt durch eine weitere Studie an Hunden, bei der interpleural verabreichtes Bupivacain zu einem schwerkraftabhängigen Interkostalnervenblock ohne Anhalt für spinale oder epidurale Wirkungen führte. Diese Studie trug letztlich zu der Einsicht bei, dass interpleural applizierte Lokalanästhetika über eine retrograde Diffusion zu einer Blockade der Interkostalnerven und damit zu einer Anästhesie oder Analgesie der Brustwand führen können. Diese Studien führten in der Folge zu einer Renaissance subpleuraler Nervenblockaden (77).

#### *2.2.3.3.3. Pharmakologie*

Nach der Injektion von Lokalanästhetika in den Pleuraspalt kommt es zu einer konzentrationsabhängigen (19) und volumenabhängigen (56) Resorption über subpleurale Lymph- und Blutgefäße. Die

Spitzenkonzentration im Plasma wird nach ca. 15 Minuten erreicht (7). In zahlreichen Studien zur Interpleuralanalgesie wurden Plasmakonzentrationen der verwendeten Lokalanästhetika bestimmt (40, 56, 69). Aufgrund der langen Wirkdauer ist Bupivacain das am häufigsten verwendete Lokalanästhetikum für das eine Plasmakonzentration von 2-4 µg/ml als akut toxisch für das ZNS angesehen wird (123). In den oben angegebenen Arbeiten wurden solche Konzentrationen durchaus erreicht, jedoch kam es in keinem Fall zu einer ernsthaften Komplikation. Hieraus wurde geschlossen, dass toxische Wirkungen auf das ZNS mit Krampfanfällen möglicherweise eher auf eine rasche Änderung der Plasmakonzentration, wie z.B. bei einer iv. Injektion zurückzuführen sind, als auf die absolute Höhe der gemessenen Spitzenkonzentration (52). In verschiedenen Studien zur Interpleuralanästhesie war die gewählte Bupivacaindosierung erheblich höher als in der vorliegenden Studie (111, 32). Auf eine Bestimmung der Plasmakonzentration von Bupivacain wurde deshalb verzichtet.

#### *2.2.3.3.4. Komplikationen und unerwünschte Wirkungen*

Neben der Möglichkeit des Auftretens von Krampfanfällen durch systemische Lokalanästhetika-Wirkungen birgt die Interpleuralanalgesie weitere Risiken. In einer Arbeit von Stromskag, Minor und Stehen (119), wurden insgesamt 703 Fälle aus 57 Arbeiten ausgewertet, in denen die Interpleuralanalgesie zur Analgesie eingesetzt wurde, ohne dass der Thorax eröffnet worden war. In diesen Arbeiten war das Auftreten eines Pneumothorax, bei insgesamt 14 Patienten, die häufigste Komplikation. Da aber nicht alle in die Studien eingeschlossenen Patienten zum Ausschluss eines Pneumothoraxes radiologisch untersucht worden waren, ist diese Komplikation möglicherweise noch häufiger. Da im Falle der postoperativen Analgesie nach thoraxchirurgischen Eingriffen alle Patienten operationsbedingt mit Thoraxdrainagen versorgt sind, ist das

Auftreten eines Pneumothoraxes nach Thorakotomien als Komplikation nicht relevant.

Mehrere Arbeiten beschreiben das Auftreten einer unilateralen Sympathikusblockade (18, 79, 117, 119), die sich in den meisten Fällen im Auftreten eines Horner-Syndroms manifestierte und nach Abklingen der Lokalanästhetikawirkung reversibel war.

Einzelne Fallberichte beschreiben andere Komplikationen wie z. B. ein massives Brustwandhämatom bei einem kardiochirurgischen Patienten (9), einen nicht drainagepflichtigen Pleuraerguss (73), Katheterfehllagen (42) und Krampfpotentiale bei einem Patienten in Allgemeinanästhesie (115). Bei thoraxchirurgischen Eingriffen kann der Katheter unter direkter Sicht des Chirurgen platziert werden, weshalb das Risiko von Komplikationen durch Katheterfehllagen sehr gering ist. Verursacht durch die Einwirkung des Lokalanästhetikums auf das Zwerchfell kann eine Schwäche der diaphragmalen Muskulatur, ausgelöst durch eine Paralyse des N. phrenicus, resultieren. Die klinische Bedeutung dieser, im Hinblick auf die Effektivität des Hustenstoßes, äußerst unerwünschten Wirkung, ist nicht hinreichend untersucht (55).

#### *2.2.3.3.5. Indikationen*

Außer zur postoperativen Schmerztherapie nach thorakalen Eingriffen wird die Interpleuralanalgesie auch für Niereneingriffe (51) und für offene Cholecystektomien (69, 112, 118) eingesetzt. Des Weiteren erfolgt der Einsatz zur Therapie chronischer Schmerzen (117), bei Schmerzen im Rahmen der chronischen Pankreatitis (89) und nach Rippenfrakturen (96).

## **2.2.4. Adjuvante Verfahren**

### **2.2.4.1. TENS (*Transkutane Elektrische Nervenstimulation*)**

Wall und Sweet führten die TENS in die klinische Praxis ein (128). Bei der TENS handelt es sich um ein Verfahren der Schmerzmodulation durch elektrische Reizung nozizeptiver Strukturen. Tierexperimentell konnten verschiedene Mechanismen nachgewiesen werden. So wird in Neuronen des spinalen Hinterhorns die Transmission nozizeptiver Information aus der Peripherie durch TENS Reizung in den somatischen rezeptiven Feldern gehemmt (39). Endogene Opioid- und Nicht-Opioid (z.B.  $\gamma$ -Aminobuttersäure) Mediatoren sind möglicherweise involviert in die TENS vermittelte Analgesie (39). TENS wurde verschiedentlich zur postoperativen Schmerztherapie eingesetzt (27, 97, 98). Außer geringen Hautirritationen sind keine weiteren Nebenwirkungen bekannt. Eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit ist auf dem Boden der bisherigen Studien nicht möglich, jedoch ist die Methode zur alleinigen Schmerzreduktion nach Thorakotomien nicht geeignet (97).

### **2.2.4.2. Kryoanalgesie**

Bei der Kryoanalgesie werden Interkostalnerven intraoperativ durch Einwirkung einer Kältesonde eingefroren. Anschließend lässt man sie wieder auftauen. Dieses Prozedere kann mehrfach wiederholt und an mehreren Interkostalnerven angewandt werden (98). Da es hierbei zu einer partiellen Nervenläsion kommt und das Endoneurium intakt bleibt, kann es zu einer axonalen Regeneration kommen, wodurch eine normale Sensibilität wiederhergestellt werden sollte. Die Entwicklung einer länger bestehenden Neuralgie ist jedoch nicht auszuschließen (101). Aufgrund vorliegender Studien (98, 101) scheint die Methode, wenn überhaupt, nur einen geringen positiven Effekt auf das postoperative Schmerzniveau zu haben.

### **2.2.4.3. Operationstechnik**

Auch durch die Operationstechnik lässt sich Einfluß auf das postoperative Schmerzniveau nehmen. In den letzten Jahren haben video-assistierte, thorakoskopische (VAT) Operationen zunehmende Verbreitung gefunden. Der Vorteil der Methode, liegt im geringeren Operationstrauma und daraus resultierend in, im Vergleich zu offenen chirurgischen Verfahren, einer deutlich geringeren, postoperativen Schmerzintensität. Zwar sind nicht alle thoraxchirurgischen Eingriffe thorakoskopisch durchführbar, jedoch schließt die Indikationsliste mittlerweile auch resezierende Eingriffe ein (114).

### **2.3. Zielsetzung**

Die Interpleuralanalgesie stellt von den dargestellten regionalanästhesiologischen Techniken die einfachste und risikoärmste Methode zur postoperativen Schmerztherapie nach Thorakotomien dar. Letztendlich ist die Effektivität dieser Methodik nach wie vor umstritten und es liegen viele widersprüchliche Studien zu dieser Fragestellung vor (6, 16, 17, 42, 50, 51, 58, 88, 89, 92, 94, 99, 118). Diese Widersprüche mögen größtenteils in der zu geringen Patientenzahl in den Studienkollektiven liegen, die zum Teil bei nur 10 Patienten pro Gruppe (111) lag. Die vorliegende Arbeit sollte deshalb prospektiv, randomisiert und doppelblind in einem größeren Patientenkollektiv zeigen, ob die Interpleuralanalgesie tatsächlich eine effektive Methode zur postoperativen Schmerztherapie nach Thorakotomien darstellt.

## **3. Patienten und Methoden**

### ***3.1. Studiendesign***

Diese kontrollierte, doppelblinde, prospektive und randomisierte Studie wurde im Zeitraum zwischen November 1996 und April 1998 durchgeführt. Insgesamt wurden 93 Patienten, die für eine laterale Thorakotomie vorgesehen waren, eingeschlossen. Nach entsprechender Aufklärung willigten alle Patienten schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein. Ausschlußkriterien waren Allergien gegen Lokalanästhetika oder Piritramid, postoperative Luftleckagen über die Thoraxdrainagen, intraoperativ durchgeführte Pleurektomien, Rethorakotomien, Thoraxwandresektionen oder Unkooperativität der Patienten.

### ***3.2. Anästhesieführung***

Nach Prämedikation mit Diazepam erfolgte die Narkoseeinleitung mit  $3\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht (KG) Fentanyl,  $0,3\text{ mg}/\text{kg}$  KG Etomidate und Muskelrelaxation mit  $0,5\text{ mg}/\text{kg}$  KG Atracurium.

Alle Patienten wurden mit einem Doppellumentubus intubiert. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit 50% Lachgas in Sauerstoff mit Isofluransupplementierung. Während der Einlungenventilation erfolgte die Beatmung mit 100% Sauerstoff. Die intraoperative Gabe von repetitiven Fentanylgaben war nicht limitiert und erfolgte nach klinischen Gesichtspunkten. Weitere analgetisch wirkende Substanzen wurden nicht verabreicht.

### ***3.3. Operationstechnik***

Die Thorakotomie erfolgte jeweils im vierten oder fünften Intercostalraum und abhängig von der operativen Indikation durch einen posterolateralen oder anterolateralen Zugangsweg. Im Falle der anterolateralen Thorakotomie erfolgte ein bogenförmiger Hautschnitt im vierten oder fünften Intercostalraum zwischen dem Sternum einerseits und der

mittleren Axillarlinie andererseits. Im Falle des posterolateralen Zugangs, lag die Inzision zwischen der vorderen Axillarlinie und einem Punkt zwischen den Dornfortsätzen und dem vertebralen Scapularand (5). Am Operationsende erfolgte durch den Chirurgen die percutane Einlage eines Interpleuralkatheters (Intracath, Fa Braun, Melsungen) im siebten Intercostalraum. Die Katheterspitze wurde unter Sicht dorsal paravertebral in Richtung des vierten Intercostalraumes platziert.

### ***3.4. Postoperativer Verlauf***

Postoperativ wurden alle Patienten druckunterstützt beatmet und nach Erwärmung innerhalb der ersten vier Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation extubiert. Nach Aufnahme auf die Intensivstation wurden die Patienten randomisiert und einer der beiden Studiengruppen zugeteilt. Direkt nach der Aufnahme erhielten die Patienten der Bupivacaingruppe (Gruppe B) 20 ml Bupivacain 0,5% (Curasan Pharma GmbH, Kleinostheim) in den liegenden Interpleuralkatheter. Die Patienten der Placebogruppe (Gruppe A) hingegen erhielten 20 ml physiologische Kochsalzlösung. Im weiteren postoperativen Verlauf erhielten alle Patienten insgesamt zehnmal dieselbe Medikation im Abstand von jeweils vier Stunden. Die Spritzen wurden unmittelbar vor der Injektion von einer Pflegekraft, die mit der Durchführung der Studie nicht weiter befasst war, vorbereitet. Die den Patienten betreuende Pflegekraft und der behandelnde Arzt waren in die Verblindung einbezogen. Die Patienten wurden zur Injektion der Studienlösung in flache Rückenlage gebracht, die Thoraxdrainagen wurden abgeklemmt und anschließend der Inhalt der vorbereiteten Spritze in den Interpleuralkatheter injiziert. Nach dreißig Minuten wurden die Klemmen von den Thoraxdrainagen entfernt.

Sobald die Patienten wach und kooperativ waren, hatten sie die Möglichkeit, sich nach Bedarf zusätzlich ein Opioid zu verabreichen. Dies geschah intravenös mittels einer motorbetriebenen Spritzenpumpe (Injektomat-CP PACOM, Fa Fresenius, Bad Homburg) zur PCA (Patienten

kontrollierte Analgesie). Pro Bolus wurden 3 mg Piritramid (Dipidorol<sup>®</sup>) verabreicht. Die Sperrzeit, der Zeitraum nach einer Bolusinjektion, in der kein erneuter Bolus abgerufen werden kann, betrug 5 Minuten. Um den reinen Effekt der interpleuralen Injektion beurteilen zu können, konnten während der dreissigminütigen Abklemmzeit der Thoraxdrainagen keine Piritramidboli abgerufen werden. Die folgenden Daten wurden ab der zweiten interpleuralen (IP) Injektion (T2) erhoben, bei der alle Patienten extubiert und wach waren. Für die Messzeitpunkte T9-T10 liegen nicht mehr für alle eingeschlossenen Patienten Daten vor, da einige schon von der Intensivstation verlegt und der Interpleuralkatheter entfernt worden war. Aus diesem Grunde ergaben sich pro Patient insgesamt jeweils 8 analyserelevante, einzelne Messzeitpunkte. Die Patienten wurden hierbei aufgefordert die Schmerzstärke anhand einer visuellen Analogskala (VAS, 0= schmerzfrei, 100= unerträglicher Schmerz) in Ruhe und beim Husten einzuschätzen. Dies erfolgte jeweils unmittelbar vor dem Abklemmen der Thoraxdrainagen und somit *vor* der Injektion der jeweiligen Studienlösung und nach dem Öffnen der Drainagen, also 30 Minuten *nach* der Injektion der Studienlösung. Zum Zeitpunkt des Abklemmens wurde der Piritramidverbrauch in den vorangegangenen vier Stunden notiert. Über den gesamten Studienzeitraum wurden unerwünschte, systemische Effekte der verabreichten Medikation, wie Übelkeit, Blutdruckabfälle, Verwirrtheit, neurologische Effekte oder Halluzinationen dokumentiert. Des Weiteren wurden die Daten über die Länge des Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltes, sowie über postoperative Komplikationen wie Pneumonien und Atelektasen oder die Notwendigkeit von Reintubationen und therapeutischen Bronchoskopien erhoben.

### **3.5. Statistische Auswertung**

Aus den verschiedenen VAS Werten der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte eines jeden Patienten wurden arithmetische Mittelwerte gebildet: VAS in Ruhe vor (VAS r0) und dreißig Minuten nach Injektion der Studienlösung (VAS r30) sowie die mittleren VAS- Werte beim Husten vor (VAS h0) und 30 Minuten nach der Injektion der Studienlösung (VAS h30). Ebenso wurde pro Patient über alle relevanten Erhebungszeitpunkte ein Mittelwert für die zusätzlich verbrauchten Piritramid-Mengen berechnet.

Vor Beginn der statistischen Analysen zu den Hauptfragestellungen dieser Studie wurden sämtliche kontinuierlichen Parameter (VAS-Werte prä und post bei Ruhe und beim Husten; Piritramid-Werte) zu den analyserelevanten einzelnen Messzeitpunkten sowie auch als zeitübergreifende arithmetische Mittelwerte mit dem *Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest* (K-S-Test) auf Übereinstimmung mit der Gauß'schen Normalverteilung getestet. Während bei der überwiegenden Mehrzahl der VAS-Parameter (22 von 32) signifikante Abweichungen von dieser ideal-symmetrischen Verteilungsform festgestellt wurden, so konnte für immerhin 5 von 8 Opioid-Parametern Normalverteilungskongruenz gesichert werden.

Aus diesen verteilungsbezogenen Gründen wurde im Folgenden insgesamt eine non-parametrische bzw. „verteilungsfreie“ Auswertungsstrategie realisiert. Einzig die kombinierte Analyse der Effekte der drei Designfaktoren „Medikation“, „Zugangsweg“ und „Geschlecht“ (einschl. ihrer Wechselwirkungen bzw. Interaktionen) auf die VAS- und Piritramid-Scores musste per *multifaktorieller Varianzanalyse* („Dreiwege-ANOVA“) – also einer Methode der parametrischen, „verteilungsgebundenen“ Prüfstatistik – durchgeführt werden, da für eine solche komplexe Auswertung nicht-parametrische Verfahren entweder

(noch) nicht zur Verfügung stehen oder – sofern vorhanden – noch mit zu vielen Einschränkungen und Vorbehalten versehen sind.<sup>1</sup>

Der *Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für abhängige Paare* bzw. abhängige Messungen wurde herangezogen, um solche Parameter, die an den gleichen Personen wiederholt gemessen wurden, auf signifikanten Unterschied zu prüfen. Im Einzelnen wurden auf diese Weise die VAS-Werte nach der Instillation von Bupivacain bzw. nach der Gabe der physiologischen Kochsalzlösung mit den entsprechenden VAS-Ausgangswerten kontrastiert.

Zum Vergleich der diversen VAS-Parameter zwischen den Gruppen Bupivacain (B) und Placebo (P) wurde der *Mann-Whitney-Test* (M-W-Test bzw. U-Test) angewandt, ebenso für die Kontrolle der Effekte von chirurgischem Zugangsweg und Geschlecht der Patienten auf VAS- und Piritramidcores sowie auch für den Vergleich der Medikation-Gruppen hinsichtlich der numerischen demographischen Daten (Alter, Gewicht, etc), sowie Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltsdauer.

Die Detektion von Unterschieden zwischen den Gruppen hinsichtlich Geschlecht und postoperativen Komplikationen wurde mittels dem auf Chi-Quadrat basierenden *Fishers-Exakt-Test* durchgeführt.

Die Berechnung einer Serie von *mehrfaktoriellen univariaten Varianzanalysen als Dreiwege-ANOVAs* zur Testung signifikanter Einflüsse der Faktoren Treatment, Zugang und Geschlecht auf VAS- und Piritramid-Parameter wurde oben bereits hergeleitet.

---

<sup>1</sup> Allerdings konnten alle einfaktoriellen Effekte, welche sich bei der Varianzanalyse als signifikant erwiesen (s. 4.3), aus Gründen der Kontrolle, zusätzlichen Absicherung und statistischen Validierung, mit entsprechenden nichtparametrischen Verfahren nachgerechnet werden. Dabei ergaben sich keine Abweichungen von den Resultaten der mehrfaktoriellen Varianzanalyse.

Zur Untersuchung einer möglichen Verdünnung der Studienlösung durch Pleurasekret wurden der postoperative Piritramidverbrauch und die Mengen an sezernierter Pleuraflüssigkeit mit Hilfe der *Produktmoment-Korrelation nach Pearson* (Maßkorrelation) verglichen.

Als *deskriptiv-statistische Kennzahlen* wurden – je nach Bedarf – arithmetische Mittelwerte nebst Standardabweichungen, Mediane nebst Quartilabständen, absolute und relative Häufigkeiten sowie Fallzahlen berechnet. Die *grafische Analytik* erfolgte mittels Linien-, Balken- und Fehlerbalken- sowie Streudiagrammen.

Sämtliche prüfstatistischen Tests wurden bei zweiseitiger Testung und bei Zugrundelegung des folgenden *Signifikanzstufensystems* durchgeführt:

„signifikant“: ( $p < 0,05$ ) (*)	Signifikanzniveau = 5% bzw. $\alpha = 0,05$
„sehr signifikant“: ( $p < 0,01$ ) (**)	Signifikanzniveau = 1% bzw. $\alpha = 0,01$
„hoch/höchst signifikant“: ( $p < 0,001$ ) (***) .	Signifikanzniveau = 1‰ bzw. $\alpha = 0,001$

Sämtliche statistischen Analysen wurden unter Zugriff auf das Statistik-Programm-System SPSS (Superior Performing Software System) for Windows, Version 13.0 deutsch, auf einem Server-gestützten Arbeitsplatz-PC mit Pentium-Prozessor der neuesten Generation unter dem Betriebssystem Windows XP ausgeführt und statistisch validiert.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Demographische Daten

Von den insgesamt 93 rekrutierten Patienten mussten 10 ausgeschlossen werden, 9 davon wegen postoperativer Luftleckagen mit der Gefahr eines Pneumothorax bei Abklemmen der Drainagen und eine Patientin wegen reproduzierbarer Verwirrtheit nach der Injektion der Studienlösung. Nach Aufhebung der Verblindung zeigte sich, dass diese Patientin Bupivacain erhalten hatte. Die übrigen 83 eingeschlossenen Patienten konnten die Studie beenden und wurden in der Auswertung berücksichtigt.

Hinsichtlich Geschlecht, Alter, Gewicht, operativem Zugangsweg, Art der durchgeführten Operation, Menge des intraoperativ verabreichten Fentanyl und Dauer der Einlungenventilation bestanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen B (Bupivacain) und P (Placebo) (Tabelle 1).

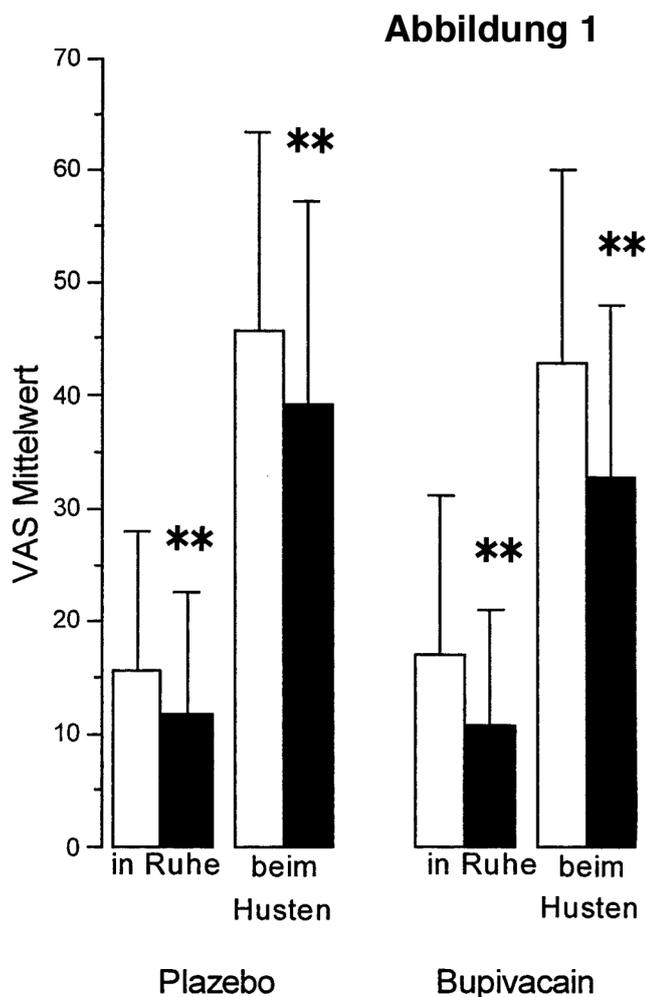
**Tabelle 1:** Patientencharakteristika und Operationsdaten (Angaben als Mittelwerte und Streuung, bzw Anzahl (n))

	Gruppe P	Gruppe B
Geschlecht (W/M)	11/32	10/30
Alter (J)	61,6 (20-82)	57,5 (23-82)
Gewicht (kg)	79,8 (51-127)	74,9 (42-108)
Chirurg. Zugangsweg (antero-/posterolateral)	17/26	20/20
Operation		
Lobektomie oder Bilobektomie	34	29
Lappenresektion	6	9
Nur Exploration	0	1
Rippenresektion	3	1
operierte Seite (rechts/ links)	20/23	20/20
Intraoperativer Fentanylverbrauch (mg)	0,47 (0,3-1.2)	0,52 (0,3-1.3)
Dauer der Einlungenventilation (min)	83,2 (15-155)	82,2(15-189)
Postop. Verlust über Thoraxdrainage (mL) im Studienzeitraum	1075 (150-2400)	1075 (130-3080)
Intensivstationsaufenthalt (Std)	58,9 (36-330)	55,7 (37-328)
Krankenhausaufenthalt (Tage)	12,4 (3-65)	11,8 (3-37)

## 4.2. Schmerzstärke in Ruhe und beim Husten

Die VAS-Mittelwerte in Ruhe und beim Husten waren 30 Minuten nach der Instillation von Bupivacain sowie nach der Gabe der physiologischen Kochsalzlösung (VAS r30 und VAS h30) hoch signifikant gegenüber den Ausgangswerten (VAS r0 und VAS h0) reduziert (Abbildung 1).

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen B und P hinsichtlich der mittleren Schmerzwerte in Ruhe und beim Husten, sowohl vor als auch nach der Instillation der jeweiligen Studienlösung (Abbildung 1). Zu jedem Messzeitpunkt war die Schmerzstärke in Ruhe geringer als beim Husten.



VAS-Mittelwerte (Schmerzintensität) + Standardabweichung in Ruhe und beim Husten vor und nach Injektion der entsprechenden Studienlösung  
\*\*P<0,01 versus VAS-Mittelwerte vor Injektion der Studienlösung

Bei der Analyse der einzelnen VAS-Werte zu jedem der 7 ausgewerteten Messpunkte zeigte sich unter den 32 durchgeführten Tests 3 signifikante Unterschiede zu den Zeitpunkten Ruhe 30: 32 Stunden postoperativ ( $p=0,024$ ), sowie Husten 30 32 Stunden ( $p=0,031$ ) und 36 Stunden ( $p=0,028$ ) postoperativ.

### **4.3. Einfluß von Geschlecht und chirurgischem Zugangsweg**

#### **4.3.1. Analyse der Schmerzstärke (VAS-Werte)**

Um die einfachen und kombinierten Effekte der unabhängigen Variablen „Studienlösung“, „Zugangsweg“ und „Geschlecht“ auf die VAS-Werte und den Piritramid-Verbrauch interferenzstatistisch zu prüfen, wurde eine Serie dreifaktorieller Varianzanalysen gerechnet („Dreiwege-ANOVA“; zu den *unabhängigen* Variablen und zur Zellenbesetzung s. Tabelle 2).

Bei diesem Auswertungsdesign fungierten die einzelnen VAS-Parameter (VAS r0, VAS r30, VAS h0, VAS h30), der Piritramidverbrauch, sowie der Quotient ‚Piritramid in mg pro kg Körpergewicht‘ (mg/kg) als Kriteriumsvariablen bzw. *abhängige* Variablen.

**Tabelle 2:** Faktoren bzw. unabhängige Variablen (UV) der Varianzanalysen der VAS- und Piritramid- Werte (n=Anzahl)

Faktoren		Wertelabel	n
Studienlösung	0	Placebo	43
	1	Verum	40
Zugang	1	anterolateral	37
	2	posterolateral	46
Geschlecht	1	weiblich	21
	2	männlich	62

Die Varianzanalysen zeigen im Ergebnis einen signifikanten Einfluss von Geschlecht und chirurgischem Zugangsweg auf die postoperative Schmerzstärke in Ruhe vor und nach der interpleuralen Injektion (VAS r0 u. VAS r30) (Tabelle 3a-b). Weibliche Patienten und Patienten mit posterolateralem Zugangsweg gaben stärkere Ruheschmerzen, vor und nach Instillation der entsprechenden Studienlösung, an als männliche Patienten und Patienten mit anterolateralem Zugangsweg (Abbildung 2). Beim Husten (VAS h0 und VAS h30) zeigte sich kein Unterschied in der Schmerzstärke in Abhängigkeit vom Geschlecht oder operativem Zugangsweg. Die Art der instillierten Lösung (Bupivacain oder Placebo) zeigte keinen Einfluss auf die VAS-Werte, sowohl in Ruhe als auch beim Husten (Tabelle 3a-b u. 4a-b, Abbildung 2).

**Tabelle 3a:** Ergebnisse der Varianzanalyse der VAS-Werte (Ruhe 0):  
Testung der Einflussfaktoren Studienlösung, Zugang und Geschlecht  
sowie deren Interaktionen

Abhängige Variable: Mittelwert

Faktor/Interaktionseffekt	Mittel der Quadrate	Fehlervarianz	Signifikanz
Studienlösung	2,8	0,2	0,900
Zugang	1121,1	6,4	0,0140*
Geschlecht	1429,9	8,2	0,006**
Studienlösung*Zugang	67,4	0,4	0,538
Studienlösung*Geschlecht	4,7	0,03	0,871
Zugang*Geschlecht	96,5	0,5	0,461
Studienlösung*Zugang*Geschlecht	215,7	1,2	0,271

\*signifikant ( $p < 0,05$ )

\*\*sehr signifikant ( $p < 0,01$ )

**Tabelle 3b:** Ergebnisse der Varianzanalyse der VAS-Werte (Ruhe 30):  
Testung der Einflussfaktoren Studienlösung, Zugang und Geschlecht  
sowie deren Interaktionen

Abhängige Variable: Mittelwert

Faktor/Interaktionseffekt	Mittel der Quadrate	Fehlervarianz	Signifikanz
Studienlösung	0	0	0,994
Zugang	807,5	7,7	0,007**
Geschlecht	548,7	5,2	0,025*
Studienlösung*Zugang	32,1	0,3	0,583
Studienlösung*Geschlecht	13,9	0,1	0,717
Zugang*Geschlecht	81,6	0,8	0,383
Studienlösung*Zugang*Geschlecht	11,5	0,1	0,742

\*signifikant ( $p < 0,05$ )

\*\*sehr signifikant ( $p < 0,01$ )

**Tabelle 4a:** Ergebnisse der Varianzanalyse der VAS-Werte (Husten 0):  
Testung der Einflussfaktoren Studienlösung, Zugang und Geschlecht  
sowie deren Interaktionen

Abhängige Variable: Mittelwert

Faktor/Interaktionseffekt	Mittel der Quadrate	Fehlervarianz	Signifikanz
Studienlösung	216,0	0,7	0,411
Zugang	2,6	0	0,280
Geschlecht	758,4	2,4	0,1,26
Studienlösung*Zugang	112,7	0,4	0,553
Studienlösung*Geschlecht	27,7	0,9	0,768
Zugang*Geschlecht	128,0	0,4	0,527
Studienlösung*Zugang*Geschlecht	3,6	0	0,915

\*signifikant ( $p < 0,05$ )

\*\*sehr signifikant ( $p < 0,01$ )

**Tabelle 4b:** Ergebnisse der Varianzanalyse der VAS-Werte (Husten 30):  
Testung der Einflussfaktoren Studienlösung, Zugang und Geschlecht  
sowie deren Interaktionen

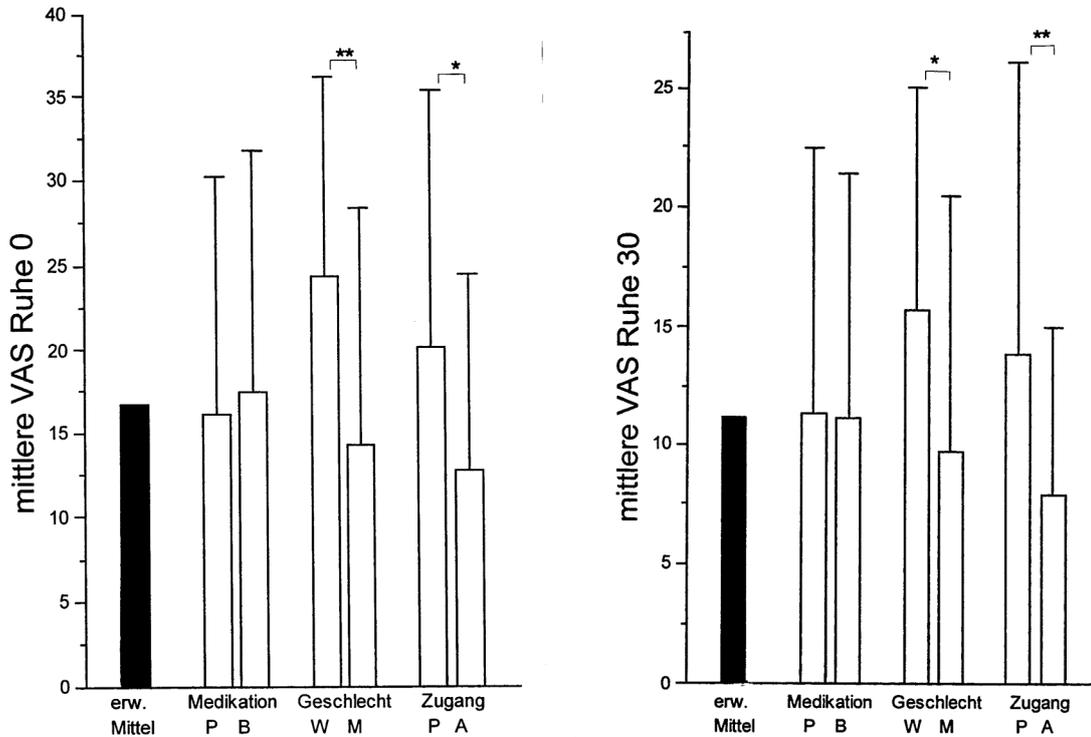
Abhängige Variable: Mittelwert

Faktor/Interaktionseffekt	Mittel der Quadrate	Fehlervarianz	Signifikanz
Studienlösung	1005,1	3,5	0,064
Zugang	36,3	0,1	0,722
Geschlecht	263,6	0,9	0,340
Studienlösung*Zugang	603,9	2,1	0,150
Studienlösung*Geschlecht	177,3	0,6	0,433
Zugang*Geschlecht	3,8	0,0	0,909
Studienlösung*Zugang*Geschlecht	218,3	0	0,385

\*signifikant ( $p < 0,05$ )

\*\*sehr signifikant ( $p < 0,01$ )

**Abbildung 2**



VAS-Werte (Schmerzstärke) als Mittelwerte + Standardabweichung und statistisch erwartete VAS-Mittelwerte in Ruhe vor und 30 Minuten nach der Injektion der Studienlösung in Abhängigkeit von Medikation (P=Placebo B=Bupivacain), Geschlecht (W=weiblich M=männlich) und chirurgischem Zugangsweg (P=posterolateral A=anterolateral). \*P < 0,05; \*\*P < 0,01

#### **4.3.2. Analyse des zusätzlichen Schmerzmittelbedarfs**

Die Menge des im Studienzeitraum zusätzlich benötigten Piriritramids unterschied sich nicht in Abhängigkeit von der Art des operativen Zugangsweges, der Art der interpleural instillierten Lösung oder des Geschlechts der Patienten (Tabelle 5).

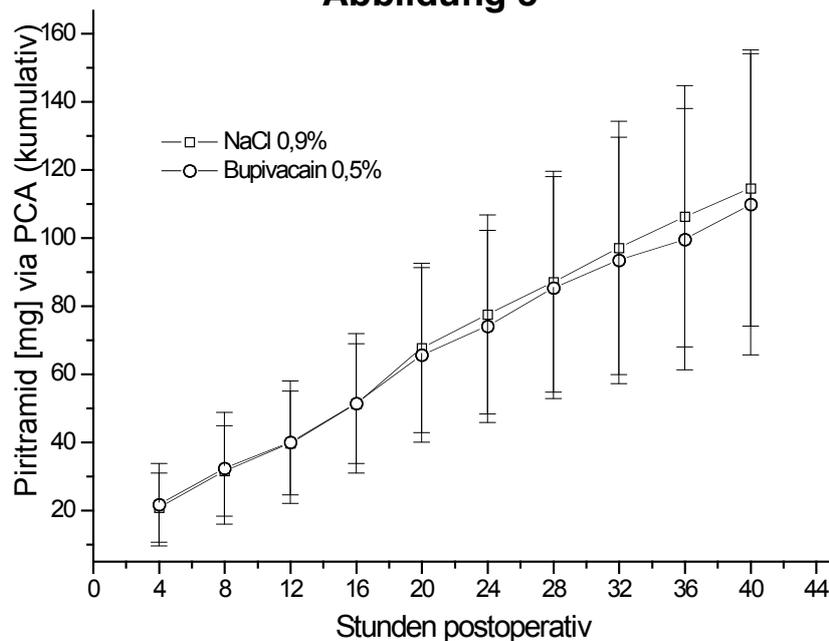
**Tabelle 5:** Ergebnisse der Varianzanalyse bezüglich des Piritramidverbrauches; Testung der Faktoren Studienlösung, Zugang und Geschlecht sowie deren Interaktionen

Faktor/Interaktionseffekt	Mittel der Quadrate	Fehlervarianz	Signifikanz
Studienlösung	5,9	0,3	0,572
Zugang	33,9	1,8	0,179
Geschlecht	16,9	0,9	0,340
Studienlösung*Zugang	23,6	1,3	0,262
Studienlösung*Geschlecht	54,3	2,9	0,090
Zugang*Geschlecht	78,3	4,2	0,053
Studienlösung*Zugang*Geschlecht	52,5	2,8	0,095

Bei der ANOVA des auf das Körpergewicht bezogenen Piritramidverbrauches (mg/kg) zeigte sich eine hohe Signifikanz des Geschlechtseffekts bzw. eine Ungleichverteilung mit einem signifikant höheren Piritramidverbrauch der weiblichen Patienten (Tabelle 6 u. 7).

Der 4-stündliche Piritramidverbrauch blieb in beiden Gruppen über den gesamten Untersuchungszeitraum nahezu konstant. Im Studienzeitraum ergab sich kein Unterschied im Gesamtverbrauch zwischen den Gruppen B und P, wohingegen die Schmerzintensität in beiden Gruppen über den Studienzeitraum kontinuierlich abfiel (Abbildung 3).

**Abbildung 3**



Kumulativer Piritramidverbrauch 4-stündlich über 40 Stunden postoperativ

**Tabelle 6:** Ergebnisse der Varianzanalyse des Piritramidverbrauches über den Studienzeitraum(mg/kg): Testung der Faktoren Studienlösung, Zugang und Geschlecht sowie deren Interaktionen

Abhängige Variable: Mittelwert

Faktor/Interaktionseffekt	Mittel der Quadrate	Fehlervarianz	Signifikanz
Studienlösung	0,01	3,1	0,085
Zugang	0,01	1,5	0,225
Geschlecht	0,50	11,9	0,001**
Studienlösung*Zugang	0,01	1,7	0,199
Studienlösung*Geschlecht	0,02	5,3	0,055
Zugang*Geschlecht	0,02	3,6	0,063
StudienlösungZugang*Geschlecht	0,02	0,6	0,446

\*\* hoch signifikant ( $p < 0,001$ )

**Tabelle 7:** Statistiken des Piritramid-Bedarfes über den Studienzeitraum(mg/kg) über den Studienzeitraum

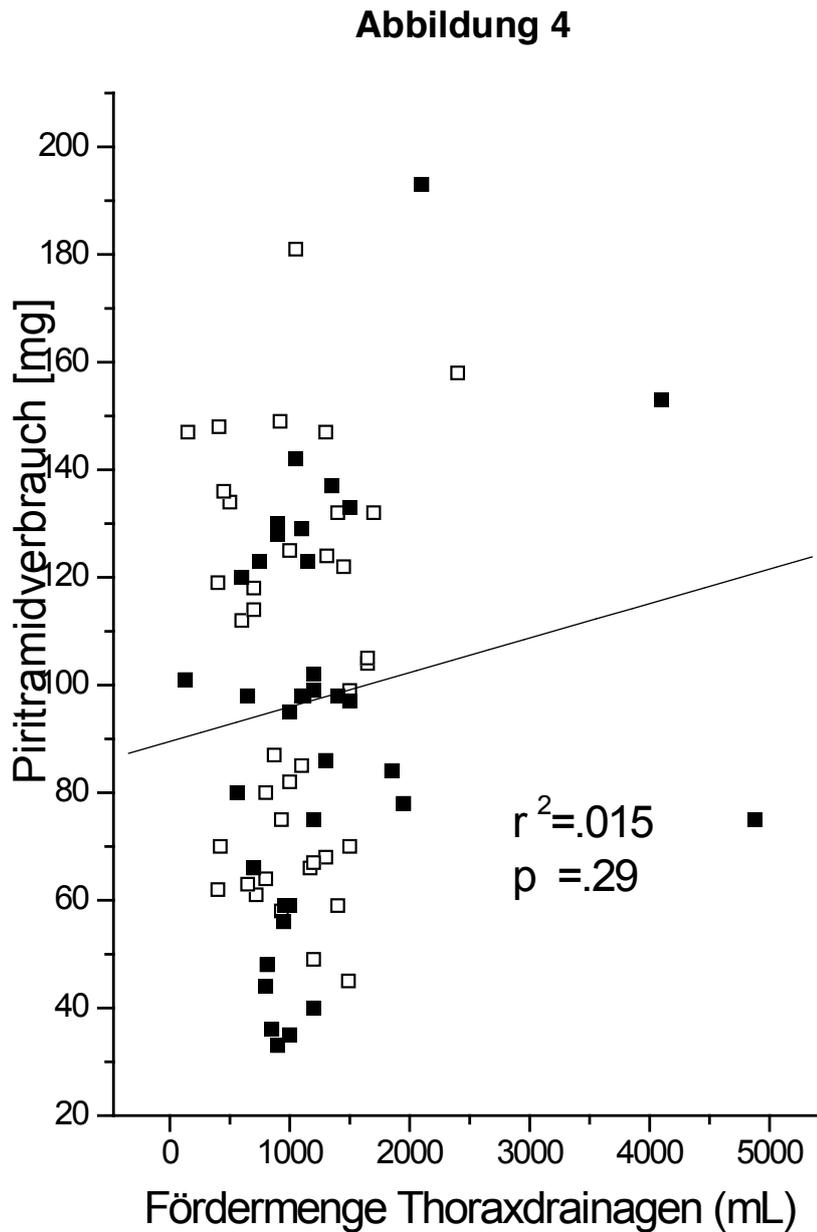
Abhängige Variable: Mittelwert

Statistik	Geschlecht	
	weiblich mg per kg	männlich mg per kg
Mittelwert	0,18	0,12
Standardabweichung	0,10	0,06
Gültige N	18	59

Infolge der insignifikanten varianzanalytischen Interaktionseffekte „Studienlösung \* Geschlecht“ innerhalb der verschiedenen Analysen (s.o.) bleibt zu konstatieren, dass im Studienzeitraum keine geschlechtsabhängigen Unterschiede zwischen Gruppe B und P im Hinblick auf den kumulativen, postoperativen Opioidverbrauch auftraten. Die verabreichte Studienlösung weist somit keine – je nach Geschlecht des Patienten – differenziellen Effekte auf.

## Ergänzende Korrelationsanalysen

Zwischen der geförderten Drainagemenge und dem Opioidverbrauch (Abbildung 4) sowie den VAS-Werten ergaben sich im Studienzeitraum keine signifikanten Korrelationen.



Piritramidverbrauch (mg) in der Placebogruppe (weiß) und der Verumgruppe (schwarz) in  
Abhängigkeit von der Fördermenge der Thoraxdrainagen

#### **4.4 Postoperative Komplikationen**

Unter Berücksichtigung des "Outcomes" fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen B und P bezüglich postoperativer Komplikationen, wie der Rate von Pneumonien, Atelektasenbildungen, der Notwendigkeit bronchoskopischer Interventionen, der notwendigen Reintubationen oder des postoperativen Intensivstations- oder Krankenhausaufenthaltes. Die Reintubationen der fünf Patienten (1 Patient Gruppe P, 4 Gruppe B) erfolgten alle nach Beendigung der Studie. Im einzelnen waren in der Gruppe B zwei Patienten mit einer Störung des Gasaustausches, ein Patient mit einer vermuteten Lungenembolie und ein Patient, der wegen eines postoperativen Chylothorax rethorakotomiert werden musste. In der Gruppe P musste ein Patient wegen einer Pneumonie reintubiert werden (Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Postoperative Komplikationen

	Gruppe P (n)	Gruppe B (n)
Benommenheit, Verwirrtheit	0	2
Pneumonie	10	6
Atelektasen	29	24
Bronchoskopische Interventionen	9	9
Reintubationen	1	4

## 5. Diskussion

Das Ziel einer effizienten, postoperativen Schmerztherapie ist das Erreichen subjektiver Beschwerdefreiheit für die Patienten, die dem alten ärztlichen Grundsatz des "nil nocere" entspricht, und die letztendlich eine mögliche Verringerung der operativen Morbidität und Mortalität zum Ziel hat (12). Die postoperative Analgesie nach thoraxchirurgischen Eingriffen ist weiterhin von erheblicher Bedeutung im Hinblick auf eine möglichst ökonomische Nutzung der zur Verfügung stehenden Ressourcen.

Eine weitere Rationale für eine möglichst effektive postoperative Analgesie liegt in der Vermeidung eines chronischen, post-Thorakotomie Schmerzsyndroms (59). Hierunter versteht man das Fortbestehen eines ziehenden oder brennenden Schmerzes im Bereich der Thorakotomienarbe für mindestens zwei Monate nach der Operation. Es wird angenommen, dass etwa die Hälfte der Patienten, die ein bis zwei Jahre nach der Operation noch am Leben sind, unter persistierenden Brustwand Schmerzen leiden (50). Trotz dieser hohen Rate ist bisher wenig über die Faktoren bekannt, die für den Übergang von einem vorübergehenden, postoperativen Schmerz zu einem chronischen, pathologischen Schmerz führen. Katz et al. konnten zeigen, dass ein früher postoperativer Schmerz (24-48 Std. postoperativ) der einzige Faktor war, der das Auftreten eines chronischen Schmerzsyndroms begünstigte (50). Somit scheint eine effektive postoperative Schmerztherapie in den ersten zwei Tagen die Grundvoraussetzung zur Verminderung der Inzidenz dieser Komplikation zu sein.

Trotz aller Fortschritte in Chirurgie, Anästhesiologie und Intensivmedizin sind thoraxchirurgische Eingriffe auch weiter mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität behaftet. Die perioperative Mortalität lässt sich anhand der vorliegenden Daten nur schwer abschätzen, jedoch beträgt sie je nach Quelle und abhängig vom durchgeführten Eingriff 5-70% (14). Bedenkt man, dass perioperative Todesfälle nach thoraxchirurgischen Eingriffen im allgemeinen im Rahmen von Intensivstationsaufenthalten mit

einer entsprechend aufwändigen Therapie vorkommen, lässt sich erahnen, welche volkswirtschaftliche Bedeutung eine Senkung von Morbidität und Mortalität nach intrathorakalen Eingriffen zur Folge hätte.

Allgemein wird angenommen, dass der postoperative Schmerz nach postero-lateraler Thorakotomien zu den stärksten bekannten Schmerzen nach chirurgischen Eingriffen gehört (110). Salzer et al. (108) untersuchten in einer prospektiven Studie die Schmerzhaftigkeit nach lateraler und medianer Thorakotomie (n=55) auf der Basis des Opiodverbrauchs per PCA und mittels einer visuellen Analogskala. Hierbei zeigte sich der laterale Zugangsweg als signifikant weniger schmerzhaft als der mediane. Hieraus schlossen die Autoren, dass die postoperative Schmerztherapie nach lateralen Thorakotomien kein spezielles, schmerztherapeutisches Problem darstellen sollte. Keine Aussage wurde jedoch über die Schmerzstärke beim Husten gemacht. Weiterhin blieb außer acht, dass eine Analgesietechnik, die den Verbrauch an Opioiden reduziert, möglicherweise die Rate an Komplikationen senkt, die durch deren unerwünschte Wirkung begünstigt wird (Atelektasen und Sekretverhalt durch Atemdepression sowie Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes).

Der Zugang zu den thorakalen Organen ist, je nach geplanter Operation, über eine antero- oder posterolaterale Thorakotomie, die vertikale axilläre Thorakotomie, die mediane Sternotomie, die video-assistierte oder videoskopische Thorakotomie (VATS) und die Muskel sparende Thorakotomie möglich. Zu den Faktoren, die zur Schmerzhaftigkeit dieser Eingriffe beitragen, gehören neben der Art des Zugangs, die Verletzung von Rippen und Interkostalnerven, Entzündungen von Brustwandstrukturen in der Nähe der Inzision, scharfe oder stumpfe Verletzungen von Pleura oder Lungenparenchym und die praktisch immer erforderliche, postoperative Einlage von Thoraxdrainagen.

Die nocizeptiven Übertragungswege für den Postthorakotomieschmerz sind nach wie vor nicht gut untersucht und verstanden (23). Nach

thoraxchirurgischen Eingriffen spielen sicher verschiedene nocizeptive Strukturen bei der Schmerzwahrnehmung eine Rolle und müssen für eine effektive Schmerztherapie blockiert werden. Brustwand und Thorax werden von den Interkostalnerven innerviert, die diaphragmale Pleura durch den N. phrenicus, Mediastinum und Ösophagus durch den N. vagus und das Herz durch N. vagus und sympathische Fasern aus dem zervikalen thorakalen Bereich von Th1 bis Th5. Während die Pleura viszeralis schmerzempfindlich ist, erfolgt die Innervation der Pleura parietalis aus dem N. phrenicus und den Interkostalnerven. Traditionell sind Opioide, intravenös oder intramuskulär verabreicht, die klassische Basis der postoperativen Schmerztherapie. Nach thoraxchirurgischen Eingriffen erreicht man mit ihnen eine gute Schmerzreduktion in Ruhe, nicht aber beim Husten oder bei tiefer Inspiration. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass auch die alleinige PCA keine ausreichende Schmerzreduktion während der ersten vierundzwanzig postoperativen Stunden ermöglicht, sowohl nach medianer als auch nach lateraler Thorakotomie (17). Aus diesem Grunde hat es an Versuchen nicht gefehlt, die Effektivität der postoperativen Analgesie durch die Kombination der systemischen Gabe von Schmerzmitteln mit verschiedenen Regionalanästhesietechniken zu erhöhen (17, 52).

Opioide können mit einer Vielzahl alternativer systemischer oder regionaler Anästhesietechniken kombiniert werden. Einige dieser Techniken sind potentiell mit hohen Risiken verbunden oder werden in ihrer Wirksamkeit kontrovers beurteilt. In vielen Fällen fehlt es an eindeutigen Daten um die Wertigkeit der jeweiligen Methode endgültig beurteilen zu können (52).

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die starken postoperativen Schmerzen, die Patienten nach thoraxchirurgischen Eingriffen erleiden, zu postoperativen, pulmonalen Funktionsstörungen beitragen (5, 116). Im Vordergrund steht hier ursächlich die Entwicklung von Atelektasen und Pneumonien, die auf dem Boden einer erheblichen,

teils schmerzbedingten, postoperativen Restriktion entstehen können. Diese hat einen wesentlichen Anteil an der komplikationsbedingten, postoperativen Morbidität und Mortalität nach thoraxchirurgischen Eingriffen (5). Die Beurteilung der postoperativen, pulmonalen Funktionsstörung erfolgt in aller Regel auf dem Boden leicht zu erhebenden Parameter wie der FEV<sub>1</sub>, (Forcierte Vitalkapazität in der ersten Sekunde der Expiration) und der VK (Vitalkapazität). Nach einer Metaanalyse zum Effekt der postoperativen Analgesie von Ballantyne et al (6) handelt es sich bei diesen Parametern jedoch um Surrogatparameter, die keine verlässliche Aussage über das pulmonale Outcome zulassen, da Morbidität und Mortalität nicht durch die lungenfunktionellen Parameter bestimmt werden, sondern durch die Entwicklung von Atelektasen und Pneumonien. Besser scheint in diesem Zusammenhang die Messung von Inspirationsfluß, maximalem Inspirationsdruck und Zwerchfelldynamik geeignet zu sein (116). Insgesamt gesehen ist der Einfluss eines spezifischen, postoperativen Analgesieregimes auf das postoperative Outcome wenig untersucht (110). Hauptgründe hierfür sind sicherlich die hohe Anzahl von Patienten, die zur Vermeidung eines zu hohen  $\beta$ -Fehlers und damit zu einer gesicherten statistischen Auswertung notwendig wären, sowie die Vielzahl von Methoden und Kombinationen der verschiedenen Methoden, die zur Schmerztherapie zur Verfügung stehen.

Die Interpleuralanalgesie fand Verbreitung seit der Arbeit von Rosenberg et al. (99). Wie bereits ausgeführt, scheint die Wirkung der Methode auf einem Fluss, oder auf der Diffusion, des verabreichten Lokalanästhetikums in subpleurale Strukturen zu basieren. Dieser Effekt führt zu einer multiplen, segmentalen Blockade von Interkostalnerven (63, 35) und damit zu einer Analgesie der Brustwand.

Bei der Interpleuralanalgesie handelt es sich um eine leicht anzuwendende, komplikationsarme Methode der postoperativen Analgesie. Die Komplikationsrate ist vor allem niedrig, wenn der Katheter,

wie in der vorliegenden Studie, unter direkter Sicht des Operators eingelegt wird, da hierbei die Entstehung eines postpunktionellen Pneumothoraxes ausgeschlossen werden kann (119). Toxische Wirkungen durch das verabreichte Lokalanästhetikum konnten bei der in dieser Studie verwendeten Konzentration (20 ml Bupivacain 0,5% alle 4 Stunden) in anderen Studien in keinem Fall sicher nachgewiesen werden (119). Weil die verwendeten Lokalanästhetikamengen in anderen Studien teilweise erheblich größer waren (111) wurde in dieser Arbeit auf die Bestimmung der Bupivacainserumkonzentration verzichtet. Die bei einem unserer Patienten beobachtete, reproduzierbare Verwirrtheit nach interpleuraler Injektion von Bupivacain könnte jedoch als Initialsymptom einer beginnenden, durch das Lokalanästhetikum induzierten, neurologischen Symptomatik gedeutet werden. Diese Interpretation steht im Einklang mit den Beobachtungen von Richardson et al., die nach interpleuraler Injektion von 20 ml Bupivacain 0,5 % ebenfalls Verwirrheitszustände bei einer kleinen Anzahl ihrer Patienten beobachteten und diese auf die toxische Wirkung des Bupivacains zurückführten (92).

Als nachteilige Nebenwirkung der IP-Analgesie wird eine möglicherweise relevante Wirkung des injizierten Lokalanästhetikums auf den N. phrenicus und einer damit verbundenen Verminderung der Muskelkraft des Diaphragmas mit einhergehender Schwächung der Atemmechanik diskutiert. Kowalski et al. untersuchten an neun Hunden den Einfluss von interpleural verabreichtem Bupivacain auf die Zwerchfellfunktion (55). Sie fanden nach Injektion einer vorgegebenen Menge an Lokalanästhetikum, die der in der vorgelegten Arbeit verwendeten beim Menschen entspricht, in fünf von neun Fällen eine komplette Aufhebung der elektromyographisch gemessenen Zwerchfellaktivität und in zwei Fällen eine deutliche Abschwächung. Außerdem kam es in den genannten Fällen zu einer signifikanten Reduktion des inspiratorischen Atemwegsverschlussdrucks.

Nicht gemessen wurden der maximale expiratorische Fluss oder davon abhängige Parameter wie die Forcierte Expiratorische Vitalkapazität in der ersten Sekunde (FEV<sub>1</sub>) die zumeist für die Vorhersage eines effektiven Hustenstoßes herangezogen werden (13, 45,129). Deswegen und wegen der anatomischen Unterschiede zwischen Mensch und Hund hinsichtlich Thoraxform und Zwerchfellaufbau, bleibt die klinische Übertragbarkeit dieser experimentellen Studie zweifelhaft. Gallart et al. (36) untersuchten den Einfluss von 20 ml interpleural instilliertem Bupivacain 0,5% auf Lungenfunktion und Muskelkraft des Zwerchfells an dreizehn gesunden Probanden. Sie fanden im Gegensatz zu den tierexperimentellen Befunden keine signifikante Reduktion von Lungenfunktionsparametern und inspiratorischer Muskelkraft, jedoch eine leichte Reduktion der abdominellen Muskelkraft, gemessen als inspiratorischem und expiratorischem ösophagealen Druck. Die klinische Relevanz dieses, wenn auch geringen Effekts, besonders bei pulmonal kompromittierten Patienten, bedarf weiterer Untersuchungen. In allen bisher durchgeführten Studien erfolgte die Applikation des Lokalanästhetikums in Rückenlage des Patienten. In Seitenlage des Patienten, mit der Injektionsseite nach oben, kann das Lokalanästhetikum theoretisch vermehrt mit der mediastinalen Pleura in Kontakt kommen und es bestünde somit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Paralyse des N. phrenicus, der dicht unter der mediastinalen Pleura verläuft. Ob eine damit einher gehende, klinisch relevante Schwäche der diaphragmalen Muskulatur auftritt, ist bisher nicht untersucht worden. Wahrscheinlich könnte jedoch auch in Seitenlage eine sichere Applikation erfolgen (36).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schmerzstärke in Ruhe und beim Husten 30 min nach der jeweiligen Injektion von Kochsalzlösung oder Bupivacain. Weiterhin ließ sich zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied hinsichtlich Opioidverbrauch oder Schmerzstärke zwischen den beiden Gruppen nachweisen. Da sich die

Bestimmung der Schmerzstärke mit einer visuellen Analogskala, als valides Instrument zur Beurteilung postoperativer Schmerzen etabliert hat (28), spiegelt die Abnahme der Schmerzstärke nach der Injektion in der Verum-Gruppe somit einen Placeboeffekt wieder.

Diese eigenen Ergebnisse stehen im Gegensatz zu vielen anderen Studien, die einen analgetischen Effekt der Interpleuralanalgesie belegen konnten (6, 26, 51, 65, 77, 99). Andererseits finden sich auch Studien, die Ergebnisse dieser Arbeit hinsichtlich der mangelhaften analgetischen Potenz der Interpleuralanalgesie stützen (34, 60, 95, 111).

Dieser Widerspruch bezüglich der Wertigkeit der IP-Analgesie legt eine eingehende Betrachtung der Indikationen zur Interpleuralanalgesie nahe. Zum einen wird die Interpleuralanalgesie zur Schmerztherapie bei nichtoperativen Indikationen eingesetzt. Hierzu gehören die Behandlung chronisch-thorakaler Schmerzen (86), Schmerzen im Sinne einer post-herpetischen Neuralgie (88), CRPS (complex regional pain syndrome) der oberen Extremität (87), sowie Schmerzen bei chronischer Pankreatitis und bei fortgeschrittenen Tumorleiden (1). Bei diesen Indikationen findet sich stets ein guter analgetischer Effekt mit reduzierter Schmerzstärke oder einem geringeren Verbrauch an zusätzlich verabreichten Analgetika. Die Interpleuralanalgesie ist weiterhin sehr effektiv bei Patienten mit einseitigen Rippenserienfrakturen (71, 77, 96). Die erste berichtete Anwendung dieser Technik erfolgte auch bei einem Patienten mit einer einseitigen Fraktur von fünf Rippen, der nach der ersten Injektion von 20 ml Bupivacain 0,5% über acht Stunden schmerzfrei war (77). Murphy (71) wandte diese Technik erstmalig in einer größeren Population von 16 Patienten an und fand, dass die Wirkdauer einer Einzelinjektion zwischen acht und zwölf Stunden lag. Manche Patienten benötigten sogar nur alle 18-24 Stunden Repetitionsdosen. Rocco et al. (96) erzielten bei neun Patienten mit vier bis acht frakturierten Rippen eine komplette

Schmerzfreiheit, entweder durch die Gabe von repetitiven Injektionen oder auch durch kontinuierliche Infusion.

Im Bereich der postoperativen Schmerztherapie liegt das Einsatzgebiet der Interpleuralanalgesie auch in der schmerztherapeutischen Versorgung nach nicht thoraxchirurgischen Eingriffen. Hierzu zählen zwerchfellnahe Operationen wie Niereneingriffe (51, 72, 126), sowie offene und laparoskopische Cholecystektomien (72, 81, 112). Auch bei diesen Indikationen konnte ein guter, reproduzierbarer, analgetischer Effekt nachgewiesen werden.

Unterschiedliche Ergebnisse finden sich bei thorakalen Eingriffen. Verschiedene Autoren berichten über effektive Schmerzreduktion beim Einsatz der Interpleuralanalgesie nach nicht resezierenden thoraxchirurgischen Eingriffen (17, 65, 72, 94). So konnten Tobias et al. (124) bei dreizehn von vierzehn Kindern nach Thorakotomien ohne Resektion von Lungengewebe mit der Interpleuralanalgesie eine adäquate Schmerzreduktion erreichen. Acht Kinder benötigten in dieser Studie keine zusätzlichen Analgetika.

Hauptindikationen für den Einsatz der Interpleuralanalgesie sind jedoch resezierende, lungenchirurgische Eingriffe (16, 58, 60, 92, 94, 99, 111). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, wie bereits oben dargestellt, eine signifikante Reduktion der Schmerzstärke in Ruhe und beim Husten 30 min nach der Injektion von Kochsalzlösung oder Bupivacain. Jedoch ließ sich zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied hinsichtlich Opiodverbrauch oder Schmerzstärke zwischen den Gruppen nachweisen.

Die aktuelle Datenlage, auf Grundlage von überwiegend kleinen Studien, lässt keinen endgültigen Schluss über die Effektivität der Methode bei dieser Indikation zu. Die Daten der vorgelegten Arbeit befinden sich in Übereinstimmung mit der Arbeit von Schneider (111) et al. in der für 48 Stunden postoperativ entweder 30 ml Bupivacain 0,5 % (n=9) oder 30 ml Kochsalzlösung (n=10) alle 4 Stunden Minuten interpleural gegeben

wurden. In dieser Arbeit, mit insgesamt nur 18 Patienten, ergaben sich keine Unterschiede in der Schmerzstärke oder im Analgetikaverbrauch zwischen den Gruppen. Da in dieser Arbeit die Schmerzstärke jedoch nur zu zwei Zeitpunkten ermittelt wurde, besteht die Möglichkeit, dass zwischenzeitlich positive Effekte, wie in der vorliegenden Arbeit z.B. 30 Minuten nach der Injektion, übersehen wurden. Hinzu kommt, dass zusätzliche Analgetika nicht standardisiert via PCA verabreicht wurden. Im Gegensatz dazu fanden Mann et al. in einer Studie mit 40 Patienten (60), eine geringere postoperative Schmerzstärke zu den Zeitpunkten 4, 24 und 72 Stunden nach der Injektion von 20 ml Bupivacain 0,25% interpleural alle 4 Stunden für 48-72 Stunden postoperativ. Diese Studie zeigte aber allerdings auch keinen Unterschied im Opioidverbrauch zwischen den Gruppen. Weiterhin war der Unterschied in der Schmerzstärke zum Zeitpunkt 48 Stunden postoperativ nicht signifikant, so dass der Effekt inkonsistent war. Francois et al. (34) fanden in einer prospektiven, Placebo-kontrollierten Studie mit 36 eingeschlossenen Patienten, dass die vierstündliche, interpleurale Injektion von 1 mg Bupivacain/ kg Körpergewicht nach Ösophagusresektionen mit Thorakotomie (n=30) den Opioidverbrauch signifikant reduzierte. Eine Interpleuralanalgesie mit 3 mg/kg Lidocain zeigte jedoch keinen Effekt. Da bei dieser Operation kein Lungengewebe reseziert wird und somit das pulmonale Trauma geringer als bei einem lungenresezierenden Eingriff ist, sind möglicherweise auch die Menge des postoperativ sezernierten Pleurasekretes und das Ausmaß der pleuralen Schrankenstörung geringer als bei einem lungenchirurgischen Eingriff. Hierdurch wird ein Vergleich mit der eigenen Arbeit erschwert. Insgesamt gesehen ist der analgetische Effekt einer alleinigen Interpleuralanalgesie nach lungenresezierenden Eingriffen offensichtlich nicht ausreichend. Wie eingangs bereits ausführlich dargestellt, ist das Husten entscheidend für die bronchopulmonale Clearance und somit von großer Bedeutung für die Vermeidung von Pneumonien und Atelektasen. Insgesamt finden sich nur relativ wenige

Studien, die die Schmerzreduktion durch die Interpleuralanästhesie nach resezierenden, offenen, thoraxchirurgischen Eingriffen untersucht haben. Hinzu kommt, dass die Schmerzstärke in den zitierten Studien nur in Ruhe, jedoch nicht beim Husten, bestimmt wurde.

Die Wirksamkeit der Interpleuralanalgesie wurde auch im Vergleich mit verschiedenen anderen postoperativen Analgesieregimen untersucht. In den Kontrollgruppen der vorliegenden Studien erfolgte entweder die systemische Gabe eines Opioides, die paravertebrale Injektion eines Lokalanästhetikums oder die Anlage eines thorakalen Epiduralkatheters (9, 16, 60, 113, 125).

#### *Interpleuralanalgesie versus-Opioide*

Baxter et al. (9) verwendeten eine beidseitige Interpleuralanalgesie mit Bupivacain nach kardiochirurgischen Eingriffen und verglichen sie mit einer iv Analgesie mit bedarfsweiser Gabe von Morphin. Sie fanden durchgängig eine geringere Schmerzstärke in der Interpleuralanalgesiegruppe. Die Schmerzstärke wurde in Ruhe erhoben, quantitative Daten für Bewegung und Husten wurden jedoch nicht evaluiert. Im Gegensatz dazu fanden Schleinin et al. (112) nach elektiven, lateralen Thorakotomien 30 min nach der Injektion von 20 ml Bupivacain 0,5 % in Ruhe eine vergleichbare Schmerzstärke, wie nach der i.m. Injektion von 0,14 mg Oxycodon. Über den gesamten Studienzeitraum von 48 Stunden ergab sich zwischen den Gruppen kein Unterschied im Gesamtanalgetikaverbrauch. Eine Aussage über die Unterschiede zwischen den Gruppen beim Husten oder bei Bewegung erfolgte auch hier nicht.

#### *Interpleuralanalgesie versus Epiduralanalgesie*

In einer doppelblinden, randomisierten Studie von Brockmeier et al. (16) erhielten die Patienten nach Anlage von Epidural- und Interpleuralkatheter entweder 30 ml Bupivacain 0,5 % interpleural oder einen epidurale

Injektion von 5ml einer 0,375% igen Lösung des selben Lokalanästhetikums. Der jeweils andere Katheter wurde mit physiologischer Kochsalzlösung beschickt. Die Autoren dieser Studie fanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Schmerzstärke, die jedoch nur in Ruhe bestimmt wurde, und dem Bedarf an zusätzlich verabreichtem Morphin. Jedoch kam es in der Epiduralanalgesiegruppe bei einem Patienten zu einer persistierenden Querschnittsymptomatik.

#### *Interpleuralanalgesie versus Paravertebralblockade/Intercostalblockade*

In einer Studie mit 45 Patienten, die zur postoperativen Schmerztherapie nach lateraler Thorakotomie 20 ml 0,5 % Bupivacain entweder interpleural oder paravertebral erhielten, fanden Richardson et al. (93) keine Unterschiede bezüglich der Schmerzstärke in Ruhe und dem Verbrauch an zusätzlich verabreichten Opioiden.

Bei der Analyse der Daten der verschiedenen Studien stellt sich die Frage, warum eine Wirksamkeit der Interpleuralanalgesie, wie oben dargestellt, in zahlreichen Studien gut belegt werden konnte, andererseits jedoch in zahlreichen anderen Studien keine signifikante analgetische Wirkung gezeigt werden konnte. Bei genauer Analyse der Datenlage zeigt sich, dass alle Studien, bis auf eine (60), in denen die Interpleuralanalgesie reproduzierbar effektiv war, Untersuchungen bei nicht thoraxchirurgischen Operationen, oder zumindest nicht lungenresezierenden thoraxchirurgischen Eingriffen waren. Hieraus ergibt sich die Frage nach den besonderen Gegebenheiten bei lungenresezierenden thoraxchirurgischen Eingriffen im Vergleich zu den anderen Indikationen. Es ist leicht einzusehen, dass die subpleurale Konzentration des Lokalanästhetikums von der interpleural applizierten Menge, aber auch von der Kontaktzeit des Medikamentes mit der Pleura abhängt. Da nach Thorakotomien, insbesondere nach lungenresezierenden Eingriffen, ein

Abklemmen der Thoraxdrainagen wegen der Gefahr des Entstehens eines Pneumothoraxes und/oder eines Spannungspneumothoraxes häufig nicht möglich ist, kommt es, wie Richardson et al. (94) zeigten, nach interpleuraler Gabe zu einem großen Verlust des Medikamentes über die Thoraxdrainagen. Da hierdurch verständlicherweise die Effektivität der Methode erheblich verringert wird, liegt hierin ein erheblicher Nachteil der Interpleuralanästhesie. Prinzipiell ist ein Abklemmen der Thoraxdrainagen natürlich auch nach lungenresezierenden Eingriffen möglich, jedoch stellt eine präexistente Leckage eine Kontraindikation hierfür dar. Als Gründe für die unzureichende Schmerzlinderung lassen sich weiterhin die Verdünnung des injizierten Lokalanästhetikums durch Pleuraexudat und eine verminderte Transportkapazität der Pleura aufgrund der Alterationen durch die chirurgische Manipulation während der Operation diskutieren. Ob ein solcher Verdünnungseffekt tatsächlich eine herausragende Rolle spielt, bleibt fraglich. In der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen dem Flüssigkeitsverlust über die Thoraxdrainagen und dem Analgetikaverbrauch oder der Schmerzstärke nachgewiesen werden, jedoch war die Pleuraexudation durchgängig bei allen Patienten so groß, dass eine effektive Endkonzentration des Lokalanästhetikums zumindest fraglich bleiben muss.

Im Jahre 1998 konnten Sabanathan et al. erstmalig zeigen, dass mittels eines paravertebral (extrapleural), unter direkter Sicht des Operateurs eingebrachten Katheters eine postoperative Analgesie erreicht werden konnte (102). Diese Methode war genauso effektiv wie die epidurale Gabe eines Lokalanästhetikums, bei einem vierfach geringeren Verlust des Lokalanästhetikums über die Thoraxdrainagen als bei der Interpleuralanalgesie. Weiterhin konnte in dieser Studie ein signifikant besseres Verhältnis von präoperativen zu postoperativen Spirometriewerten, verglichen mit der Interpleuralanalgesie gezeigt werden (94, 92). Die Daten dieser Studie unterstützen weiterhin die Annahme, dass in dem Verlust des Lokalanästhetikums und der mangelnden

Resorptionsfähigkeit der Pleura parietalis wahrscheinlich die Hauptursachen für die fehlende Wirksamkeit der IP-Analgesie nach lungenchirurgischen Eingriffen zu sehen sind.

In den bisher vorliegenden Studien zur Interpleuralanalgesie fand sich kein geschlechtsabhängiger Verbrauch an zusätzlich benötigten Opioiden. Der in der vorgelegten Studie festgestellte Einfluß des Geschlechts auf den postoperativen Verbrauch an Opioiden und somit im Rückschluß auf die postoperative Schmerzintensität steht im Einklang mit anderen Studien (53), die gezeigt haben, dass das Geschlecht ein wichtiger Faktor für Erholung nach Allgemeinanästhesien (38, 128) und den intraoperativen Verbrauch an Opioiden, wie z.B. Remifentanyl, darstellt (29, 30). Die möglichen Mechanismen, die bei vergleichbaren Eingriffen bei weiblichen Patienten zu einem höheren intraoperativen Opioidverbrauch (38) und zu einer höheren subjektiv empfundenen Schmerzintensität führen, wie auch in der vorliegenden Studie gezeigt, sind bisher nicht ausreichend erklärt (38, 84).

Es ist heute allgemein akzeptiert, dass Männer und Frauen wichtige Unterschiede in ihren Schmerzerfahrungen ausdrücken (11, 84). Zum Beispiel zeigen epidemiologische Studien, dass Frauen mehr Schmerzerfahrungen wiedergeben und mehr negative Schmerzerfahrungen haben als Männer. Weiterhin legen klinischen Studien nahe, dass es wichtige geschlechtsspezifische Unterschiede in der Empfänglichkeit für mit Schmerzen verbundenen Erkrankungen, der Effektivität analgetischer Substanzen und der Erholung von Allgemeinanästhesien gibt (68, 100, 130). Schließlich fanden experimentelle Schmerzinduktionsstudien, dass Frauen regelhaft einen geringeren Widerstand und eine geringere Toleranz gegen eine Vielzahl schmerzhafter Stimuli zeigen. Es gibt eine Vielzahl von Konzepten zur Erklärung solcher geschlechtsspezifischer Unterschiede (84). Während die meisten antizipierten Mechanismen auf biologische Unterschiede abzielen

(hormonell, genetisch, kardiovaskulär) wird zunehmend klar, dass soziale und psychologische Faktoren (entwicklungsspezifisch, emotionell, kognitiv) ebenso eine Rolle spielen. Kognitive Vermeidungsstrategien scheinen ein wichtiger psychologischer Mechanismus bei der Verarbeitung von Schmerzen zu sein. Neben den psychologischen Faktoren dürften auch pharmakokinetische und pharmakodynamische Faktoren eine Rolle bei der Erklärung dieses Phänomens spielen. Pharmakokinetische Daten unterliegen einer nicht unerheblichen interindividuellen Variation. Alter, genetischen Konstitution, sowie Alkohol und Drogenkonsum sind bekannte Einflussgrößen. Das Geschlecht als genetische Komponente hat bei klinischen Pharmakologen bisher wenig Aufmerksamkeit erfahren (22). Über Jahre hat sich die Einsicht durchgesetzt, dass in pharmakologischen Studien Frauen getrennt von Männern ausgewertet werden sollten. Diese Schlussfolgerung resultiert unter anderem aus Erkenntnissen auf zellulärer Ebene. So konnte gezeigt werden, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Funktion des Opioidrezeptors und des Cytochrom P Enzymsystems gibt (20,22). Über viele Jahre herrschte eine paternalistische Sicht bei der Planung von Studien vor, die Frauen von der Teilnahme an Zulassungsstudien für neue Medikamente ausschloss. Gründe hierfür waren die Angst vor teratogenen Wirkungen der zu testenden Substanzen. Der Zugang zu Verhütungsmitteln und einfachere Schwangerschaftstests erlaubt es jedoch inzwischen, Frauen in solche Studien einzuschließen. Weitere Bedenken beziehen sich auf die Angst der Untersucher, der hormonelle Zyklus könnte mit dem Metabolismus der Substanzen und damit mit der Wirksamkeit interferieren. Im Jahr 1993 erließ die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) Richtlinien, die den Einschluss von Frauen in alle Zulassungsstudien aller Phasen vorschreibt. Es gibt klare physikalische Differenzen zwischen Männern und Frauen, die pharmakokinetische und pharmakodynamische Aktivitäten modifizieren können. Ein Beispiel ist das Verteilungsvolumen von stark lipophilen Substanzen wie z.B. Diazepam,

bei dem Frauen ein signifikant höheres mittleres Verteilungsvolumen haben als Männer (Frauen 1,28 L/kg, Männer 1,0 L/kg) (131). Potentielle pharmakokinetische Unterschiede zwischen Männern und Frauen liegen in der Absorption von Medikamenten, der Proteinbindung und wie oben beschrieben, dem Verteilungsvolumen (41, 131). Geschlechtsbezogene, pharmakokinetische Effekte resultieren in einer erhöhten oder erniedrigten Bioverfügbarkeit. Dies erklärt jedoch nicht die pharmakodynamischen Unterschiede. Von besonderem Interesse für Anästhesisten sind Substanzen, die ihre Wirkung über den GABA Rezeptor oder den Opioidrezeptor vermitteln, Muskelrelaxantien und Drogen, wie beispielsweise Kokain, die deletäre Folgen, wie z.B. bei Narkosen haben können (62, 76)

Da in der vorliegenden Arbeit die VAS Werte beim Husten und damit die Fähigkeit zum Husten, durch das Geschlecht nicht beeinflusst werden, ist eine klinische Relevanz unserer Beobachtung sicherlich fraglich. Diese Schlussfolgerung wird durch jene Ergebnisse gestützt, die keinen geschlechtsspezifischen Unterschied bezüglich des „Outcome“ zeigen. Aufgrund der erhobenen Daten erscheint es zumindest ratsam, dass sich zukünftige Studien, die sich mit postoperativen Schmerzen beschäftigen, eine erhöhte Aufmerksamkeit auf die Geschlechtsverteilung innerhalb der Subgruppen legen. Bei einer ungleichmäßigen Verteilung muss das Geschlecht in die Analyse der abhängigen Variablen unbedingt mit einbezogen werden.

In der hier beschriebenen Studie konnte erstmalig ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des postoperativen Schmerzes und dem operativen Zugangsweg gezeigt werden. Die posterolaterale Thorakotomie erwies sich in unserer Studie gegenüber der anterolateralen Thorakotomie als der schmerzhaftere Zugangsweg. Dies galt jedoch nur für die Messungen in Ruhe, 30 Minuten vor und nach der Injektion der Studienlösung. Beim Husten ergaben sich keine signifikanten

Unterschiede in Abhängigkeit vom gewählten Zugangsweg. Da alle Operationen von nur zwei verschiedenen Chirurgen ausgeführt wurden, lassen sich die Unterschiede in den VAS Werten in Ruhe, wie bereits bei der Beschreibung der verschiedenen Zugangswege dargelegt, am ehesten durch ein größeres chirurgisches Trauma des M. latissimus dorsi (56) und einer stärkeren Beanspruchung der Kostovertebralgelenke, bedingt durch die wirbelsäulennahe Spreizung der Rippen, erklären. Diese anatomischen Besonderheiten mögen zu höheren VAS Werten in Ruhe beitragen, auf die Schmerzstärke beim Husten hatten sie keinen Einfluss. Nimmt man nun an, dass die VAS Werte beim Husten die Fähigkeit zum Husten reflektieren, muss aufgrund der vorliegenden Daten bei beiden Zugangswegen mit einem Schmerz bedingt verminderten Hustenstoß gerechnet werden. In der Tat konnte in der vorliegenden Studie auch kein Unterschied im „Outcome“ in Abhängigkeit vom operativen Zugangsweg gezeigt werden, sodaß die Schmerzdifferenz in Ruhe nur von untergeordneter Bedeutung sein dürfte. Letztendlich sollte aufgrund der geringeren Schmerzstärke in Ruhe der antero-laterale Zugangsweg, wenn operationstechnisch möglich, bevorzugt werden.

Zur Reduktion postoperativer Schmerzen trägt auch der Einsatz neuerer Operationsverfahren bei. Eine zunehmende Anzahl thoraxchirurgischer Operationen wird videoassistent-thorakoskopisch (VAT) durchgeführt (64). Sedrakyan et al. (114) fanden bei der Auswertung von 12 randomisiert-klinischen Studien aus dem Zeitraum zwischen 1980 und 2003, in denen videoassistent-thorakoskopisch Operationen mit konventionell durchgeführten verglichen wurden, durchgängig einen geringeren Verbrauch an Schmerzmitteln. Aus schmerztherapeutischer Sicht sollte somit, wenn operationstechnisch möglich, diesen Verfahren der Vorzug gegenüber offenen Verfahren gegeben werden.

Nachdem im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie für die Behandlung chronischer Schmerzen (86), internistischer Erkrankungen

(89), offener Cholecystektomien (69) und in der postoperativen Phase nach Niereneingriffen (51) eine klare Wirksamkeit der Interpleuralanalgesie nachgewiesen werden konnte, sollte diese Methode auf diese Anwendungen beschränkt werden.

Die vorliegende Untersuchung ist die bisher größte, randomisierte, prospektive, doppelblinde Studie, die die Wirksamkeit der Interpleuralanalgesie nach lungenchirurgischen Eingriffen untersucht hat. Hierbei konnte keine Wirksamkeit jenseits des Placeboeffektes nachgewiesen werden. Somit lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Interpleuralanalgesie nicht für die Behandlung postoperativer Schmerzen nach lateraler Thorakotomie geeignet ist. Es bedarf weiterer Studien zur Optimierung des postoperativen Schmerzmanagements zur Reduktion der Schmerzen beim Husten um damit die hohe Inzidenz postoperativer Komplikationen wie Atelektasen und Pneumonien zu reduzieren. Aufgrund der bislang vorliegenden Studien erscheint hier die thorakale Epiduralanästhesie als das derzeit effektivste Verfahren der postoperativen Analgesie nach lungenresezierenden, thoraxchirurgischen Eingriffen zu sein.

## 6.Literatur

1. Amesbury B, O'Riordian J, Dolin S (1999) The use of interpleural analgesia using bupivacaine in advanced cancer. *Palliat Med* 13 (2): 153-158
2. Asantila R, Rosenberg PH, Scheinin B (1986) Comparison of different methods of postoperative analgesia after thoracotomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 30: 421-425
3. Azad SC (2001) Perioperative pain management in patients undergoing thoracic surgery. *Current Opinion in Anesthesiology* 14:87-91
4. Bachmann-Mennenga B, Biscopig J, Kuhn DF, et al (1993) Intercostal nerve block, interpleural analgesia, thoracic epidural block or systemic opioid application for pain relief after thoracotomy? *Eur J Cardiothorac Surg* 7: 12-18
5. Ballantyne JC, Carr DB, de Ferranti S, Carr DB, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF, Mosteller F (1998) The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: Cumulative Meta-Analyses of Randomized, Controlled Trials. *Anesth Analg* 86: 598-612
6. Barash PG (1996) Intrapleural anesthesia is useful for thoracic analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10:425-428
7. Basmajian JV, Slonecker CE (Herausgeber) (1989) *Grants Method of Anatomy*, 11. Auflage: Williams und Wilkins, Baltimore pp 63-74
8. Bauer H, Märker-Hermann E (2003) Therapie mit nicht steroidalene Antirheumatika (NSAR). *Orthopäde* 32:1088-1094

9. Baxter AD, Jennings FO, Harris RS, Flynn JF, Way J (1984) Continuous intercostal blockade. *Br J Anaesth* 56:665-666
10. Baxter AD, Jennings FO, Harris RS, Flynn JF, Way J (1987) Continuous intercostal blockade after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 59: 162-166
11. Berkley KJ. Sex differences in pain (1997) *Behav Brain Sci* 20: 371-380
12. Berrisford RG, Sabanathan S, Mearns AJ, Bickford-Smith PJ (1990) Pulmonary complications after lung resection: the effect of continuous extrapleural intercostal nerve block. *Eur J Cardiothorac Surg* 4:407-411
13. Bigler D, Möller J, Kamp-Jensen M, Berthelsen P, Hjortso NC, Kehlet H (1992) Effect of piroxicam in addition to continuous thoracic epidural bupivacaine and morphine on postoperative pain and lung function after thoracotomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 36: 647-650
14. Boisseau N, Rabravy O, Padovani B, Staccini P (2001) Improvement of dynamic analgesia does not decrease atelectasis after thoracotomy. *Br J Anaesth* 87:564-569
15. Bridenbaugh PO, Green NM (1988) Spinal (subarachnoid) neural blockade. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. 2. Auflage. Herausgeber Cousins MJ, Bridenbaugh PO. JB Lippincroft, Philadelphia pp 245-248
16. Brockmeier V, Moen H, Karlsson BR, Fjeld NB, Reistad F, Steen PA (1994) Interpleural or thoracic epidural analgesia for pain after thoracotomy: A double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand* 38: 317-321

17. Brodner G (1997) Pain management in patients undergoing thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 10:54-59
18. Brown RH, Tewes PA (1989) Cervical sympathetic block after thoracic intercostal injection of local anesthetic. *Anesthesiology* 70:1011-1012
19. Carli F, Duranteau J, Mazoit X, GAudin P, Ecoffey C (1990) Pharmacokinetics of interpleural lidocaine administration in trauma patients. *Anesth Analg* 70: 448-453
20. Cecero TJ, Nock B, Meyer ER (1996) Gender-related differences in the antinociceptive properties of morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 279:767-773
21. Cepeda MS, Carr DB (2003) Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth Analg* 97 (5):1464-1468
22. Ciccone GK, Holdcroft A (1999) Drugs and sex differences: a review of drugs related to anaesthesia. *Br J Anaesth* 82(2): 255-265
23. Conacher ID. Pain relief after thoracotomy (1990) *Br J Anaesth* 65: 806-812
24. Cousins MJ, Bromage PR (1988) Epidural neural blockade. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain.* 2. Auflage. Herausgeber Cousins MJ, Bridenbaugh PO. JB Lippincroft, Philadelphia pp 339-345
25. Dahl JB, Kehlet H (1991) Non-steroidal antiinflammatory drugs: Rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 66:703-712

26. dAmour RIL, Riegler FX, Little AG (1998) Pathogenesis and management of persistent postthoracotomy pain. *Chest Surgery in Clinics of North America* 8:703-722
27. de la Rocha AG, Chambers K (1984) Pain amelioration after thoracotomy: A prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 37: 239-242
28. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL (1998) The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg* 86: 102-106
29. Deneuille M, Bissierier A, Regnard JF, Chevaier M et al (1993) Continuous intercostal analgesia with 0,5 % bupivacaine after thoracotomy: A randomized study. *Ann Thorac Surg* 55; 381-385
30. Drover DR, Lemmens HJM (1997) Do women require higher remifentanil plasma concentrations than men? *Anesthesiology* 87: A306 (Abstract)
31. Dryden CM, Mc Menemin I, Duthie DJR. Efficacy of continuous intercostal bupivacaine for pain relief after thoracotomy. *Br J Anaesth* 1993; 70: 508-510
32. El Naggar NIA, Bennett B, Raad C, et al (1988) Bilateral interpleural intercostal nerve block. *Anesth Analg* 1988; 67: 260 -266
33. Forrest JB, Camu F, Greer IA, Kehlet H, Abdalla M, Bonnet F, Ebrahim S, Escolar G, Jage J, Pocock S, Velo G, Langmann MJ, Bianchi PG, Samama MM, Heitlinger ; POINT Investigators (2002) Ketoclorac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth* 88: 227-33

34. Francois T, Blanloeil Y, Pillet F, Moren J, Mazoit X, Geay G, Douet M-C (1995) Effect of Interpleural Administration of Bupivacaine or Lidocaine on Pain and Morphine Requirement after Esophagectomy with Thoracotomy: A Randomized Double-Blind and Controlled Study. *Anesth Analg* 80: 718-723
35. Furuki I (1997) Diffusion of bupivacaine into the intercostal muscle following interpleural analgesia. *Masui* 46:1299-304
36. Gallart L, Gea J, Aguar MC, Broquetas JM, Puig MM (1995) Effects of interpleural bupivacaine on respiratory muscle strength and pulmonary function. *Anesthesiology* 83:48-55
37. Galway JE, Caves PK, Dundee JW (1975) Effect of intercostal nerve blockade during operation on lung function and the relief of pain following thoracotomy. *Br J Anaesth* 47:730-735
38. Gan TJ, Glass PS, Sigl J, Sebel P, Payne F, Rosow C, Embree P (1999) Women emerge from general anesthesia with propofol/alfentanil/nitrous oxide faster than men. *Anesthesiology* 90: 1283-1287
39. Garrison, D.W, Foreman RD (1994) Decreased activity of spontaneous and noxiously evoked dorsal horn cells during transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *Pain* 58:309-315
40. Gin T, Chan K, Kan AF, Gregory MA, Wong YC, Oh TE (1990) Effect of adrenaline on venous plasma concentrations of bupivacaine after interpleural administration. *Br J Anaesth* 64: 662-666
41. Gleiter CH, Gunder-Remy U (1996) Gender differences in pharmacokinetics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 85:A343

42. Gomez MN, Symreng T, Johnson B, Rossi NP, Chiang CK (1988) Interpleural bupivacaine for intraoperative analgesia- a dangerous technique. *Anesth Analg* 67: S78.
43. Gordh T (1988) Epidural clonidine for treatment of postoperative pain after thoracotomy. A double-blind placebo controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand* 32:702-709
44. Hardy PA (1988) Anatomical variation in the position of the proximal intercostal nerve. *Br J Anaesth* 61:338-339
45. Hazelrigg SR, Landreneau MD, Boley TM, Priesmeyer M, Schmaltz RA, Nawarawong W, Johnson JA, Walls JT, Curtis JJ (1991) The effect of muscle sparing versus standard posterolateral thoracotomy on pulmonary function, muscle strength and postoperative pain. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101: 394-401
46. Heller AR, Ragaller M, Koch T (2000) Epidural abscess after epidural catheter for pain release during pankreatitis. *Acta Anaesthesiol Scand* 44: 1024-1024
47. Howe JR, Wang IY, Yaksh TL (1983) Selective antagonism of the antinociceptive effect on intrathecally applied alpha-adrenergic agonists by intrathecal prazosin and intrathecal yohimbine. *J Pharmacol Exp Ther* 24: 552-558
48. Jones RM, Cashman, JN, Foster JM, Wedley JR, Adams AP (1985) Comparison of infusions of morphine and lysine acetyl salicylate for the relief of pain following thoracic surgery. *Br J Anaesth*; 57: 259-263

49. Kastrissios H, Mogg GA, Triggs EJ, Higbie JW (1991) Interpleural bupivacaine infusion compared with intravenous pethidine infusion after cholecystectomy. *Anaesth Intensiv Care* 19:539-545
50. Katz J, Jackson M, Karanagh BP, Sandler AN (1996) Acute pain after thoracic surgery predicts long term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 12:50-55
51. Kaukinen S, Kaukinen L, Kataja J, Karkkainen S, Heikkinen A (1994) Interpleural analgesia for postoperative pain relief in renal surgery patients. *Scand J Urol Nephrol* 28: 39-43
52. Kavangh BP, Katz J, Sandler AN (1994) Pain Control after Thoracic Surgery. *Anesthesiology* 81: 737-759
53. Keohg E, Herdenfeldt M. Gender coping and the perception of pain (2002) *Pain* 66:195-201
54. Knapp RJ, Hawkins KN, Lui GK et al (1990) Multiple opioid receptors and novel ligands, *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol. 14. Herausgeber C. Benedetti, CR Chapman und G Giron. Raven Press, New York pp 45-85
55. Kowalski SE, Bradley BD, Greengrass RA, Freedman J, Younes MK (1992) Effects of interpleural bupivacaine 0,5% on canine diaphragmatic function. *Anesth Analg* 75: 400-404
56. Kuhlmann G, Vigue B, Duranteau J, Orhant EE (1989) Intrapleural lidocaine analgesia: Influence of volume and concentration. *Anesthesiology* 71: A659

57. Lee A, Boon D, Bagshaw P, Kempthorne P (1990) A randomized double blind study of interpleural analgesia after cholecystectomy. *Anaesthesia* 45:1028-1031
58. Lee VC, Abram SE (1987) Intrapleural administration of bupivacaine for post-thoracotomy analgesia. *Anesthesiology* 66:586
59. Loan WB, Morrison JD (1967) The incidence and severity of postoperative pain. *Br J Anaesth* 39: 695-698
- 60 Mann LJ, Young GR, Williams K, Dent OF, McCaughan BC (1992) Intrapleural bupivacaine in the control of postthoracotomy pain. *Ann Thorac Surg*53: 449-454
61. Matthews PJ, Govenden V (1989) Comparison of continuous paravertebral and extradural infusions of bupivacaine for pain relief after thoracotomy. *Br J Anaesth* 62: 204-205
62. McCrory C, Diviney D, Moriarty J, Luke D, Fitzgerald D (2002) Comparison between repeat bolus intrathecal morphine and an epidurally delivered bupivacaine and fentanyl combination in the management of post-thoracotomy pain with or without cyclooxygenase inhibition. *J Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia* 16(5):607-611
63. McKenzie AG, Mathe S (1996). Interpleural local anaesthesia: anatomical basis for mechanism of action. *Br J Anaesth* 76:297-9
64. McKenna RJ Jr, Houck WV (2005) New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 11(4):282-286

65. McIlvaine WB (1996) Intrapleural anesthesia is useful for thoracic analgesia. Pro: intrapleural anesthesia is useful for thoracic analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10:425-428
66. Merry AF, Wardall GJ, Cameron RJ, Wardall GJ, Cameron RJ, Peskett MJ, Wild CJ (1992) Prospective controlled, double-blind study of i.v. tenoxicam for analgesia after thoracotomy. *Br J Anaesth* 69: 92-94
67. Meyers J R, Lembeck L, Bauer A (1975) Changes in functional residual capacity of the lung after operation. *Arch Surg* 110: 576-583
68. Mitsuhashi K et al. (2005) The Influence of gender on loss of consciousness with sevoflurane or propofol. *Anesth Analg* 101:1464-1468
69. Mogg GA, Triggs EJ, Ismail Z, Higbie J, Frost M (1990) Pharmacokinetics of interpleural bupivacaine in patients undergoing cholecystectomy. *Br J Anaesth* 64:657-661
70. Mozell EJ, Sabanathan S, Mearns AJ, Bickford-Smith PJ, Majid MR, Zografos G (1991) Continuous extapleural intercostal nerve block after pleurectomy. *Thorax* 46: 21-24
71. Murphy DF (1983) Intercostal nerve blockade for fractured ribs and postoperative analgesia: Description of a new technique. *Reg Anesth Pain Med* 8:151-153
72. Murphy DF (1993) Interpleural analgesia. *Br J Anaesth* 71:426-434
73. Murrell G (1988) A new complication of the intrapleural catheter method for postoperative analgesia. *Anesth Intensive Care* 16:499-500

74. NG A, Smith G, Smith G, Davidson AC (2003) Analgesic effects of parecoxib following total abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 90:746-749
75. Nunn JF, Slavin G (1980) Posterior intercostal nerve block for pain relief. *Br J Anaesth* 52:253-260
76. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoefft A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM (2005) Complications of the COX-2 Inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 352(11):1081-1091
77. O'Kelly E, Garry B (1982) Continuous pain relief for multiple fractured ribs. *Br J Anaesth* 53:989-991
78. Ott E, Nussmeier NA, Duke P, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, Hubbard RC, Hsu PH, Saidman LJ, Mangano DT: Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group; Ischemia Research and Education Foundation (IREF) Investigators (2004) Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:1481-1492
79. Parkinson SK, Mueller JB, Rich TJ, Little WL (1989) Unilateral Horner's syndrome associated with interpleural catheter injection of local anesthetic. *Anesth Analg* 68:61-62
80. Pavy T, Medley C, Mupphy DF (1990) Effect of indomethacin on pain relief after thoracotomy. *Br J Anaesth* 65: 624-627
81. Pettersson N, Perbeck L, Brismar B, Hahn RG (1997) Sensory and sympathetic block during interpleural analgesia. *Reg Anesth* 22: 313-317

82. Pertunen K, Kaiso E, Heinonen J, Salo J (1992) i.v. diclofenac in post-thoracotomy pain. *Br J Anaesth* 68: 474-480
83. Pertunen K, Nilsson E (1995) Extradural, paravertebral and intercostal nerve blocks for post thoracotomy pain. *Br J Anaesth* 75: 541-547
84. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O (2003) Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 47:241-259
85. Rainov NG, Heidecke V, Burkert WL (1995) Spinal epidural hematoma. Report of a case and review of the literature. *Neurosurg Rev* 18: 53-60
86. Ramajoli F, DeAmici D (1998) Is there a bilateral block for the thoracic sympathetic chain after unilateral intrapleural analgesia? *Anesth Analg* 87: 360-367
87. Reiestad F, Mc Ilvaine VA, Kvalheim L, Stokke T, Peterson B (1989) Interpleural analgesia in treatment of upper extremity reflex sympathetic dystrophy. *Anesth Analg* 69:671-673
88. Reiestad F, McIlvaine VB, Barnes M, Kvalheim L, Haraldstad P, Pettersen B (1990) Interpleural analgesia in the treatment of severe herpetic neuralgia. *Regional Anesthesia* 15:113-117
89. Reiestad F, McIlvaine WB, Kvalheim L, Haraldstad P, Pettersen B (1989) Successful treatment of chronic pancreatitis pain with interpleural analgesia *Can J Anaesth* 36: 713-716

90. Richardson J, Sabanathan S, Eng J, et al (1993) Continuous intercostal nerve block versus epidural morphine for postthoracotomy analgesia. *Ann Thorac Surg* 55: 377-380
91. Richardson J, Sabanathan S, Mearns A, Evans C, Bembridge J, Fairbrass M (1994) Efficacy of pre-emptive analgesia and continuous extrapleural intercostal nerve block on postthoracotomy pain and pulmonary mechanics. *J Cardiovasc Surg* 35: 219-228
92. Richardson J, Sabanathan S, Mearns AJ, Shah RD, Goulden C (1995) A prospective, randomized comparison of interpleural and paravertebral analgesia in thoracic surgery. *Br J Anaesth* 75: 405-408
93. Richardson J, Sabanathan S (1995) Thoracic paravertebral analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 39: 1005-1015
94. Richardson J, Sabanathan S, Shah RD, Clarke BJ, Cheema S, Mearns A. (1998) Pleural bupivacaine placement for optimal postthoracotomy pulmonary function: a prospective, randomized study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12: 166-169
95. Riegler FX (1996) Intrapleural anesthesia is useful for thoracic analgesia. Con: unreliable benefit after thoracotomy-epidural is a better choice. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10:425-428
96. Rocco A A Reiestad F, Gudman J, Mc Kay W (1987) Intrapleural administration of local anaesthetics for pain relief in patients with multiple rib fractures: Preliminary report. *Reg Anesth Pain Med* 12:10-14
97. Rooney S-M, Jain S, Goldliner PL (1983) Effect of transcutaneous nerve stimulation on postoperative pain after thoracotomy. *Anesth Analg* 62:1010-1012

98. Rooney S-M, Jain S, McCormack P, Bains MS, Martini N, Goldiner PL (1986) A comparison of pulmonary function tests for postthoracotomy pain using cryoanalgesia and transcutaneous nerve stimulation. *Ann Thorac Surg* 41: 204-207
99. Rosenberg PH, Scheinin BMA, Lepantalo MJA, Lindfors O (1987) Continuous intrapleural infusion of bupivacaine for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 67:811-813
100. Rosseland L, Stubhaug A (2004) Gender is a confounding factor in pain trials: women report more pain than men after arthroscopic surgery. *Pain* 112:248-253
101. Roxburgh JC, Markland CG, Ross BA, Markland CG, Ross BA, Kerr WF (1987) Role of cryoanalgesia in the control of pain after thoracotomy. *Thorax* 42: 292-295
102. Sabanathan S, Smith PJB, Pradhan GN, Hashimi H, Eng JB, Mearns AJ (1988) Continuous intercostal nerve block for pain relief after thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 46: 425-426
103. Sabanathan S, Mearns AJ, Blickford Smith PJ, Eng J, Berrisford RG et al (1990) Efficacy of continuous extrapleural intercostal nerve block on post-thoracotomy pain and pulmonary mechanics. *Br J Anaesth* 77:221-225
104. Sabanathan S, Richardson J, Shah R (1995) Continuous intercostal nerve block for pain relief after thoracotomy-an update. *Ann Thorac Surg* 59: 1261-1263

105. Safran D, Kuhlman G, Orhant EE, Castelain MH, Journois D (1990) Continuous intercostal blockade with lidocaine after thoracic surgery: Clinical and pharmacokinetic study. *Anesth Analg* 70: 425-426:
106. Sahn SA (1988) State of the art. The Pleura. *Am Rev Respir Dis* 138:184-234
107. Salommaki TE, Laitinen JO, Nuntinen IS (1991) A randomized, double-blind comparison of lumbar epidural and intravenous fentanyl infusion after thoracotomy. *Anesthesiology* 75:790-795
108. Salzer G M, Klingler P, Klingler A, Unger A (1997) Pain treatment after Thoracotomy: Is It A Special Problem? *Ann Thorac Surg* 63: 1411-1414
109. Sandler AN, Stringer D, Panos L, Badner N, Friedlander M, Koren G, Katz J, Klein J (1992) A randomized, double-blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl infusions for postthoracotomy pain relief. *Anesthesiology* 77: 626-34
110. Sandler AN (1999) Post-thoracotomy analgesia and perioperative outcome. *Minerva Anesthesiol* 65:267-274
111. Schneider RF, Villamena PC, Harvey J, Surick BG, Surick IW, Beattie EJ (1993) Lack of efficacy of intrapleural bupivacaine for postoperative analgesia following thoracotomy. *Chest* 103:414-416
112. Schulte-Steinberg H, Weninger E, Jokisch D, Hofstetter B, Mesera A Lange V, Stein C (1995) Intraperitoneal morphine versus interpleural

morphine or bupivacaine for pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology* 82(3): 634-640

113. Scott NB, Morgensen T, Bigler D, Kehlet H (1989) Comparison of the effects of continuous interpleural versus epidural administration of 0.5% bupivacaine on pain, metabolic response and pulmonary function after cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 133: 535-539

114. Sedraykian A, van der Meulen J, Lewesey, Treasure T (2004) Video assisted thoracic surgery for treatment of pneumothorax and lung resections: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 329: 1008-1011

115 Seltzer JL, Larrijani GE, Goldberg ME, Marr AT (1987) Intrapleural bupivacaine -a kinetic and dynamic evaluation. *Anesthesiology* 67:798-800

116. Shulman M, Sandler AN, Bradley JW, Sandler AN, Bradley JW, Young PS, Brebner J (1984) Postthoracotomy pain and pulmonary function after epidural and systemic morphine. *Anesthesiology* 61: 569-575

117. Sihota MK, Homblad BR (1988) Horner's syndrome after intrapleural anesthesia with bupivacaine for post-herpetic neuralgia; Comparison with bupivacaine intercostal block cryofreezing. *Acta Anaesthesiol Scand* 32:593-594

118. Stromskag KE, Reiestad F, Holmquist ELO, Ogenstad S (1988) Interpleural administration of 0,25%, 0,375 % and 0,5% bupivacaine with epinephrine after cholecystektomie. *Anesth Analg* 67:430-434

119. Stromstag KE, Minor B, Stehen PA (1990) Side effects and complications related to interpleural analgesia: an update. *Acta Anaesthesiol Scand* 34:473-477

120. Swann DG, Armstrong PJ, Douglas E, Brockway M, Bowler GMR (1991) The alkalisation of bupivacaine for intercostal nerve blockade. *Anesthesia* 46:174-176
121. Tamson A, Gordh T (1984) Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet* 112: 231-232
122. Tobias JD, Martin LD, Oakes L, Rao B, Wetzel RC (1993) Postoperative Analgesia Following Thoracotomy in Children: Interpleural Catheters. *Journal of Pediatric Surgery* 28 (11):1466-1470
123. Tucker GT (1986) Pharmacokinetics of local anesthetics. *Br J Anaesth* 58:717-731
124. Vade-Boncouer TR, Riegler FX, Gautt RS, Weinberg GL (1989) A randomized, double blind comparison of the effects of interpleural bupivacaine and saline on morphine requirements and pulmonary-function after cholecystectomy. *Anesthesiology* 71: 339-343
125. Van Kleef JW, Burm AGL, Vletter AA (1990) Single dose interpleural versus intercostal blockade: Nerve block characteristics and plasma concentration profiles after administration of 0.5% bupivacaine with epinephrine. *Anaesthesia and Analgesia* 70: 484-488
126. van Kleef JW, Logemann EA, Burm AG, de Voogt JW, Mooren RA, van Kleef-Mannot IM (1992) Continuous interpleural infusion of bupivacaine for postoperative after surgery with bland incision: a double-blind comparison of 0.25% and 0,5% solutions. *Anesth Analg*: 75 (2): 268-274

127. Waldyer A, Mayet A. Anatomie des Menschen 2 (1986) 15. Auflage Berlin und New York: Walter de Gruyter, pp 553-555
128. Wall PD, Sweet VH (1967) Temporary abolition of pain in man. Science 155: 108-109
129. Weisel AJ, Layung AB, Kipka BJ, Hedtman HB (1974) Consequences of post-operative alterations in respiratory mechanics. Am J Surg 128: 376-182
130. Wilhelm W, Buchinger H, Biedler A, Altmann S, Larsen R, Kreuer S (2005) Einfluss des Geschlechts auf Propofolverbrauch und Aufwachzeiten bei standardisierter Anästhesietiefe. Anaesthesist 54:567-574
131. Wilson K. Sex-related differences in drug disposition in man (1984) Clin Pharmacokinet 9: 189-202

## **7. Publikationen und Dank**

Silomon M, Claus T, Huwer H, Biedler A, Larsen R, Molter G (2000)  
Interpleural analgesia does not influence postthoracotomy pain. Anesth.  
Analg. 91: 44-60

Mein Dank gebührt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. Silomon für die  
Überlassung des Themas und seine stetige, freundliche  
Unterstützung, sowie meiner Frau Ilonka für ihre Geduld.

## 8. Lebenslauf

05.03.1963	Geboren in Marburg/Lahn als Sohn von Karin Claus, geb. Herrmann und Reinhard Claus
1969-1973	Grundschule Lehrte
1973-1974	Gymnasium Lehrte
1974-1982	Gymnasium Tonndorf in Hamburg
1982	Abitur
1983-1985	Studium der Chemie in Hamburg
1985-1993	Studium der Medizin in Hamburg
1993	Ärztliche Prüfung
1994-1995	Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Ak Barmbek in Hamburg
1996-1999	Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätskliniken des Saarlandes
1998	Facharzt für Anästhesie Erwerb der Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie
1999-2000	Klinik für Innere Medizin V, Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin Universitätskliniken des Saarlandes
2000-2001	Praxis Dr. Gerdtts, Neuhaus, Oste und Praxis Dr. Lack, Cuxhaven
2001	Facharzt für Allgemeinmedizin

2001-2003	Klinik für Innere Medizin V, Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin Universitätskliniken des Saarlandes
Seit 2003	Niederlassener Arzt für Allgemeinmedizin in Neuhaus/Oste
2004	Erwerb der Zusatzbezeichnung Rettungsmedizin
2005	Erwerb der Zusatzbezeichnungen Palliativmedizin und Ernährungsmedizin