

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. T. Volk

**Modulation der neuroendokrinen Stressantwort und der
Analgesie bei Thorakotomien mit Lungenteilresektion unter
verschiedenen perioperativen Analgesieverfahren**

- **eine prospektiv-randomisierte Studie zum Vergleich
von patientenkontrollierter Analgesie mit thorakaler
Periduralanästhesie mit oder ohne Zusatz von
Opioiden**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2012

vorgelegt von:
Susanna Böwer geb. Khalil Boutros
geboren am 13. Februar 1979
in Frankfurt am Main

Meinem Vater Herrn Dr. med. Michel Khalil

*Für Deine immerwährende Liebe und
Dein unerschütterliches Vertrauen in mich*

INHALTSVERZEICHNIS

1. ZUSAMMENFASSUNG	1
2. SUMMARY.....	3
3. EINLEITUNG	5
3.1. Analgesie	5
3.1.1. Patientenkontrollierte Analgesie (PCA)	5
3.1.2. Periduralanästhesie (PDA).....	8
3.2. Thorakotomie.....	11
3.3. Stressantwort des chirurgischen Patienten	12
3.3.1. Blutglucose	13
3.3.2. Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin.....	13
3.4. Einfluss von Anästhesie und Analgesie auf die perioperative Stressantwort .	14
3.5. Fragestellung	15
4. MATERIAL UND METHODIK	16
4.1. Auswahl der Patienten und Randomisierung	16
4.1.1. Einschlusskriterien	16
4.1.2. Ausschlusskriterien	17
4.2. Anästhesie	17
4.2.1. Prämedikation	17
4.2.2. Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung.....	17
4.3. Postoperative Schmerztherapie	18
4.4. Beurteilung der Analgesiequalität.....	19
4.5. Vitalparameter.....	19
4.6. Scores	19
4.6.1. Postanesthetic Recovery Score nach Aldrete (PARS).....	20
4.6.2. Sedierung.....	20

4.6.3.	Beurteilung von motorischer und sensorischer Blockade	21
4.7.	Messzeitpunkte und Blutgasanalyse.....	21
4.8.	Probengewinnung und -aufarbeitung	21
4.9.	Messung des Cortisols.....	22
4.10.	Messung der Katecholamine	23
4.11.	Statistik	23
5.	ERGEBNISSE.....	25
5.1.	Demographie.....	25
5.2.	Vitalparameter.....	26
5.2.1.	Herzfrequenz	26
5.2.2.	Blutdruck	26
5.3.	Schmerzstärke	28
5.3.1.	Schmerzstärke in Ruhe	28
5.3.2.	Schmerzstärke beim Husten	29
5.4.	Endokrine Parameter.....	30
5.4.1.	Blutglucose	30
5.4.2.	Cortisol.....	31
5.4.3.	Katecholamine	33
5.5.	Ergebnisse der Scores.....	34
5.5.1.	Postanesthetic Recovery Score (PARS).....	34
5.5.2.	Sedation.....	34
5.5.3.	Motorik und Sensorik.....	35
6.	DISKUSSION.....	36
6.1.	Wertung der Methodik.....	36
6.1.1.	Patientenauswahl.....	36
6.1.2.	Evaluation der Schmerzen	36
6.1.3.	Erhebung von Scores.....	37

6.1.4.	Messzeitpunkte und Probengewinnung	37
6.1.5.	Auswahl der gemessenen Mediatoren	37
6.1.6.	Messung der Mediatoren.....	38
6.2.	Diskussion der Ergebnisse.....	39
6.2.1.	Klinische Resultate.....	39
6.2.2.	Stressantwort	43
6.3.	Schlussfolgerung	44
7.	LITERATURVERZEICHNIS	46
8.	DANKSAGUNG	58
9.	LEBENS LAUF	59

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

aBGA	Arterielle Blutgasanalyse
ANOVA	Analysis of Variance
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWR	Aufwachraum
BMI	Body Mass Index
bpm	beats per minute
EKG	Elektrokardiogramm
HES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
Int	Intubation
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
L	Lendenwirbel
LA	Lokalanästhetikum
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
NRS	Numerische Rating-Skala
OP	Operation, operativ
PARS	Postanesthetic Recovery Score
PCA	Patient Controlled Analgesia
PDA	Peridurale Anästhesie und Analgesie
PDK	Periduralkatheter
PTT	partielle Thromboplastinzeit
rpm	revolutions per minute
T	Zeitpunkt
TEA	Thorakale epidurale Anästhesie und Analgesie
Th	Brustwirbel
ZVK	Zentralvenöser Katheter

1. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund

Thorakotomien gehören zu den schmerzhaftesten chirurgischen Eingriffen überhaupt. Eine adäquate Anästhesie und postoperative Analgesie ist besonders wichtig, um postoperative Komplikationen zu vermeiden. Eine systemische Analgesie mit Opioiden und Nicht-Opioiden wird immer noch als Basis oder sogar Goldstandard für die Behandlung postoperativer Schmerzen angesehen. Eine thorakale peridurale Anästhesie und Analgesie ist häufig die Methode der Wahl, wenn es um die Behandlung von Schmerzen nach Thorakotomie geht. Fragestellung der vorliegenden Arbeit war daher die unterschiedlichen Methoden der Schmerztherapie als auch ihren Einfluss auf die neuroendokrine Stressantwort nach Thorakotomien zu untersuchen.

Material und Methodik

Nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission des Saarlandes und schriftlicher Einwilligung nach Aufklärung über die Studie am Vorabend der Operation, wurden 45 Patienten, bei denen eine elektive Lungenteilresektion vorgesehen war, zu entweder Allgemeinanästhesie plus patientenkontrollierte Analgesie mit Piritramid, Allgemeinanästhesie plus thorakale peridurale Analgesie mit Lokalanästhetikum (Bupivacain) oder Allgemeinanästhesie plus thorakale peridurale Analgesie mit Opioid (Sufentanil) und Lokalanästhetikum (Bupivacain) randomisiert. Präoperativ und 4-stündlich über die ersten 24-Stunden postoperativ beurteilten die Patienten ihre Schmerzen mit Hilfe einer numerischen Rating-Skala. Jeweils präoperativ, direkt postoperativ, 8-Stunden postoperativ und 24-Stunden postoperativ wurde Blut für die Bestimmung von Blutglucose, Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin abgenommen.

Ergebnisse

Die Schmerzlinderung war in der Gruppe mit thorakaler Periduralanästhesie mit Kombination aus Sufentanil und Bupivacain sowohl in Ruhe als auch beim Husten zu den meisten Zeitpunkten signifikant besser als in den anderen beiden Gruppen. Die Gruppe mit thorakaler Periduralanästhesie mit Opioid und Lokalanästhetikum zeigte postoperativ ebenfalls die niedrigsten Werte des Blutzuckers. Bei der Sekretion von Cortisol, Adrenalin und Nordrenalin gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Patienten, die eine Periduralanästhesie mit Bupivacain alleine erhielten, hatten eine signifikant höhere Rate an motorischen Blockaden als die Gruppe mit Sufentanil und Bupivacain.

Schlussfolgerung

Eine thorakale peridurale Analgesie mit Sufentanil und Bupivacain erreicht nach Thorakotomien eine bessere Analgesie als eine thorakale peridurale Analgesie mit Bupivacain alleine oder eine patientenkontrollierte Analgesie mit Opioiden. Eine mögliche Beeinflussung der Stressantwort zeigte sich nur in der Gruppe mit thorakaler Analgesie mit Sufentanil und Bupivacain.

2. SUMMARY

Neurohumoral and metabolic stress response to thoracotomy – a prospective randomised trial comparing patient controlled anaesthesia and thoracal epidural anaesthesia with or without opioids

Objective

Thoracotomies are among the most painful operations. Adequate anaesthesia and analgesia are important to avoid postoperative complications. Systemic analgesic treatment with opioids and non-opioids is still considered to be the basis or even the goldstandard of postoperative pain therapy. A thoracic epidural anaesthesia is often to be considered the method of choice to treat pain after thoracic surgery. The aim of this study was to determine which method results in the best pain relief and its effect on the neuro-endocrine stress response after thoracotomy.

Methods

After approval by the local ethics committee and obtaining written informed consent, 45 patients scheduled for lung resection were randomized to either general anaesthesia plus patient controlled analgesia with piritramide postoperatively, general anaesthesia plus thoracic epidural analgesia delivering local anaesthetics (bupivacaine) or general anaesthesia plus thoracic epidural analgesia delivering a combination of an opioid (sufentanil) and local anaesthetics (bupivacaine). Before surgery and every 4 hours during postoperative day one the patients rated their pain on a numeric rating scale. Preoperatively and immediately, 8 and 24 hours postoperatively blood was drawn to measure the levels of blood glucose, cortisol, adrenaline and noradrenaline.

Results

Pain relief was significantly better at most times in the group receiving thoracic epidural analgesia with sufentanil and bupivacaine in rest and while coughing. The group receiving thoracic epidural analgesia with sufentanil and bupivacaine showed postoperatively also the lowest levels of blood sugar. Concerning the secretion of cortisol, adrenaline und nordrenaline no significant differences between the groups were found. Patients receiving thoracic epidural analgesia with bupivacaine alone experienced significantly more motor blocks compared to the group with a combination of sufentanil and bupivacaine.

Conclusion

Thoracic epidural analgesia with sufentanil and bupivacaine provides better pain relief after thoracotomy than a thoracic epidural analgesia with bupivacaine alone or patient controlled analgesia. Only the group with thoracic epidural analgesia administering sufentanil and bupivacaine pointed to a possible influence of the stress response.

3. EINLEITUNG

3.1. Analgesie

Unter Analgesie versteht man in der Medizin das Ausschalten von Schmerzen. Nach großen chirurgischen Operationen, insbesondere thoraxchirurgischen Eingriffen sind die Patienten postoperativ starken Schmerzen ausgesetzt. Die Ausschaltung beziehungsweise Palliation dieser Schmerzen nimmt sowohl von ethischer als auch pathophysiologischer Seite einen wichtigen Teil ärztlichen Handelns ein. Eine effektive Schmerztherapie ist besonders in der frühen postoperativen Phase vonnöten, um einerseits das subjektive Befinden des Patienten zu verbessern und somit eine frühe Mobilisation des Patienten zu ermöglichen und andererseits die perioperative Stressreaktion mit ihren negativen Folgen auf nahezu alle Organsysteme zu vermindern [72,57].

Die Schmerztherapie sollte nicht nur die Schmerzfreiheit des Patienten, sondern postoperativ auch ein tiefes Durchatmen, Abhusten und eine effektive Physiotherapie ermöglichen, um pulmonale Komplikationen zu reduzieren [105].

Heutzutage gibt es verschiedene Ansätze eine gute postoperative Schmerztherapie nach Thorakotomien zu gewährleisten, wie die peridurale Analgesie mit Lokalanästhetika (LA) und/oder Opioiden, die systemische Analgesie (patientenkontrollierte Analgesie oder konventionelle Schmerztherapie) mit Opioiden, die systemische Analgesie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, die systemische Analgesie nach WHO-Schema, die Interkostalnervenblockade, der paravertebrale Nervenblock sowie intrapleurale Blockaden. Alle Verfahren haben ihre Vor- und Nachteile [103].

Studien belegen, dass sowohl mit periduraler Schmerztherapie als auch mit patientenkontrollierter intravenöser Analgesie nach großen, schmerzhaften Eingriffen eine effektive Analgesie erzielt werden kann [71,56]. Bezüglich der Überlegenheit eines der beiden Verfahren herrscht nach derzeitiger Datenlage noch Uneinigkeit. Die in dieser Studie verwendeten Analgesieverfahren werden in den folgenden Abschnitten erläutert.

3.1.1. Patientenkontrollierte Analgesie (PCA)

Ein Verfahren, welches in dieser Studie angewandt wurde, ist die patientenkontrollierte Analgesie. Sie umfasst die parenterale Zufuhr von Opioiden über Infusionspumpen durch den Patienten selbst, und zwar nach dessen Bedarf („on demand“). Das therapeutische

Konzept dieser Selbstapplikation geht davon aus, dass nur der Patient die Intensität seiner Schmerzen und die Qualität der Analgetikabehandlung beurteilen kann. Auch wird bei diesem Verfahren die große Variabilität des postoperativen Schmerzes und der Wirkung der postoperativ eingesetzten Opioide effektiver als bei herkömmlichen Verfahren berücksichtigt und hierdurch eine ungenügende Schmerztherapie weitgehend vermieden [70].

In einem Review der Cochrane Library von 2006 wurden von Hudcova et al randomisierte kontrollierte Studien aus den Jahren 1966-2004 untersucht, in denen es um den Vergleich von patientenkontrollierter Analgesie und konventioneller intravenöser Opiattherapie zur Schmerztherapie ging. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die patientenkontrollierte Analgesie sowohl die Schmerzkontrolle als auch Patientenzufriedenheit betreffend, die konventionelle Schmerztherapie mittels intravenöser Opiattherapie überbot [52].

Die Selbstmedikation des Opioids erfolgt über eine mikroprozessorgesteuerte Infusionspumpe. Verspürt der Patient einen behandlungsbedürftigen Schmerz, so kann er durch Knopfdruck das System aktivieren und damit einen vom Arzt zuvor eingestellten Bolus des Opioids anfordern. Die Injektion erfolgt intravenös. Eine erneute Injektion ist erst nach Ablauf einer programmierbaren Refraktärzeit möglich, so dass eine Überdosierung vermieden wird. Es empfiehlt sich den Patienten spätestens am Tag vor der Operation in den Gebrauch der PCA-Pumpe einzuweisen. Die Akzeptanz der PCA durch die Patienten ist hoch, vermutlich weil ihnen hiermit eine gewisse Kontrolle über ihre Schmerzen übertragen wird [70].

Am häufigsten werden Morphin und Pethidin, weiterhin Fentanyl, Alfentanil, Buprenorphin, Nalbuphin, Tramadol, Piritramid für die postoperative PCA verwendet. Allerdings scheint die Wahl des Opioids für die PCA keine wesentliche Rolle zu spielen [86]. Bei der Dosierung muss grundsätzlich die große individuelle Variabilität beachtet werden, weiterhin die geringe Korrelation zwischen der selbst zugeführten Dosis und der analgetischen Wirksamkeit. Daher sollte auch bei der PCA nicht nach einem pharmakokinetisch ausgerichteten Dosierungsschema vorgegangen werden [70].

In der vorliegenden Studie wurde die PCA-Pumpe mit Piritramid bestückt. Piritramid – ein Opioid – ist ein reiner Opioidrezeptoragonist mit einer analgetischen Potenz von 0,7 und einer Wirkdauer von 4-6h. Es hat als reiner Agonist eine hohe Affinität zu den μ -Rezeptoren. Die Aktivierung der μ -Rezeptoren führt zu Analgesie (vor allem supraspinal), Euphorie, Miosis, Atemdepression, Hustendämpfung und Obstipation. Die Analgesie wird möglicherweise durch Aktivierung eines Rezeptorsubtyps (μ_1) hervorgerufen, die

Atemdepression und Obstipation durch Aktivierung von μ_2 -Rezeptoren. Es besteht eine geringe Affinität zu den kappa-Rezeptoren. Kappa1-Rezeptoren vermitteln eine Analgesie auf spinaler Ebene, die pharmakologischen Wirkungen von kappa2-Rezeptoren sind bislang unbekannt, und kappa3-Rezeptoren sollen ebenso den Schmerz auf supraspinaler Ebene dämpfen. Piritramid nimmt keinen Einfluß auf die δ -Rezeptoren, die eine Analgesie auf supraspinaler und spinaler Ebene vermitteln. Alle drei Rezeptortypen befinden sich nicht nur im zentralen Nervensystem, sondern auch auf den peripheren Endigungen dünner oder nichtmyelinisierter Hautnerven und in Gelenken. Endogene Liganden peripherer Opioidrezeptoren sind in Immunzellen nachgewiesen worden. Nach derzeitiger Auffassung entstehen periphere Opioidwirkungen primär in entzündeten peripheren Geweben, wo die Opiode nicht nur analgetisch, sondern auch antiinflammatorisch wirken sollen [70].

Die Wirkung der Opiode entsteht durch Bindung an einen oder mehrere Rezeptortypen in spezifischen Geweben. Die Opioidrezeptoren sind an inhibitorische G-Proteine gekoppelt. Sie hemmen die Adenylatcyclase und sekundär die cAMP-aktivierte Proteinkinase. Es kommt zur Hemmung von Phosphorylierungsreaktionen. Desweiteren führen die Opiode, ebenfalls unter Vermittlung von G-Proteinen, zur Öffnung von K^+ - und Schließung von Ca^{++} -Kanälen mit Änderung der Ionenströme und Abnahme der Erregbarkeit von Neuronen wie auch der Transmitterfreisetzung aus Nervenendigungen. Die Rezeptorliganden wirken entweder als Agonisten und weisen somit eine hohe intrinsische Aktivität auf oder als partielle Agonisten mit geringer intrinsischer Aktivität oder aber als Antagonisten ohne intrinsische Aktivität.

Analgetische und atemdepressorische Wirkung von Piritramid ähneln im Wesentlichen denen von Morphin, jedoch hält die Wirkungsdauer länger an, auch treten seltener Übelkeit und Erbrechen auf; Histamin wird ebenfalls nicht freigesetzt. Der Einfluss auf die Herz-Kreislauf-Funktion ist sehr gering. Es wird ausschließlich parenteral verabreicht.

Auch bei diesem Verfahren steht die Atemdepression als gefürchtete Komplikation im Vordergrund. In einer Meta-Analyse von 2010 verglichen George et al kontrollierte randomisierte Studien aus den Jahren 1966-2008 auf die Frage hin, ob das Risiko der Atemdepression bei patientenkontrollierter Analgesie mit Anwendung einer Basisrate steigt. Die Autoren schlussfolgerten, dass der Zusatz einer Basisrate zur Bolusinjektion das Risiko einer Atemdepression signifikant steigere [33]. Der Schmerz zählt zu den stärksten Antagonisten der opioidbedingten Atemdepression. Dennoch muss man auf eine verstärkte Atemdepression durch Kombination mit sedierenden Pharmaka achten. Desweiteren auf

einen postoperativen Überhang intraoperativer Opiode, wenn die Patienten nach initialer Stimulation wieder einschlafen.

3.1.2. Periduralanästhesie (PDA)

Die Periduralanästhesie ist eine Form der Regionalanästhesie und ein generell anerkanntes Verfahren zur Schmerztherapie bei Thorakotomien. Die peridurale Zufuhr von Lokalanästhetika und/oder Opioiden gilt als sehr effektive Methode der postoperativen Schmerzbehandlung, die nicht nur den Schmerz beseitigt, sondern auch Reflexreaktionen sowie endokrine und biochemische Reaktionen unterbricht oder zumindest abschwächt [27]. Da jedoch selbst die Injektion von lang wirkenden Lokalanästhetika nur zu einer wenige Stunden anhaltenden Analgesie führt, ist gewöhnlich ein Periduralkatheter erforderlich, um wiederholte Injektionen oder eine kontinuierliche Infusion der Lokalanästhetika zu ermöglichen. Dieser Katheter muss außerdem in Nähe der den postoperativen Schmerz leitenden Nervenfasern platziert werden, um eine möglichst segmentare Blockade unter Aussparung der übrigen Nervenfasern zu erreichen und dadurch die Nebenwirkungen geringer zu halten. Entsprechend werden lumbale und wie in dieser Studie thorakale Periduralanalgesien für die postoperative Schmerzbehandlung eingesetzt. Eingriffe im Thoraxbereich erfordern eine thorakale Katheterperiduralanalgesie. Um eine segmentäre Schmerzausschaltung zu erreichen, müssen bei diesen Eingriffen die spinalen Segmente Th2-Th8 blockiert werden.

Nach Ober- und Unterbaucheingriffen, aber auch nach intrathorakalen Operationen soll die Periduralanästhesie eine bessere Schmerztherapie ermöglichen als die systemische Zufuhr von Opioiden. Die Atemfunktion scheint ebenfalls günstig beeinflusst zu werden; die Lungenfunktion scheint sich bei periduraler Analgesie rascher zu erholen [10,29,41,42,88].

Als weiterer Vorteil der periduralen Analgesie gilt die Abschwächung zahlreicher, in der postoperativen Phase fortbestehender endokriner und metabolischer Reaktionen auf den operativen Eingriff [19].

Das Verfahren ist sehr aufwändig, erfordert geschultes Personal und kann zu schwerwiegenden Komplikationen führen, wie Blutdruckabfall [51], toxische Blutspiegel des Lokalanästhetikums, Atemdepression durch Opiode [32], Duraperforation mit nachfolgender Spinalanästhesie [34,99,106], Gefäßperforation des Katheters und i.v. Injektion des Lokalanästhetikums, motorische Blockade des Hustenstoßes, Urinretention. Die schwerwiegendste Komplikation ist die Paraplegie, die das Ergebnis eines epiduralen Hämatoms während Katheterplatzierung oder -entfernung sein kann. Die Inzidenz eines

epiduralen Hämatoms beträgt weniger als 1:150000 [108]. Symptomatische epidurale Hämatome sind meist mit gleichzeitiger Antikoagulation assoziiert, wobei der Einsatz von niedermolekularem alleinigem Heparin als sicher gilt, wenn entsprechende Karenzzeiten eingehalten werden. Auch die vorherige niedrigdosierte Einnahme von Acetylsalicylsäure stellt nach den Leitlinien der DGAI von 2007 keine Kontraindikation für den Einsatz der PDA mehr dar [36].

Zu den Kontraindikationen gehören angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen wie Antikoagulationstherapie, Hypovolämie, Infektionen an der Injektionsstelle, Schädel-Hirn-Trauma, schwere Herzinsuffizienz.

3.1.2.1. PDA mit Lokalanästhetikum

Prinzipiell sind alle gebräuchlichen Lokalanästhetika für die postoperative Schmerztherapie geeignet. Bupivacain und Ropivacain werden aber wegen ihrer langen Wirkdauer bevorzugt. Diese Substanzen ermöglichen in niedriger Konzentration eine Differentialblockade der sensorischen Fasern bei weitgehend erhaltener Willkürmotorik, die der Frühmobilisation und Krankengymnastik des Patienten zu Gute kommt.

Peridural applizierte Lokalanästhetika wirken nach Diffusion durch die Dura an den Wurzeln der Spinalnerven und vermitteln ihre Wirkung über spannungsgeladene Natriumkanäle. Das ungeladene, basische Lokalanästhetikum dissoziiert nach Diffusion durch die Nervenmembran in das Axoplasma in die geladene, kationische Form und lagert sich intrazellulär an die Bindungsstelle des Natriumkanals an und stabilisiert dadurch dessen inaktivierte geschlossene Form. Ein Nerv besteht aus A-, B- und C-Fasern, die durch das Lokalanästhetikum nicht gleich stark blockiert werden. Zuerst wird der präganglionäre Sympathikus geblockt und es kommt zu einer Gefäßdilatation mit konsekutivem Warmwerden der Haut und Blutdruckabfall. Dann folgt die Aufhebung des Schmerz- und Temperaturempfindens. Zuletzt erfolgt die Blockade von Berührung, Druck, Motorik, Vibrations- und Lageempfinden. Ein Ausschalten der motorischen Fasern erfordert eine höhere Konzentration des LA als eine rein sensorische Blockade [70].

Peridural applizierte Lokalanästhetika erreichen eine sehr gute Analgesie, führen aber aufgrund der Sympathikusblockade häufig zu Blutdruckabfällen [21]. Zur Vermeidung dieser Blutdruckabfälle werden deshalb oft Lokalanästhetika in niedriger Konzentration gewählt, die dann aber häufig keine ausreichende Analgesie gewährleisten [85]. Desweiteren kommt es bei einer analgetisch wirksamen Konzentration nicht selten zu motorischen Blockaden.

Aufgrund einer großen Menge applizierten Lokalanästhetikums in den Periduralraum kann es auch zu einer relativen oder absoluten Überdosierung kommen. In einem solchen Fall oder aufgrund von akzidenteller intravasaler Injektion können toxische Blutspiegel erreicht werden, die sich in neurotoxischen Symptomen wie Krampfanfällen, Koma und/oder kardiotoxischen Symptomen wie Herzrhythmusstörungen bis hin zu einer therapieresistenten Asystolie äußern. Das Risiko einer akzidentellen intravasalen Injektion aufgrund einer Katheterfehllage kann durch eine behutsame Aspiration gefolgt von einer adäquaten Testdosis deutlich verringert werden [17].

In dieser Studie war das Mittel der Wahl Bupivacain mit einer Konzentration von 0,25%. Bupivacain ist ein Lokalanästhetikum vom Amidtyp. Die Bupivacain-Base ist stark fettlöslich; der pKa-Wert beträgt 8,01. Die Proteinbindung im Plasma ist mit 88-96% sehr hoch. Es ist etwa viermal stärker anästhetisch wirksam als Lidocain, wird aber aufgrund seiner Kardiotoxizität nicht in der intravenösen Regionalanästhesie angewandt.

Bei intravenöser Injektion können lebensbedrohliche ventrikuläre Herzrhythmusstörungen ausgelöst werden, die durch eine anhaltende Blockade der Natriumkanäle in der Membran des Herzens zustande kommt. Es kommt zu einem raschen Eindringen in die Natriumkanäle, aber nur zu einem langsamen Austritt (fast in-slow out-Phänomen), welches die schlechte Wiederbelebarkeit des Herzens nach einem durch Bupivacain induzierten Herzstillstand verursachen soll.

Außer den Natriumkanälen blockiert Bupivacain auch die Kaliumkanäle und die langsamen Kalziumkanäle. Der Abbau erfolgt überwiegend in der Leber. Der Wirkungseintritt erfolgt nach periduraler Gabe nach 5-15 Minuten. Die maximale Dosierung sollte bei normalgewichtigen Patienten ohne Störung der Leber- und Nierenfunktion 30 mg/h nicht überschreiten. Die maximale Einzeldosis beträgt 150 mg. Unter periduraler Infusion muss die Ausbreitung der Analgesie und das Ausmaß der motorischen Blockade in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

3.1.2.2. PDA mit Lokalanästhetikum und Opioid

Die peridurale Injektion von Opioiden als Zusatz zu dem Lokalanästhetikum wird ebenfalls zur postoperativen Schmerztherapie verwendet.

Peridural applizierte Opiode wirken durch Reduktion der Freisetzung von Neurotransmittern und die postsynaptische Hyperpolarisation der neuronalen Membranen [25]. Als wesentliche

Vorteile der peridural applizierten Opiode gelten die effektive Wirkung und das geringere Auftreten von Nebenwirkungen als bei intravenöser Gabe.

Die Substanzen können in einer Mischspritze infundiert werden [70]. Es können so die Vorteile beider Substanzklassen miteinander kombiniert werden: der rasche Wirkungseintritt und die wirksamere Analgesie der Lokalanästhetika und die längere Wirkdauer und fehlender Blutdruckabfall und Muskelschwäche der Opiode. Durch die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen kommt es zu einem synergistischen oder additiven Effekt der Substanzen, wobei die Qualität der postoperativen Analgesie besser zu sein scheint als durch alleinige Anwendung eines der Substanzen. Gebräuchliche Opiode sind hierbei Morphin, Tramadol, Fentanyl und Sufentanil. Verglichen mit der alleinigen Gabe von Lokalanästhetika oder Opioiden scheint eine Kombination beider Wirkstoffgruppen aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen eine überlegene postoperative Analgesie bei niedrigerer Dosierung der Lokalanästhetika zu erreichen [53,67,115]. Es ist noch nicht klar, ob der analgetische Effekt einer Kombination aus Opioiden und LA additiv oder synergistisch ist [16,67], aber experimentelle Studien weisen auf eine synergistische Wirkung hin [55,91]. Dieser Synergismus macht eine Dosisreduzierung beider Substanzen möglich und kann somit die Nebenwirkungsrate reduzieren.

Die Kombination von periduralen Opioiden und LA erreicht nach großen chirurgischen Oberbaucheingriffen eine signifikant bessere Analgesie als die patientenkontrollierte Analgesie (PCA) mit Morphin [12,74,80].

3.2. Thorakotomie

Unter Thorakotomie versteht man die chirurgische Eröffnung des Thorax durch einen Interkostalschnitt. Sie zählt zu den postoperativ schmerzhaftesten chirurgischen Eingriffen [77]. Operation und postoperative Schmerzen beeinträchtigen postoperativ das gleiche Zielorgan – die Lunge. Dadurch entsteht eine signifikante Verbindung zwischen effektiver postoperativer Analgesie und der Rate an Komplikationen (Atelektasen, Infektionen) nach Thorakotomien [10]. Die Schmerzen der Patienten haben verschiedene Ursprünge. Diese beinhalten den chirurgischen Schnitt sowie eventuell die Durchtrennung der Rippen und der Interkostalnerven. Desweiteren stellt die postoperative Entzündung von Brustwandstrukturen, die nahe an der Wunde liegen eine mögliche Ursache für einen Schmerzreiz dar. Auch die Durchtrennung der Pleura parietalis und das Reiben der am Ende einer Thorakotomie eingelegten Thoraxdrainagen an der Pleura sind als Schmerzauslöser zu nennen. Die Rolle der Thoraxdrainagen als Schmerzauslöser wird oft unterbewertet. Es

wurde gezeigt, dass die Einlage einer einzelnen Drainage statt der konventionellen zwei Drainagen mit weniger Schmerzen assoziiert ist [8].

3.3. Stressantwort des chirurgischen Patienten

Der Begriff „Stress“ wird heutzutage in vielerlei Kontext gebraucht, ohne dabei immer mit wissenschaftlichem Anspruch benutzt zu werden. Die eigentliche Stressforschung ist nicht auf bestimmte Fachgebiete beschränkt und nimmt auch außerhalb der Medizin breiten Raum ein. Auch die Anästhesiologie hat sich schon frühzeitig für die Auswirkungen von Narkose und operativem Trauma auf die endokrin-metabolische Stressantwort interessiert [44].

Die Veränderungen, die aufgrund des durch das operative Trauma ausgelösten Stresses stattfinden, stellen eine generelle physiologische Antwort des Körpers dar und sind hauptsächlich abhängig von dem Ausmaß des chirurgischen Traumas und von Faktoren, wie Alter, Gesundheit, Medikation des Patienten und der Gabe von Bluttransfusionen [97].

Unerwünschte Folgen eines chirurgischen Traumas beinhalten eine schwere Immunsuppression. Die lokale Antwort führt als akute Entzündungsreaktion durch eine lokale Aktivierung des Kaskadensystems mit Freisetzung von Mediatoren, wie Histamin, Kininen und Serotonin, zu einer Vasodilatation, einer Erhöhung der Kapillarpermeabilität und Leckage von Immunglobulinen und Komplement. Diese lokale Antwort führt zu einer Beeinflussung der systemischen Immunantwort [97].

Hämorrhagien mit einem Blutverlust von 30% ohne Volumensubstitution führen zu weiteren Abnormitäten der Immunantwort [1]. Minderperfusion und Gewebischämien vermehren die neuroendokrine Antwort und die Freisetzung von immunologischen Mediatoren [2]. Auch die Gabe von homologen Blutprodukten hat immunsuppressive Effekte und kann die postoperative Immunsuppression negativ beeinflussen. Transfundierte Patienten zeigen eine höhere Inzidenz an postoperativen Infektionen und Multiorganversagen [96].

Der Zweck dieser Reaktion des Körpers auf ein chirurgisches Trauma ist noch nicht vollständig verstanden, aber es liegt nahe, dass der Körper ontogenetisch eine Umstellung in eine katabole Stoffwechsellage vollzieht, um sich zur „Flucht“ bereit zu machen. In der modernen Medizin, in der perioperative Flüssigkeit und nötige Medikamente zur Verfügung stehen, sollte diese Stressantwort nicht mehr nötig sein. Im Gegenteil besteht die Gefahr, dass es bei einer verstärkten und prolongierten Stressantwort zu einer Entwicklung eines SIRS (systemic inflammatory response syndrome) und zu einer erhöhten perioperativen Morbidität und Sterblichkeit kommen könnte [50].

Schmerz und Angst aber auch andere perioperative Stressfaktoren, wie Hypovolämie, Hypoxie, Azidose und systemisch wirksame Mediatoren aus dem Wundgebiet werden als weitere Trigger der humoralen Stressantwort beschrieben [11].

Generell fällt die immunologische Stressantwort bei chirurgischem Trauma schwächer aus, als bei einem durch einen Unfall ausgelösten Trauma, da die Homöostase während einer Operation besser erhalten werden kann, als in den frühen Phasen eines akzidentellen Traumas [28].

3.3.1. Blutglucose

Der Blutzuckerhaushalt ist bei kohlehydratfreier Infusionstherapie ein wichtiger und einfach zu erhebender Parameter zur Charakterisierung einer Stressantwort. Da bei maximaler körperlicher Anstrengung neben der freien Fettsäuren auch vermehrt Glucose verbraucht wird, kommt es zu keiner Hyperglykämie. Demgegenüber stellt die Hyperglykämie nach Stressereignissen eine Dysregulation dar [100]. Eine Hyperglykämie per se wird assoziiert mit einer höheren Rate an Wundinfektionen sowie neurologischen, renalen, kardialen Komplikationen postoperativ und einem längeren Intensivaufenthalt [102]. Neuere Daten legen nahe, dass eine Hyperglykämie eine wichtige Rolle in der Verschärfung der Entzündungsreaktion spielt und zu einer Erhöhung der freien Radikale führt [76].

3.3.2. Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin

Die endokrine Stressantwort besteht aus einer erhöhten Sekretion von katabol aktiven Hormonen, von denen Cortisol, Glucagon und Katecholamine maßgeblich sind, während es gleichzeitig zu einer Abnahme von anabolen Hormonen, wie dem Insulin kommt und der Körper sich somit in eine katabole Stoffwechsellage begibt [50].

Durch die Aktivierung der hypothalamisch-hypophysären Achse wird eine teilweise erhebliche Zunahme der zirkulierenden Katecholaminkonzentration und der Konzentration der Nebennierenrindenhormone nachgewiesen [4].

Praktisch jedes Hormon hat einen Effekt auf die Immunantwort. Glucocortikoide und Katecholamine verursachen eine Redistribution von Leukozyten. Glucocortikoide wirken sowohl antiinflammatorisch als auch immunsuppressiv.

In vorangegangenen Studien konnte festgestellt werden, dass die intravenöse Gabe von Adrenalin und Cortisol an gesunde Probanden zu ähnlichen Veränderungen der

Immunantwort führte, wie bei Patienten, die sich größeren chirurgischen Eingriffen unterziehen mussten [107].

3.4. Einfluss von Anästhesie und Analgesie auf die perioperative Stressantwort

Eine adäquate postoperative Schmerztherapie ist für eine Hemmung dieser abnormen physiologischen und psychologischen Antwort vonnöten. Die aktuelle Praxis bereits perioperativ den Schmerz mit kontinuierlichen Infusionen und Blockaden anzugehen, ist daher unumgänglich. Allerdings können trotz effektiver Schmerztherapie, humorale Faktoren die Immunantwort triggern. Ein effektives postoperatives Schmerzmanagement kann somit nicht alle Anteile der Stressantwort hemmen [27].

Vorhergegangene Studien zeigen, dass peridural applizierte Lokalanästhetika die Stressreaktion auf chirurgische Eingriffe unterhalb des Bauchnabels effektiv verhindern [27]. Außerdem zeigten Studien, dass Spinal- und Periduralanästhesien zu einer signifikanten Hemmung der hormonellen und metabolischen Stressantwort und so der Immunantwort führen [14,39,59]. Die größte Suppression wird durch die Applikation von periduralen Lokalanästhetika gezeigt, was daran liegen kann, dass Opioide und Lokalanästhetika unterschiedlichen Mechanismen unterliegen.

Opioide wirken durch die Modulation nozizeptiver Wege innerhalb des zentralen Nervensystems analgetisch. Lokalanästhetika können unspezifisch sowohl nozizeptive als auch nonnozizeptive Wege blockieren. Die effektivere Blockade der Stressreaktion durch Lokalanästhetika unterstützt das Konzept, dass eine gute Analgesie nur teilweise verantwortlich ist, für diesen Effekt der periduralen Analgesie. Viele Studien haben gezeigt, dass es bei der Applikation von Opioiden über einen Periduralkatheter zu einer besseren Analgesie kommt, aber nicht automatisch zu einer effektiveren Verhinderung der Stressreaktion [27].

Bei der Kombination von peridural appliziertem Lokalanästhetikum mit peridural appliziertem Opioid zeigte sich in vorangegangenen Studien ein synergistischer Effekt dieser Mischung, der zum einen zu einer effektiven Analgesie, zum anderen zur Möglichkeit der Reduktion der applizierten Menge, sowohl des Lokalanästhetikums als auch des Opioids führte [60].

Nicht die Unterbindung der körpereigenen Regulationsmechanismen um jeden Preis ist das Ziel, sondern ihre Nutzung und Steuerung im Sinne einer verantwortungsvollen Moderation

[44]. So zeigt sich eine direkte und wesentliche Beeinflussung zwischen Aktivierung der neurohumoralen Stressantwort durch Schmerz und Angst und damit indirekt durch die Auswahl des Anästhesie- und Analgesieverfahrens [11].

3.5. Fragestellung

Aufgrund der unentschiedenen Datenlage zur effektivsten postoperativen Analgesie nach großen thoraxchirurgischen Eingriffen mit Thorakotomie wurden in der vorliegenden Arbeit in einer prospektiven randomisierten klinischen Studie die Wirksamkeit der geläufigsten Methoden untersucht - die peridurale Anästhesie beziehungsweise Analgesie und die patientenkontrollierte intravenöse Analgesie.

- Welches Verfahren bietet die wirksamere Analgesie nach Thorakotomien? Ist die kontinuierliche peridurale Anästhesie mit postoperativer periduraler Analgesie der intravenösen patientenkontrollierten Analgesie überlegen?
- In welchem Ausmaß wird die perioperative Stressantwort, gemessen anhand von Blutglucose, Cortisol, Noradrenalin und Adrenalin, durch die beiden Verfahren beeinflusst?
- Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit bei Analgesie und Modulation der Stressantwort bei Verabreichung von Opioiden mit Lokalanästhetika versus Lokalanästhetika alleine in den periduralen Raum?

4. MATERIAL UND METHODIK

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische, prospektive und randomisierte Studie. Sie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt und in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie in Kooperation mit der Klinik für Thorax- und Herz- Gefäßchirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar, durchgeführt.

4.1. Auswahl der Patienten und Randomisierung

Im Rahmen dieses Untersuchungsabschnittes wurden insgesamt 45 Patienten mit der Diagnose einer Lungenerkrankung, die elektiv thorakotomiert und lungenteilreseziert wurden, untersucht. Sie rekrutierten sich aus dem Patientenkollektiv der Universitätskliniken des Saarlandes. Die Patienten wurden am Vortag der Operation über die Studie aufgeklärt. Es wurden sämtliche Fragen der Patienten beantwortet und daraufhin deren schriftliches Einverständnis eingeholt.

Untersucht wurden 45 Patienten der ASA-Gruppen II und III. Die intensivmedizinische Behandlung der Patienten erfolgte in Kooperation mit anderen Fachabteilungen gemäß den üblichen Behandlungsstandards und Therapieprotokollen.

In der vorliegenden Studie wurden diese 45 Patienten blockrandomisiert und auf drei Gruppen à 15 Patienten verteilt. Alle Patienten erhielten eine Allgemeinanästhesie.

Die erste Gruppe bekam zur postoperativen Schmerztherapie Piritramid (Dipidolor®) intravenös per PCA-Pumpe (patient controlled analgesia). Die Patienten der zweiten und dritten Gruppe bekamen jeweils einen thorakalen Periduralkatheter (PDK) in Höhe Th5/Th6, Th6/Th7 oder Th7/Th8. Die zweite Gruppe bekam 0,5%iges Bupivacain (Bucain®) über einen PDK appliziert. Die dritte Gruppe bekam 0,5%iges Bupivacain (Bucain®) und Sufentanil (Sufenta®) über einen PDK appliziert.

4.1.1. Einschlusskriterien

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war das schriftliche Einverständnis des Patienten. Das Alter musste zwischen 25 und 70 Jahren liegen. Chirurgischerseits musste eine einseitige Thorakotomie mit Lungenteilresektion vorgenommen werden, die maximal einer Bilobektomie rechts entsprechen durfte. Der Operationsbeginn sollte zwischen 8:00 Uhr und 12:00 Uhr liegen.

4.1.2. Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit Erkrankungen des Immunsystems, Erkrankungen der Nebenniere, Gerinnungsstörungen (Quick<50%, PTT>45 s, Thrombozyten <100.000/ μ l), Thrombozytenaggregationshemmer in den letzten 7 Tagen, unter Glukocorticoidtherapie oder chronischer Schmerztherapie mit Opioiden oder nichtsteroidalen Antiphlogistika, Schwangere, Patienten mit neurologischen Erkrankungen oder vorbestehenden bakteriellen Infektionen (systemisch oder lokal im Bereich der Punktionsstelle) sowie Patienten mit erheblicher Adipositas (BMI>30).

Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten, die länger als eine Stunde postoperativ nachbeatmet wurden oder eine postoperative rektale Temperatur unter 35°Celsius aufwiesen.

4.2. Anästhesie

4.2.1. Prämedikation

Alle Patienten bekamen jeweils am Vorabend und morgens präoperativ eine Prämedikation von 0,1-0,15 mg/kg KG Diazepam per os.

4.2.2. Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung

Das Monitoring bestand aus einer arteriellen Kanüle, einem Zentralvenösen Katheter (ZVK), Elektrokardiogramm (EKG) mit ST-Segmentanalyse, einer Pulsoxymetrie, einer rektalen Temperatursonde sowie einer Relaxometrie.

Vor der Narkoseeinleitung beziehungsweise vor der Anlage des Periduralkatheters (PDK) wurden 500 ml Sterofundin und 500 ml HES 6% 200/0,5 infundiert und 2 mg Midazolam verabreicht.

Den Patienten der beiden PDA-Gruppen wurde ein thorakaler Periduralkatheter auf der Höhe Th5/6–7/8 angelegt. Dieser wurde bei den Patienten beider PDA-Gruppen mit einer Testdosis von 3 ml 0,5% Bupivacain aufgespritzt. Nach unauffälliger Applikation der Testdosis wurden bei der PDA-LA-Gruppe 9 ml Bupivacain 0,5% dazugegeben. Bei der PDA-LA/Opioid-Gruppe wurden 9 ml Bupivacain 0,5% und 20 μ g Sufentanil hinzugegeben. Bei einer Ausdehnung nach 30 min tiefer als Th4 und/oder höher als Th10 wurden bei beiden Gruppen 3 ml Bupivacain 0,5% nachinjiziert.

Eingeleitet wurden alle Patienten mit 0,5 µg/kg KG Sufentanil und 2 mg/kg KG Propofol 1%. Bei Bedarf wurden 20 mg-Boli Propofol nachinjiziert. Relaxiert wurde mit 0,6 mg/kg KG Atracurium.

Nach Einleitung und vor Operationsbeginn erhielten alle Patienten ein Paracetamol-Suppositorium à 1000 mg. Für den Wärmeerhalt wurden Infusionswärmer, Wärmematten und Wärmedecken angewendet.

Die Narkose wurde mit 0,1 µg/kg/min Remifentanil bis zum OP-Beginn, dann mit 0,3 µg/kg/min Remifentanil bis zum Ende der Hautnaht aufrechterhalten. Zur Hypnose wurde Desfluran nach Bedarf beginnend mit 3 Vol%Fet verabreicht. Bei Bedarf wurde mit 10 mg-Boli Atracurium nachrelaxiert.

Bei einem Abfall des Mittleren Arteriellen Blutdrucks (MAP) < 60 mmHg wurden 0,3-1 ml Akrinor und/oder Volumen in Form von Kristalloiden oder Kolloiden gegeben. Bei einem Abfall der Herzfrequenz (HF) unter 45/min wurden 0,25 - 0,5 mg Atropin injiziert.

Bei der PDA-LA-Gruppe wurde 1,5 Stunden nach Gabe der Testdosis ein PDA-Perfusor mit Bupivacain 0,25% und einer Laufgeschwindigkeit von 6 ml/h gestartet. Bei der PDA-LA/Opioid-Gruppe wurde 1,5 Stunden nach Gabe der Testdosis ein PDA-Perfusor mit Bupivacain 0,25% + 1 µg/ml Sufentanil und einer Laufgeschwindigkeit von 6 ml/h gestartet. Für beide PDA-Gruppen wurden jeweils 2 Perfusorspritzen für die weitere Behandlung auf der Intensivstation gerichtet.

4.3. Postoperative Schmerztherapie

Die Patienten der PCA-Gruppe bekamen eine Opioid-PCA-Pumpe. Der 1. Bolus enthielt 7,5 mg Piritramid. Die Bedarfsboli enthielten jeweils 1,5 mg Piritramid. Das Lock-out-Intervall betrug 10 Minuten.

Die postoperative Schmerztherapie der PDA-LA-Gruppe sah eine Fortführung des intraoperativ gestarteten PDA-Perfusors mit 0,25% Bupivacain und einer Laufgeschwindigkeit von 6ml/h vor. Die postoperative Schmerztherapie der PDA-LA/Opioid-Gruppe sah eine Fortführung des intraoperativ gestarteten PDA-Perfusors mit 0,25% Bupivacain + 1 µg/ml Sufentanil und einer Laufgeschwindigkeit von 6ml/h vor.

In beiden Gruppen konnten bei Schmerzen Boli von 4 ml maximal halbstündlich appliziert werden. Die Infusionsrate konnte bei einem NRS > 30 in Ruhe oder einem NRS > 50 beim Husten (NRS-Skala: Numerische Rating-Skala (engl. numeric rating scale) von 0-100, siehe

4.4.) oder bei sensorischer Blockade tiefer als Th4 und/oder höher als Th10 in 2ml/h-Schritten erhöht werden. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit betrug 12 ml/h.

Bei einer sensorischen Blockade höher als Th2 oder tiefer als L3 oder einer motorischen Blockade der Beine erfolgte eine Erniedrigung der periduralen Infusionsrate um 2 ml/h. Ebenso wurde bei Zeichen einer Opiatüberdosierung in der PDA-LA/Opioid-Gruppe die Infusionsgeschwindigkeit um 2 ml/h reduziert.

Alle Patienten erhielten 6-stündlich 1000 mg Paracetamol-Suppositorien. Die erste Gabe erfolgte nach Narkoseeinleitung. In allen Gruppen war als Rescue-Medikation die zusätzliche Gabe von Piritramid erlaubt.

4.4. Beurteilung der Analgesiequalität

Zur Evaluierung der Schmerzen der Patienten wurde eine Numerische Rating-Skala (engl. numeric rating scale, NRS) herangezogen. Mit Hilfe dieser Skala wurden die Patienten präoperativ, im Aufwachraum und danach vierstündlich jeweils in Ruhe und beim Husten zu ihren Schmerzen befragt.

Die numerische Einschätzungsskala ist ein quantitatives Verfahren für die Schmerzmessung. Der Patient muss dabei seine Schmerzen auf einer Skala von 0 (=keine Schmerzen) bis 100 (= stärkster vorstellbarer Schmerz) einschätzen. Bei wiederholter Dokumentation gibt diese Methode einen orientierenden Überblick über den zeitlichen Schmerzverlauf und den Erfolg der Schmerztherapie.

4.5. Vitalparameter

Herzfrequenz und Blutdruck wurden präoperativ, 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 Minuten nach PDK-Anlage sowie 0, 5, 10, 15 Minuten nach Einleitung und 0, 15, 30, 45, 60, 90 Minuten nach Operationsbeginn dokumentiert. Postoperativ wurden diese vierstündlich festgehalten.

4.6. Scores

In der vorliegenden Studie wurden bei allen Patienten präoperativ, kontinuierlich im Aufwachraum und dann vierstündlich der PARS (Postanesthetic Recovery Score) (siehe Tabelle 1) nach Aldrete und ein Sedierungsscore erhoben sowie das Vorhandensein

motorischer oder sensorischer Blockaden überprüft und festgehalten. Die Protokollierung und Auswertung erfolgte anhand standardisierter Erhebungsbögen für den jeweiligen Score.

4.6.1. Postanesthetic Recovery Score nach Aldrete (PARS)

Der Postanesthetic Recovery Score (PARS) oder Aldrete Recovery Score ist ein Score, der ursprünglich zur Beurteilung von Patienten im Aufwachraum erstellt wurde. Er berücksichtigt insgesamt 5 Parameter: Die Aktivität des Patienten, die Atmung, den Blutdruck, das Bewusstsein und die Hautfarbe. Die Originalpublikation zum Postanesthetic Recovery Score erschien 1970 [7]. Bei dem modifizierten PARS wurde die Beurteilung der Hautfarbe durch die Messung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie ersetzt [6].

Tabelle 1: Post Anesthesia Recovery Score (nach Aldrete)

	2	1	0
Aktivität	bewegt alle vier Extremitäten spontan oder nach Aufforderung	bewegt zwei Extremitäten spontan oder nach Aufforderung	bewegt sich weder spontan noch nach Aufforderung
Atmung	atmet tief durch, hustet ausreichend	Eingeschränkte Atmung, Luftnot	Apnoe
Kreislauf	Blutdruck +/- 20% vom Ausgangswert vor Narkose	Blutdruck +/- 20-50% vom Ausgangswert vor Narkose	Blutdruck > +/- 50% vom Ausgangswert vor Narkose
Bewusstsein	vollkommen wach	durch Anruf erweckbar	reagiert nicht
Hautfarbe	rosig	blass, fleckig, ikterisch etc.	zyanotisch

4.6.2. Sedierung

Die Sedierungstiefe wurde anhand einer 5-Punkte-Skala bezüglich Wachheit und Sedierung beurteilt:

1= schlafend, nicht weckbar

2= schlafend, schwer erweckbar

3= schlafend, leicht erweckbar

4= wach und ruhig

5= wach und unruhig

4.6.3. Beurteilung von motorischer und sensorischer Blockade

Die sensorische Blockade bei Periduralanästhesie wurde vierstündlich anhand von Warm-Kalt-Diskriminierung bestimmt. Zur Bestimmung einer motorischen Blockade wurde der 4-Punkte-Score nach Bromage herangezogen:

Motorischer Block (nach Bromage):

0= volle Beweglichkeit des Beines

1= Knie beugen möglich

2= Fuß bewegen möglich

3= keine Bewegung des Beines oder Fußes möglich

4.7. Messzeitpunkte und Blutgasanalyse

Zu den folgenden vier Zeitpunkten T1 bis T4 wurde Blut für eine arterielle Blutgasanalyse (aBGA) sowie für weitere Untersuchungen aus einem Katheter in der Arteria radialis entnommen, bezüglich Blutglucose beurteilt oder weiter aufgearbeitet:

T1: präoperativ

T2: im Aufwachraum (direkt postoperativ)

T3: 8h-postoperativ (nach Schnitt)

T4: 24h-postoperativ (nach Schnitt)

Für die Bestimmung wurde ein kommerziell erhältliches Blutgasanalysegerät verwendet.

4.8. Probengewinnung und -aufarbeitung

Als Versuchsmaterial diente arterielles Blut der ausgewählten Patienten. Dazu wurde den Patienten zu den Zeitpunkten T1 - T4 Vollblut aus einem arteriellen Zugang entnommen.

Zur Blutentnahme wurden kommerziell erhältliche, pyrogenfreie Kunststoffmonovetten (Serum-Monovette®, EDTA-Monovette®, Lithium-Heparin-Monovette®) der Firma Sarstedt, Nümbrecht, verwendet. Die Blutproben wurden unmittelbar nach der Entnahme auf Eis gelagert in das Forschungslabor transportiert und unter sterilen Bedingungen

weiterverarbeitet. Die Proben wurden bei 4000rpm und 4°C 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde in Eppendorfgefäße pipettiert und bei –80°C eingefroren.

4.9. Messung des Cortisols

Die Cortisolmessung wurde vom Zentrallabor der Universitätsklinik Homburg durchgeführt. Dafür wurde arterielles Blut der Patienten verwandt, welches in kommerziell erhältlichen, pyrogenfreien Kunststoffmonovetten (Lithium-Heparin-Monovette®) der Firma Sarstedt, Nümbrecht, aufgefangen wurde. Die Blutproben wurden unmittelbar nach der Entnahme auf Eis gelagert in das Forschungslabor transportiert und unter sterilen Bedingungen weiterverarbeitet, in dem sie bei 4000rpm und 4°C 10 Minuten zentrifugiert wurden. Der Überstand wurde in Eppendorfgefäße pipettiert und bei –80°C eingefroren.

Die Cortisolmessung wurde dann mittels eines immunologischen in-vitro-Tests zur quantitativen Bestimmung von Cortisol in Humanserum der Firma Roche durchgeführt.

Bei dem Test handelt es sich um einen ElektroChemLumineszens Immuno Assay „ECLIA“, der zur Durchführung an den Roche Immunoassay Analyseautomaten Elecsys 1010/2010 und am MODULAR ANALYTICS E170 (Elecsys Modul) vorgesehen ist. Der Test verläuft nach folgendem Prinzip:

- Gesamtdauer des Tests: 18 Minuten
- Inkubation: die Probe (20 µl) wird mit einem Cortisol-spezifischen biotinylierten Antikörper und einem mit Ruthenium-Komplex markierten Cortisolderivat inkubiert. Dabei werden die Bindungsstellen des markierten Antikörpers entsprechend der Konzentration des Analyten in der Probe unter Bildung des jeweiligen Immunkomplexes teilweise mit Probenanalyt und teilweise mit dem ruthenylierten Hapten besetzt.
- 2. Inkubation: Nach Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden.
- Das Reaktionsgemisch wird in die Meßzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden mit ProCell die ungebundenen Substanzen entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.

- Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

4.10. Messung der Katecholamine

Die Messung der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin wurde vom Anästhesielabor der Medizinischen Hochschule Hannover unter Leitung von Professor HA Adams durchgeführt. Dafür wurde arterielles Blut der Patienten verwendet, welches in kommerziell erhältlichen, pyrogenfreien Kunststoffmonovetten (EDTA-Monovette®) der Firma Sarstedt, Nümbrecht, aufgefangen wurde. Die Blutproben wurden unmittelbar nach der Entnahme auf Eis gelagert in das Forschungslabor transportiert und unter sterilen Bedingungen weiterverarbeitet, in dem sie bei 4000rpm und 4°C 10 Minuten zentrifugiert wurden. Der Überstand wurde in Eppendorfgefäße pipettiert und bei –80°C eingefroren.

Adrenalin und Noradrenalin wurden aus EDTA-Blut durch Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie mit elektrochemischer Detektion (High Pressure Liquid Chromatography, Electrochemical Detection; HPLC/ECD) bestimmt.

4.11. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes und unter Verwendung des kommerziell erhältlichen Softwarepakets Sigma Stat 2004® (Version 3.11, Systat Software, Inc.); für die graphische Darstellung der Ergebnisse wurde das Zeichenprogramm Sigma Plot 2004® (Version 9.01, Systat Software, Inc.) benutzt.

Für die Datenanalyse galt: Alle nominalen Daten wurden als Kontingenztafel angeordnet und mittels exaktem Fisher-Test beziehungsweise Chi-Quadrat-Test verglichen. Bei den stetigen Daten erfolgte zuerst eine Prüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Waren die Kriterien für eine parametrische Testung erfüllt, wurde zum Vergleich von zwei Gruppen der ungepaarte t-Test oder bei mehr als zwei Gruppen eine einfaktorische Varianzanalyse („one way ANOVA“) durchgeführt.

Bei wiederholten Messungen wurde innerhalb einer Gruppe der gepaarte t-Test beziehungsweise die Varianzanalyse für wiederholte Messungen („repeated measures ANOVA“) verwendet, zur Analyse des Einflusses von zwei Merkmalen die zweifaktorielle

Varianzanalyse für wiederholte Messungen. Wurde bei einer Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied festgestellt, erfolgte anschließend der Student-Newman-Keuls-Test zur post-hoc-Analyse für multiple Vergleiche beziehungsweise der Bonferroni-Test zur post-hoc-Analyse für Vergleiche gegen eine Kontrollgruppe.

Waren die Kriterien für die Durchführung parametrischer Testverfahren nicht erfüllt, so wurden entsprechende nichtparametrische Analyseverfahren (Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Test, Kruskal-Wallis-Test beziehungsweise Friedman-Test) angewendet.

Alle Tests wurden mit zweiseitiger Fragestellung durchgeführt, das Signifikanzniveau als $p < 0,05$ festgelegt und die Daten, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben, als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes dargestellt.

Die graphische Darstellung der Daten erfolgte als Liniendiagramm oder Boxplot.

5. ERGEBNISSE

5.1. Demographie

48 Patienten wurden in die Gruppen Allgemeinanästhesie entweder plus PCA, plus PDA mit Bupivacain oder plus PDA mit Bupivacain und Sufentanil randomisiert.

Drei Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. Bei einem Patienten misslang die Anlage eines Periduralkatheters, ein Patient erhielt eine einseitige Pneumektomie und ein Patient erlitt bei schwerer koronarer 3-Gefäß-Erkrankung einen Myokardinfarkt und blieb daraufhin intubiert.

Die Patienten der drei Therapiegruppen waren bezüglich Geschlecht, Alter, Größe, Operationszeit, Einlungenventilationszeit, der Gesamt-Anästhesiezeit und der Gabe von Akrinor vergleichbar. Auch die Eingriffe und die ASA-Zugehörigkeiten der Gruppen waren vergleichbar

Ein signifikanter Unterschied bestand lediglich bezüglich des Gewichts zwischen den beiden Gruppen mit Periduralkatheter (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Demographische Daten

	PCA-Gruppe	PDA-LA-Gruppe	PDA-LA/Opioid-Gruppe
Geschlecht (m/w)	11m/4w	9m/6w	11m/4w
Alter [a]	55 +/- 9,7	59 +/- 8,2	58 +/- 10,9
Gewicht [kg]	74 +/- 16	64 +/- 11,5 [§]	82 +/- 9,8
Größe [cm]	173 +/- 8,7	171 +/- 7,7	172 +/- 9,4
OP-Zeit [min]	124 +/- 49,3	106 +/- 41,7	126 +/- 39,6
Anästhesie-Zeit [min]	176 +/- 52,9	153 +/- 48,9	169 +/- 42,7
ELV-Zeit [min]	81 +/- 40,8	62 +/- 21,8	93 +/- 39,5
Akrinor [ml]	1,3 +/- 1,00	1,5 +/- 1,17	1,1 +/- 0,91

[§] p<0,05 bei Vergleich von PDA-LA und PDK-LA/Opioid

5.2. Vitalparameter

5.2.1. Herzfrequenz

Die Ausgangswerte in allen drei Gruppen waren vergleichbar. Es ließen sich weder prä- und intraoperativ (siehe Abbildung 1) noch in den ersten 24-Stunden postoperativ (siehe Abbildung 2) signifikante Unterschiede innerhalb und zwischen den Gruppen bezüglich der Herzfrequenz feststellen.

Abbildung 1: HF prä- und intraoperativ

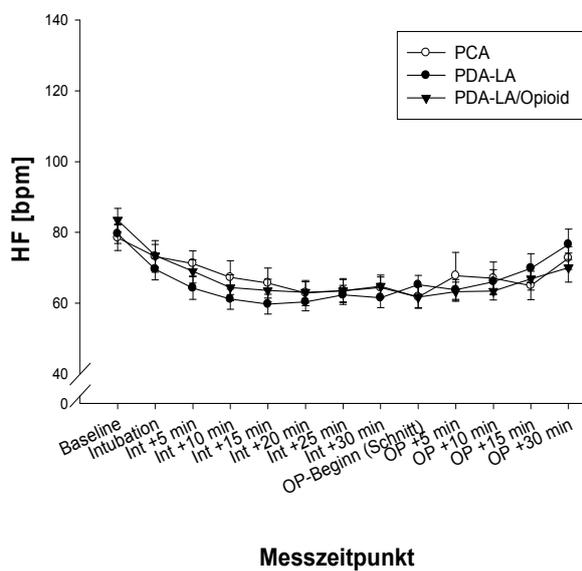
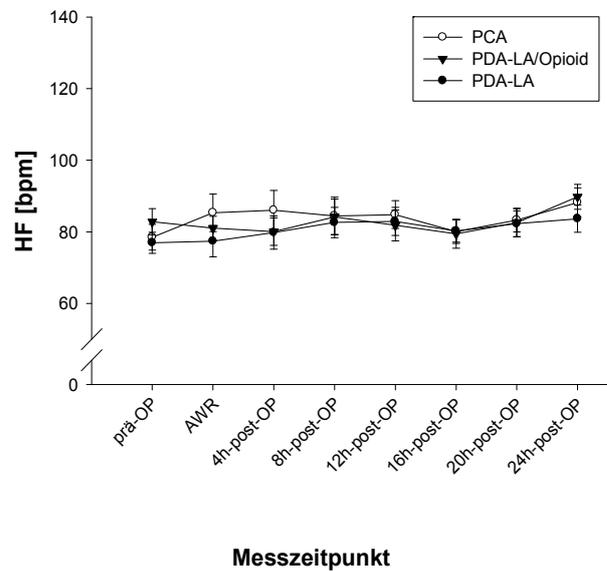


Abbildung 2: HF prä- und postoperativ



5.2.2. Blutdruck

Die Ausgangswerte in allen drei Gruppen waren vergleichbar.

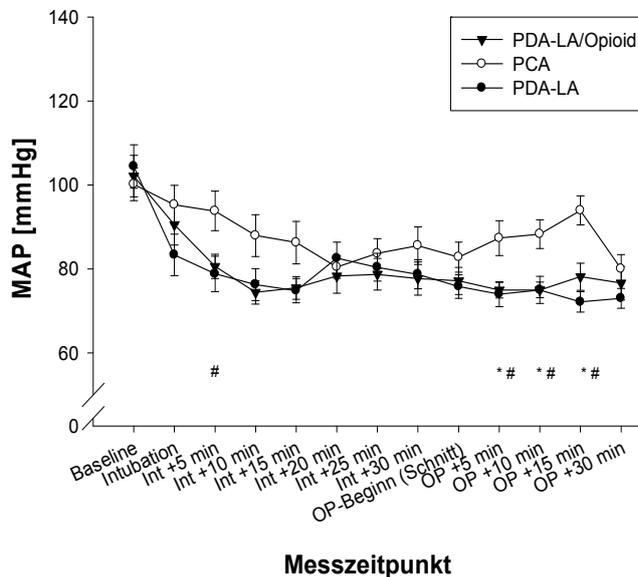
Während Einleitung und Operation lagen die mittleren arteriellen Blutdrücke in den PDA-Gruppen zwar etwas niedriger, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen lagen jedoch nur 5 Minuten nach Intubation und 5, 10 und 15 Minuten nach Schnitt vor. 5 Minuten nach Intubation lag der mittlere arterielle Blutdruck in der PCA-Gruppe signifikant höher, als der mittlere arterielle Blutdruck der PDA-LA-Gruppe. 5, 10 und 15 Minuten nach Schnitt lag der mittlere arterielle Blutdruck in der PCA-Gruppe signifikant höher als in den beiden PDA-Gruppen.

30 Minuten nach Schnitt zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr innerhalb der Gruppen (siehe Abbildung 3).

Innerhalb der Kontrollgruppe zeigte sich im Aufwachraum ein tendenzieller Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks. 8h-postoperativ sahen wir signifikant niedrigere Werte als präoperativ und im Aufwachraum. Innerhalb der PDA-LA-Gruppe sahen wir im Aufwachraum keine Veränderung zu präoperativ, im Verlauf dagegen einen Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks, der 24h-postoperativ signifikant niedriger war als präoperativ und im AWR. Innerhalb der PDA-LA/Opioid-Gruppe sahen wir 8h- und 24h-postoperativ einen signifikant niedrigeren mittleren arteriellen Blutdruck als präoperativ und im Aufwachraum.

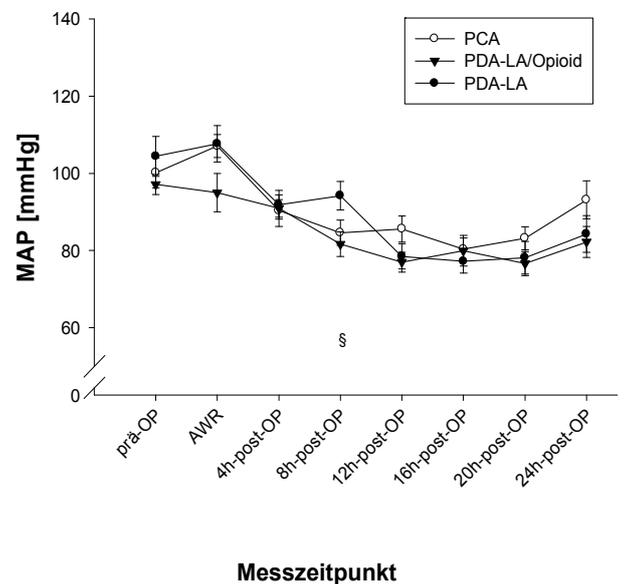
Insgesamt war der mittlere arterielle Blutdruck in der PDA-LA/Opioid-Gruppe im weiteren Verlauf niedriger als der mittlere arterielle Blutdruck der anderen Gruppen, tendenziell zeigte sich dieser Unterschied im Aufwachraum ohne statistisch signifikant zu sein. 8h-postoperativ war der mittlere arterielle Blutdruck in der PDA-LA-Gruppe signifikant höher als der mittlere arterielle Blutdruck der PDA-LA/Opioid-Gruppe (siehe Abbildung 4).

Abbildung 3: MAP prä- und intraoperativ



* $p < 0,05$ im Vergleich PCA und PDK-LA/Opioid
 # $p < 0,05$ im Vergleich PCA und PDK-LA

Abbildung 4: MAP prä- und postoperativ



§ $p < 0,05$ im Vergleich PDK-LA und PDK-LA/Opioid

5.3. Schmerzstärke

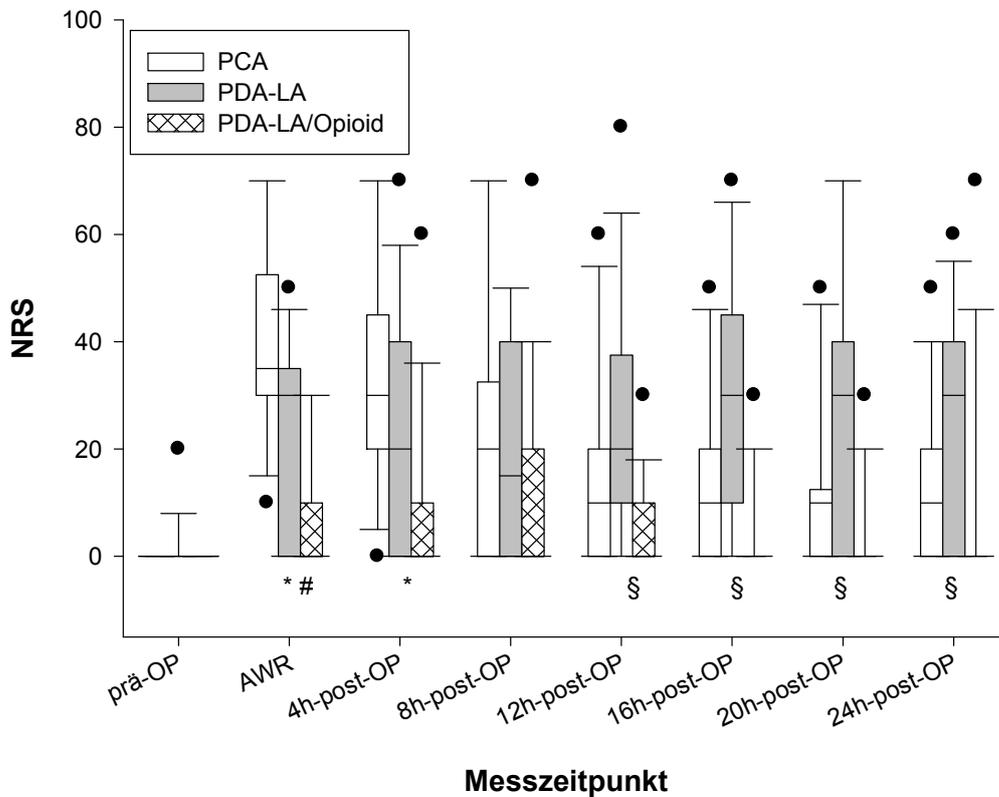
5.3.1. Schmerzstärke in Ruhe

Die Ausgangswerte waren in allen Gruppen gleich. Sie lagen präoperativ bei einem NRS-Wert von 0. Keiner der Patienten gab Schmerzen an.

Die von den Patienten via Numerischer Rating-Skala (NRS) angegebenen Schmerzscores lagen in der PDA-LA/Opioid-Gruppe während der gesamten beobachteten postoperativen Phase bis zu 24h-postoperativ niedriger als in der PCA-Gruppe und der PDA-LA-Gruppe. Signifikante Unterschiede zur PDA-LA-Gruppe waren 12h-, 16h-, 20h- und 24h-postoperativ zu beobachten. Im Vergleich zu der PCA-Gruppe hatte die PDA-LA/Opioid-Gruppe im Aufwachraum sowie 4h-postoperativ signifikant niedrige Werte auf der NR-Skala. Im Aufwachraum hatte die PDA-LA-Gruppe signifikant niedrigere Werte als die PCA-Gruppe. 12h- bis 24h-postoperativ gab die PCA-Gruppe tendenziell geringere Schmerzen als die PDA-LA-Gruppe an.

24h-postoperativ war kein signifikanter Unterschied im Schmerzscore zwischen der PCA-Gruppe und der PDA-LA/Opioid-Gruppe mehr zu sehen (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: NRS in Ruhe prä- und postoperativ



* p<0,05 im Vergleich PCA und PDK-LA/Opioid
 # p<0,05 im Vergleich PCA und PDK-LA
 § p<0,05 im Vergleich PDK-LA und PDK-LA/Opioid

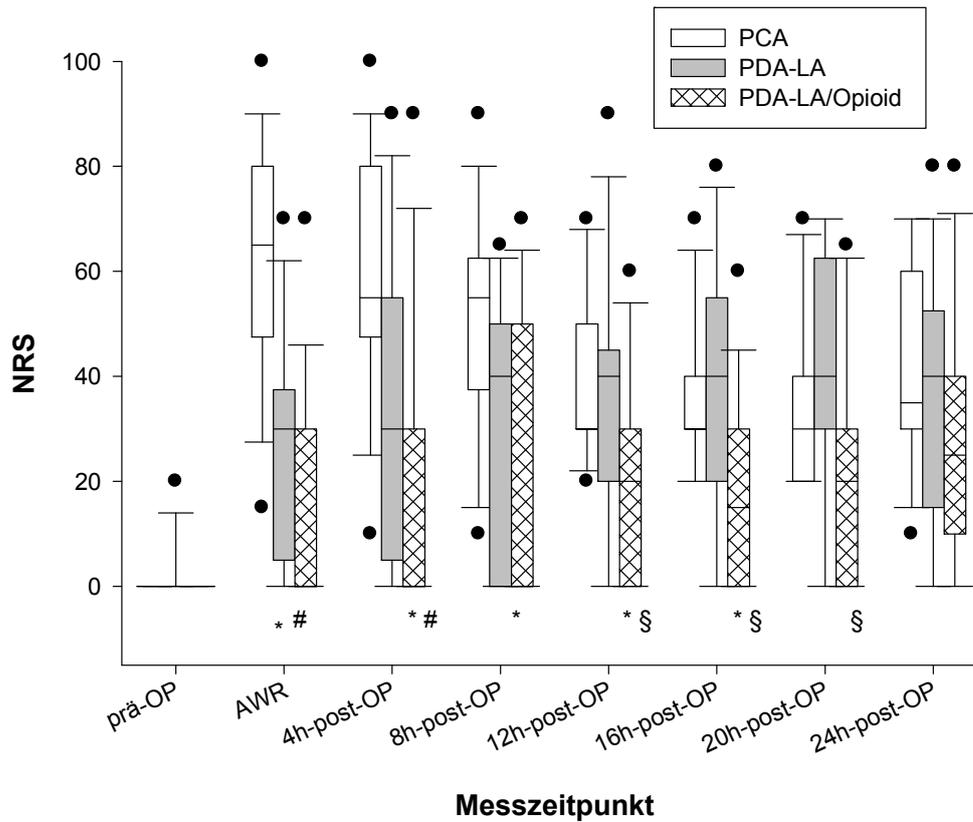
5.3.2. Schmerzstärke beim Husten

Die Ausgangswerte der Schmerzscores waren präoperativ in allen Gruppen vergleichbar. Die von den Patienten angegebenen Schmerzscores lagen in der PCA-Gruppe sowohl im Aufwachraum als auch 4h-postoperativ signifikant höher als in den beiden PDA-Gruppen.

8h-, 12h, und 16h-postoperativ lag der Schmerzscore der PDA-LA/Opioid- Gruppe signifikant niedriger als bei der PCA-Gruppe. 12h-, 16h- und 20h-postoperativ lag der Schmerzscore der PDA-LA/Opioid-Gruppe signifikant niedriger als der Schmerzscore der PDA-LA-Gruppe. Zwischen der PCA-Gruppe und der PDA-LA-Gruppe zeigte sich zu diesen Zeitpunkten kein signifikanter Unterschied.

24h-postoperativ konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen mehr festgestellt werden (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: NRS beim Husten prä- und postoperativ



* p<0,05 im Vergleich PCA und PDK-LA/Opioid
 # p<0,05 im Vergleich PCA und PDK-LA
 § p<0,05 im Vergleich PDK-LA und PDK-LA/Opioid

5.4. Endokrine Parameter

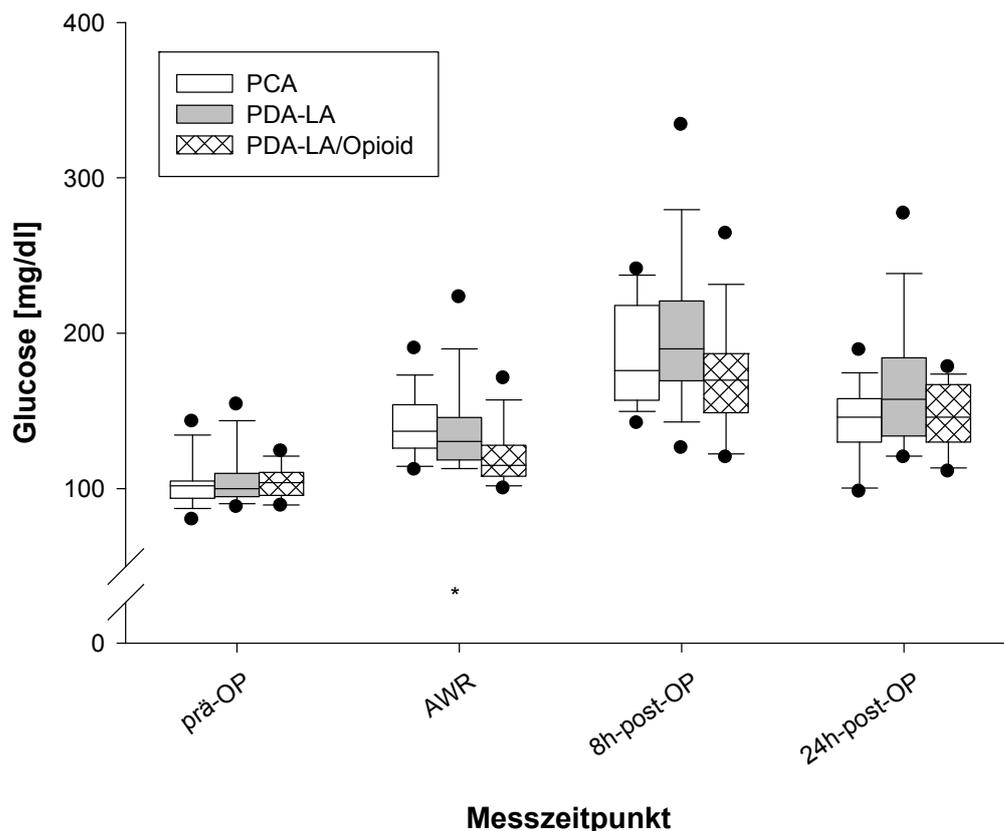
5.4.1. Blutglucose

Die Blutglucosespiegel waren präoperativ in allen Gruppen vergleichbar. Der Blutglucosespiegel änderte sich im Verlauf von präoperativ bis 24h-postoperativ innerhalb der Gruppen signifikant. Alle drei Gruppen zeigten sowohl im Aufwachraum als auch 8h-postoperativ jeweils signifikante Anstiege in der Blutglucosekonzentration. 24h-postoperativ waren die Werte aller Gruppen zwar noch signifikant höher als die präoperativen Ausgangswerte, zeigten aber zugleich eine signifikante Reduktion im Vergleich zu 8h-postoperativ.

Zwischen den Gruppen zeigte sich in der PDA-LA/Opioid-Gruppe ein deutlich niedrigerer Blutglucosespiegel im Laufe der postoperativen Phase als in den beiden anderen Gruppen.

Bereits im Aufwachraum war er signifikant niedriger als der Blutglucosespiegel der PCA-Gruppe. 8h-postoperativ wurde in allen Gruppen die Spitze des Blutglucoseanstiegs erreicht, um dann 24h-postoperativ signifikant abzusinken. Dabei lag der Spiegel der PDA-LA-Gruppe tendenziell höher als der Spiegel der PCA- und der PDA-LA/Opioid-Gruppe (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: Blutglucose prä- und postoperativ



* p<0,05 im Vergleich PCA und PDK-LA/Opioid

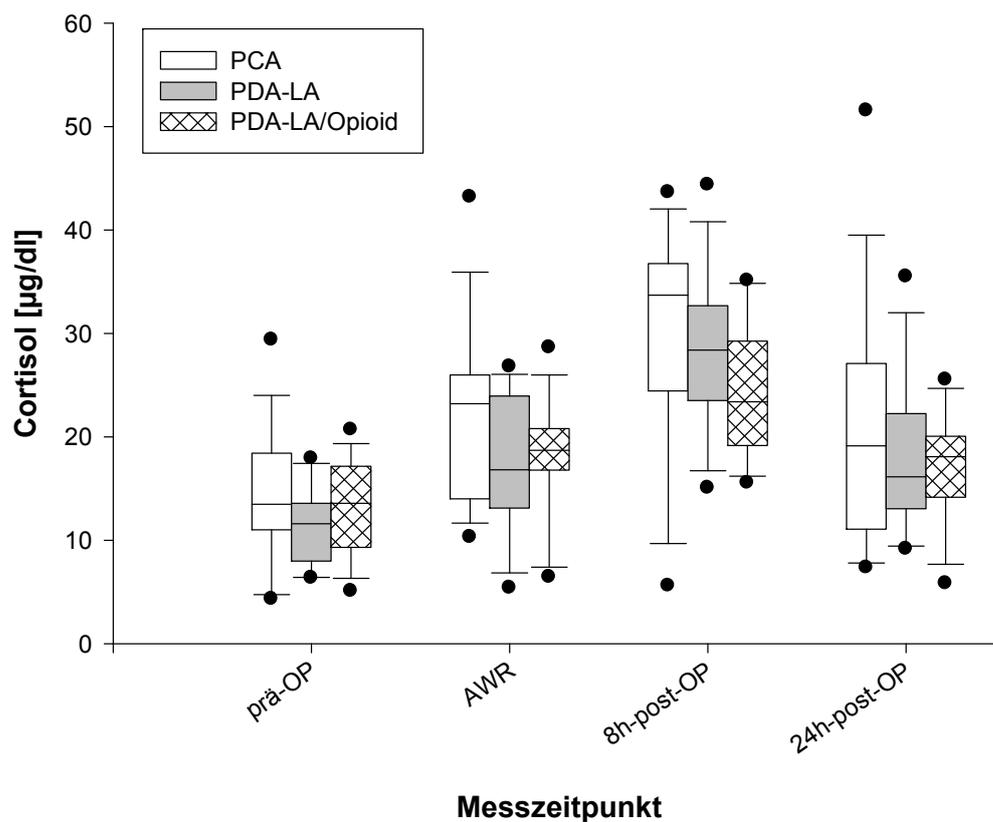
5.4.2. Cortisol

Die Cortisolspiegel waren präoperativ in allen Gruppen vergleichbar. Sie änderten sich im Verlauf von präoperativ bis 24h-postoperativ innerhalb der Gruppen signifikant. Die PCA-Gruppe zeigte sowohl im Aufwachraum als auch 8h-postoperativ jeweils signifikante Anstiege in der Cortisolkonzentration. 24h-postoperativ waren die Werte der PCA-Gruppe zwar noch signifikant höher als die präoperativen Ausgangswerte, zeigten aber zugleich eine signifikante Reduktion im Vergleich zu 8h-postoperativ. Die PDA-LA-Gruppe zeigte 8h- und

24h-postoperativ signifikant höhere Werte als präoperativ. Die PDA-LA/Opioid-Gruppe zeigte sowohl im Aufwachraum als auch 8h-postoperativ signifikant erhöhte Werte, die 24h-postoperativ signifikant im Vergleich zu 8h-postoperativ abfielen, jedoch weiterhin signifikant höher waren als die Ausgangswerte.

Zwischen den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, sondern lediglich Tendenzen. Es zeigte sich in der PDA-LA/Opioid-Gruppe ein niedrigerer Cortisolanstieg im Laufe der postoperativen Phase als in den beiden anderen Gruppen. Im Aufwachraum war der Cortisolspiegel der PCA-Gruppe höher als die Spiegel der PDA-Gruppen. Im postoperativen Verlauf stieg dann der Cortisolspiegel der PDA-LA-Gruppe weiter an, um 8h-postoperativ ähnliche Werte zu erlangen wie die PCA-Gruppe. Zum 24h-Messzeitpunkt fielen die Cortisolspiegel in allen Gruppen ab. Zu diesem Zeitpunkt bestand kein Unterschied mehr zwischen den Gruppen (siehe Abbildung 8).

Abbildung 8: Cortisol prä- und postoperativ

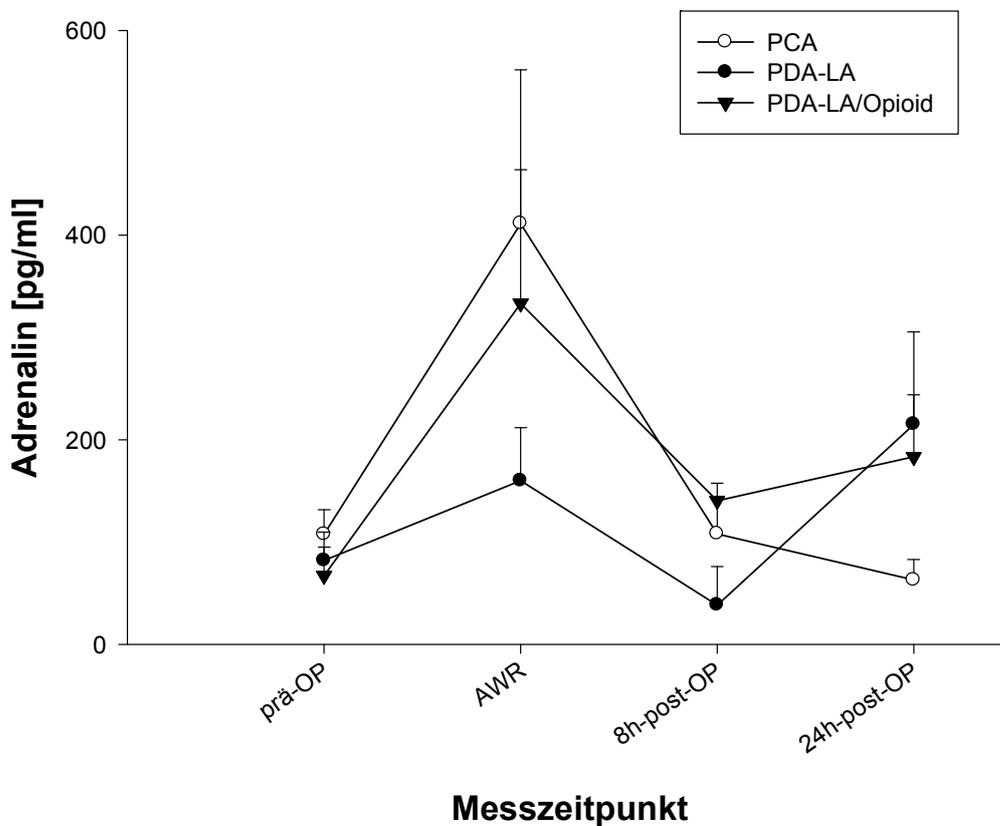


5.4.3. Katecholamine

5.4.3.1. Adrenalin

Die Adrenalin Spiegel waren präoperativ in allen Gruppen vergleichbar. Die Adrenalinsekretion lag im Aufwachraum in der PCA-Gruppe und der PDA-LA/Opioid-Gruppe tendenziell höher als in der PDA-LA-Gruppe. Im Verlauf glichen sich die Werte der drei Gruppen aneinander an (siehe Abbildung 9).

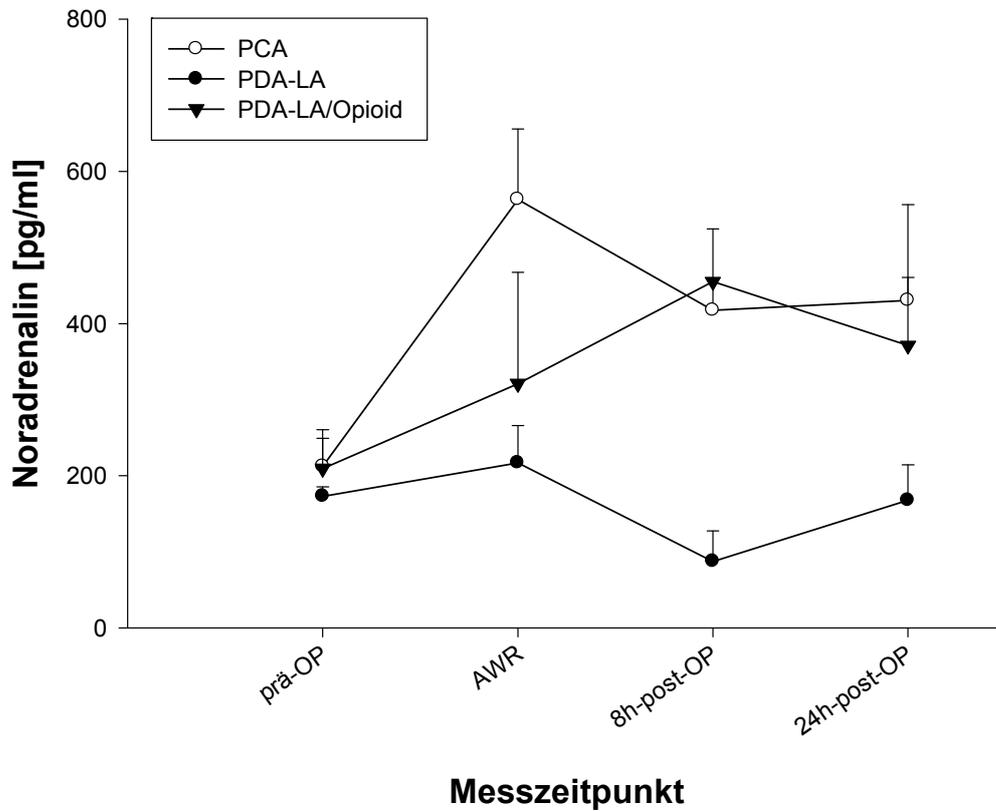
Abbildung 9: Adrenalin prä- und postoperativ



5.4.3.2. Noradrenalin

Die Noradrenalin Spiegel waren präoperativ in allen drei Gruppen vergleichbar. Die Noradrenalinsekretion lag im Aufwachraum in der PCA-Gruppe tendenziell höher als in den PDA-Gruppen. 8h- und 24h-postoperativ glichen sich die Werte der PDA-LA/Opioid-Gruppe und der PCA-Gruppe auf einem höheren Niveau weiter an, während die Werte der PDA-LA-Gruppe tendenziell niedrig blieben (siehe Abbildung 10).

Abbildung 10: Noradrenalin prä- und postoperativ



5.5. Ergebnisse der Scores

5.5.1. Postanesthetic Recovery Score (PARS)

Bei der Evaluation des PARS gab es keine Unterschiede zwischen der PCA-Gruppe und den PDA-Gruppen. Die Patienten erreichten zu den meisten Zeitpunkten die höchstmögliche Punktzahl von 10. Abweichungen auf 9 oder 8 gab es selten und waren durch Blutdruckschwankungen, nächtliches Schlafen oder eine motorische Blockade erklärt.

5.5.2. Sedation

Bezüglich der Sedation gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Patienten waren durchgehend wach und ruhig und während der nächtlichen Beurteilung immer leicht weckbar.

5.5.3. Motorik und Sensorik

Aus der PDA-LA-Gruppe hatten vier Patienten postoperativ einen motorischen Block zwischen Grad 1 und Grad 3 nach Bromage, der zwischen 8h- und 24h-postoperativ auftrat. Die Blockadedauer lag zwischen einer und 16 Stunden. Nach Reduktion der Perfusorlauftrate entwickelten sich alle Blockaden restlos zurück. Es traten keine weiteren Komplikationen auf.

6. DISKUSSION

In der vorliegenden Studie wurde die intravenöse patientenkontrollierte Analgesie mit zwei verschiedenen kontinuierlichen Periduralanästhesie und –analgesie-Regimen zur postoperativen Schmerztherapie nach Thorakotomien verglichen. Die PDA wurde entweder mit einem Lokalanästhetikum oder einer Kombination aus einem Lokalanästhetikum und einem Opioid durchgeführt. Über die PCA wurde Piritramid verabreicht.

Ein Ziel der Studie war zu klären, welches Verfahren dem Patienten postoperativ die bessere Analgesie bot.

Weiterhin wurde untersucht, welchen Einfluss die verschiedenen postoperativen Analgesieformen auf die Stressantwort der Patienten nach chirurgischem Trauma hatten.

6.1. Wertung der Methodik

6.1.1. Patientenauswahl

Es wurden 45 Patienten in diese Studie eingeschlossen; bei allen wurde eine elektive Thorakotomie mit Lungenteilresektion durchgeführt.

Patienten, die unter chronischer Schmerztherapie mit Opioiden standen, wurden ausgeschlossen, da deren Opioidbedarf nicht mit dem anderer Patienten vergleichbar gewesen wäre und in diesem Patientenkollektiv die Schmerzempfindung vielfältigen Einflüssen unterliegen kann.

Aus immunologischen Gesichtspunkten wurden immunsupprimierte Patienten nicht in die Studie eingeschlossen, da mit einer Beeinträchtigung der Immunantwort gerechnet werden musste. Dies wurde in vorherigen Studien, die sich mit der Immunfunktion befassten, ebenfalls so gehandhabt [90].

6.1.2. Evaluation der Schmerzen

Die Evaluation der Schmerzen erfolgte anhand einer numerischen Einschätzungsskala (NRS). Diese ist heutzutage Standard in der Schmerzforschung sowie im klinischen Alltag [31]. Ursprünglich wurde die NRS zur Erfassung chronischer Schmerzen entwickelt, wird aber häufig zur Beurteilung akuter Schmerzzustände, insbesondere postoperativer

Schmerzen eingesetzt. Studien haben gezeigt, dass die NRS sowohl bei chronischen als auch bei mäßigen bis stärksten Schmerzen lineare Eigenschaften aufweist [46].

6.1.3. Erhebung von Scores

Ein Scoring-System dient der Klassifizierung von Patienten. Es soll eine komplexe klinische Situation auf einen Zahlenwert reduzieren, um so eine Vergleichbarkeit klinischer Parameter zu erreichen und eine Grundlage für die weitere Behandlung zu schaffen. Die eingehenden Organe/Organsysteme werden anhand von klinischen Parametern beurteilt und mit einer Punktzahl bewertet. Die Summe dieser Punktzahlen ergibt den Score-Wert. In einen Score sollten möglichst objektiv und einfach zu ermittelnde Parameter eingehen, damit der Score weitgehend frei von subjektiven Bewertungsfehlern bleibt und in der Routine gut anwendbar ist. Die Erfassung der Scores erfolgt anhand standardisierter Erhebungsbögen.

6.1.4. Messzeitpunkte und Probengewinnung

Zur Verlaufsbeobachtung der Glucose-, Cortisol- und Katecholaminkonzentrationen bei Thorakotomie mit Lungenteilresektion wurden vier Messzeitpunkte gewählt und zwar präoperativ, unmittelbar postoperativ sowie 8 Stunden und 24 Stunden nach Operationsbeginn.

Der Messzeitpunkt T 1 diente der Erfassung der Stressantwort vor chirurgischem Stimulus als Ausgangswert. Die folgenden Messzeitpunkte erlaubten neben dem Vergleich der Patienten untereinander auch die Beurteilung des individuellen Verlaufs der Stressantwort des einzelnen Patienten.

Das für die Untersuchungen erforderliche Vollblut wurde in pyrogenfreie Laborröhrchen abgenommen, auf Eis gelagert und unmittelbar ins Forschungslabor transportiert. Dort wurden die Proben sofort an einer sterilen Werkbank weiterverarbeitet und direkt bei -80°C für maximal 3 Monate gelagert. Damit wurden mögliche lagerungsbedingte Beeinflussungen der Messergebnisse weitgehend ausgeschlossen.

6.1.5. Auswahl der gemessenen Mediatoren

In der vorliegenden Studie wurden Blutglucose, Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin zur Erfassung der Stressreaktion gemessen.

Die Blutglucose ist ein wichtiger und einfach zu erhebender Parameter zur Charakterisierung einer Stressantwort. Die endokrine Stressantwort besteht desweiteren aus einer erhöhten Sekretion von katabol aktiven Hormonen, von denen unter anderem Cortisol und die

Katecholamine maßgeblich sind. Die Messung von Adrenalin und Noradrenalin beziehungsweise ihrer Metabolite im Urin ist zudem eine der ältesten Methoden, die Aktivität des sympathischen Nervensystems zu erfassen.

Alle vier Mediatoren sind daher gut geeignet, um die perioperative Stressfunktion zu beschreiben.

6.1.6. Messung der Mediatoren

Die Messung der Blutglucosekonzentration erfolgte unmittelbar nach Entnahme von circa 2 ml arteriellem Blut und wurde mit Hilfe eines herkömmlichen Blutgasanalysegeräts ausgewertet, um Ergebnisverfälschungen zu vermeiden.

Die Messung der Serumkonzentrationen des Cortisols erfolgte mittels eines immunologischen in vitro Tests zur quantitativen Bestimmung von Cortisol in Humanserum (Elektro-Chemi-Lumineszenz-Immuno-Assay „ECLIA“, Firma Roche). Das Verfahren mit den neuen Chemilumineszenz-Markern bietet sowohl eine hohe analytische Sensitivität als auch einen breiten Messbereich zur quantitativen Bestimmung von Analyten in biologischen Flüssigkeiten.

Um zu große Abweichungen bei den Cortisolkonzentrationen der Patienten aufgrund der zirkadianen Rhythmik der Cortisolausschüttung zu verhindern, wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, deren OP-Beginn zwischen 8 Uhr und 12 Uhr lag.

Die Messung der Katecholamine wurde durch Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie mit elektrochemischer Detektion durchgeführt. Zur Zeit ist die Hochdruckflüssigkeitschromatographie die Methode der Wahl zur Messung der Katecholamine sowohl aus Plasma als auch aus Urin. Es handelt sich um ein elektrochemisches Verfahren.

Die Messung von Adrenalin und Noradrenalin beziehungsweise ihrer Metabolite im Urin ist eine der ältesten Methoden, die Aktivität des sympathischen Nervensystems zu erfassen. Aus offensichtlichen Gründen ist diese Messung statisch und hat daher über kurzzeitige Änderungen der sympathischen Aktivität eine weniger gute Aussagekraft.

Die Messung der Plasmakatecholaminkonzentration ist aussagekräftiger, unterliegt aber auch deutlichen Beschränkungen, die im Folgenden näher erklärt werden sollen.

Das im Plasma zirkulierende Noradrenalin repräsentiert nur circa 5-20% des an den Nervenendigungen ausgeschütteten Transmitters [48]. Zum größten Teil wird Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt durch aktiven Transport wieder in die präsynaptische

Nervenendigung aufgenommen. Ein weiterer Teil wird extraneural aufgenommen und in den peripheren Gewebszellen durch Katechol-O-Methyltransferase und Monoaminoxidase inaktiviert [26]. Außerdem ist das Verhältnis zwischen synaptischer Noradrenalinfreisetzung im Gewebe und Übertritt in den Blutstrom in den einzelnen Organen, abhängig von der jeweiligen Durchblutung und Reuptakemechanismen, unterschiedlich ausgeprägt [68]. Die Plasmakatecholaminkonzentration kann also nur ein grober Marker für die allgemeine Aktivität des sympathischen Nervensystems sein.

6.2. Diskussion der Ergebnisse

6.2.1. Klinische Resultate

Das beachtlichste Ergebnis der Studie ist, dass Patienten nach Thorakotomie und Lungenteilresektion, die intra- und postoperativ eine Periduralanästhesie mit Lokalanästhetika und Opioiden erhielten, postoperativ sowohl in Ruhe als auch beim Husten zu den meisten Messzeitpunkten signifikant weniger Schmerzen hatten als die anderen beiden Patientengruppen. Dies konnte mit Hilfe der Numerischen Rating-Skala gezeigt werden.

Neuere Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen [94,118]. Eine Studie, die nach Thorakotomien die peridurale Applikation von Sufentanil mit einer Kombination aus Sufentanil plus Bupivacain hinsichtlich der Analgesie verglich, kam zu einem ähnlichen Ergebnis [40]. Genauso zeigte sich die Überlegenheit der Analgesie bei Studien, die eine peridural applizierte Kombination aus Opioiden plus Lokalanästhetika mit alleiniger periduraler Applikation von Lokalanästhetika verglich [13,116].

Unsere und andere Studien konnten zeigen, dass die peridurale Applikation von Analgetika die Analgesie gegenüber intravenöser Applikation von Analgetika verbessern kann, aber nicht unbedingt die Morbidität und Mortalität verändert [94]. Inwiefern dies jedoch einen Einfluss auf Morbidität, Mortalität und Hospitalisationsdauer hat, bleibt jedoch umstritten und ist Gegenstand zahlreicher Studien.

In einer Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Studien von Wu und Liu aus dem Jahre 2007 konnte kein Einfluss der Analgesiemethode auf die postoperative Mortalität und Morbidität festgestellt werden. Dies wurde am ehesten auf zu niedrige Fallzahlen zur Detektion von meist seltenen postoperativen Komplikationen zurückgeführt [75].

Eine von Ballantyne et al 1998 durchgeführte Metaanalyse zeigte, dass eine peridurale Analgesie zu einem signifikant geringerem Auftreten von pulmonalen Komplikationen führt [10]. Eine Metaanalyse von Rodgers et al aus dem Jahre 2000 zeigte ein signifikant besseres Outcome der Patienten mit periduraler Analgesie, die Mortalität, das Auftreten tiefer Beinvenenthrombosen, Lungenembolie, Pneumonie und Atemdepression betreffend [95].

Park et al zeigten in einer Untergruppe von 1021 Patienten, dass eine peridurale Anästhesie und Analgesie das Outcome nach Eingriffen an der Aorta bezüglich Myokardinfarkt, Insult und pulmonaler Insuffizienz signifikant verbesserten. In der Gesamtpopulation konnte allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen Allgemeinanästhesie alleine oder mit Periduralanästhesie und –analgesie festgestellt werden [89]. Aufgrund des Fehlens von Hochrisikopatienten könnte diese Studie, die Patientenzahl betreffend, aber unterpower gewesen sein.

Dem gegenüber steht die bereits erwähnte randomisierte, prospektive Studie von Rigg et al aus dem Jahre 2002, die den Einsatz von Periduralanästhesie und -analgesie an 915 Patienten bezüglich des klinischen Outcomes untersuchte. Um die statistisch notwendige Anzahl an Patienten zum Nachweis eines negativen oder positiven Resultats zu erfassen, wurden bei dieser Studie Hochrisikopatienten gewählt, die sich großen viszeralchirurgischen Eingriffen unterzogen. Als primäres Outcome wurde die Mortalität; als weitere Parameter zur Einschätzung der Morbidität wurden respiratorisches Versagen, kardiovaskuläre Komplikationen, Nierenversagen und Sepsis untersucht. Lediglich hinsichtlich des respiratorischen Versagens konnte eine eindeutige Aussage zugunsten der Periduralanästhesie und –analgesie getroffen werden. Leider wurde in dieser Studie die Höhe des platzierten Periduralkatheters nicht erwähnt. Die lumbale oder thorakale Insertion könnte aber zur Beurteilung der potentiellen Auswirkung auf das Outcome wichtig sein [62,111]. Desweiteren wurden Zweifel an der statistisch ausreichenden Power geäußert, da deutlich weniger Patienten als geplant in der periduralen Gruppe untersucht wurden [111].

Für Patienten nach ausschließlich thorakalen Eingriffen liegen solche Daten noch nicht vor. Die bis jetzt durchgeführten Studien hatten zum einen oft kleine Patientenzahlen und wurden zum anderen nicht mit dem Ziel durchgeführt, das klinische Outcome zu ermitteln, sondern untersuchten eher stellvertretende Parameter wie Analgesie oder Lungenfunktion. Da pulmonale Komplikationen bei thorakalen Operationen eine entscheidende Rolle spielen, ist es denkbar, dass eine peridurale Analgesie das Outcome wesentlich beeinflussen könnte. Aufgrund der hohen Morbiditätsrate bei diesen Patienten wäre eventuell auch eine geringere

Anzahl notwendig als bei den bisher durchgeführten Studien bei viszeralchirurgischen Operationen.

Desweiteren zeigte unsere Studie ein signifikant höheres Auftreten motorischer Blockaden bei Patienten, denen nur Bupivacain über den Periduralkatheter verabreicht wurde. Am ehesten ist dies durch die höhere Laufrate des peridural applizierten Lokalanästhetikums aufgrund einer schlechteren Analgesie zu erklären. Eine ähnliche Beobachtung machten auch Tsui et al, die in circa einem Fünftel ihrer Patienten, die peridural Lokalanästhetika erhielten, eine Schwäche der unteren Extremität feststellten [109].

Bupivacain ist nach wie vor eines der gebräuchlichsten Lokalanästhetika und schon lange Standard bei der Durchführung perioperativer neuraler Blockaden. Auch bei der Durchführung der periduralen Analgesie ist es das am weitesten verbreitete Lokalanästhetikum, obwohl dessen Gebrauch nicht nur in motorischen Blockaden, sondern manches Mal in fataler kardiovaskulärer und zentralnervöser Toxizität endete. Allerdings kam es im Wesentlichen nach akzidentieller intravasaler Injektion zu solchen Zwischenfällen. Neuere Studien zeigen beim Einsatz von Levobupivacain, einem S-Enantiomer von Bupivacain, welches weniger toxisch ist, ähnlich gute Ergebnisse wie Bupivacain [15,20,98].

Zunehmend wird aufgrund des toxischen Potentials von Bupivacain auch auf Ropivacain als Alternative zur periduralen Applikation zurückgegriffen. Studien haben gezeigt, dass es auch dort zu keiner wesentlichen Verschlechterung der Analgesie kommt [14,65,79].

Neuere Studien befassen sich mit der Anwendung alternativer Pharmaka im Periduralraum. Unter anderem zeigt Ketamin aussichtsreiche Wirkung. Sowohl in der Behandlung akuter sowie chronischer Schmerzen werden vielversprechende Effekte erreicht [87]. Auch die peridurale Applikation von Neostigmin wird in neueren Studien auf ihre Wirkung erprobt [112]. Allerdings befindet sich sowohl die peridurale Applikation von Ketamin als auch von Neostigmin noch in einem experimentellen Stadium und muss durch weitere Studien genauer untersucht werden [22]. Desweiteren ist Clonidin in der Behandlung von Schmerzen nach Thorakotomie als vielversprechend zu erwähnen [81]. Insofern könnte Clonidin in Zukunft als Zusatz oder alleine eine wertvolle Alternative zu den klassischen peridural applizierten Pharmaka bieten. Weitere Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit der zusätzlichen Anwendung von Gabapentin zur thorakalen periduralen Analgesie, wobei diese Studien noch zu keiner signifikanten Verbesserung der Analgesie führten [64].

Weiterhin untersuchten Joshi et al in einem Review des Jahres 2008 regionalanästhetische Alternativen zur Periduralanästhesie und kamen zu dem Schluss, dass der paravertebrale

Block mit kontinuierlicher Applikation von Lokalanästhetika eine analgetisch gleichwertige Methode zur periduralen Applikation einer Kombination aus Opioiden und Lokalanästhetika zur postoperativen Schmerztherapie nach Thorakotomie darstellt [54]. De Cosmo et al bestätigten in einem Review aus dem Jahr 2009 den paravertebralen Block als Alternative bei Kontraindikation oder nicht möglicher Platzierung eines Periduralkatheters [23]. Auch Gulbahar et al beschäftigten sich mit dem paravertebralen Block und kamen zu dem Ergebnis, dass er eine sinnvolle Alternative zur Periduralanästhesie darstellt [38]. In einer Studie von Pintaric et al aus dem Jahr 2011 wurden beim Vergleich von periduraler Analgesie versus paravertebralem Block keine Unterschiede in der Analgesie festgestellt. Es konnte aber gezeigt werden, dass die Patienten mit dem paravertebralen Block hämodynamisch stabiler waren und weniger Vasopressor beziehungsweise Kolloide zur Aufrechterhaltung der Zielgewebeoxygenierung benötigten [92].

Auch wenn sich gezeigt hat, dass eine Periduralanästhesie der intravenösen patientenkontrollierten Analgesie hinsichtlich der Schmerzminderung überlegen ist, ist es leider nicht immer möglich, Patienten für operative Eingriffe im abdominalen und thorakalen Bereich mit einer Katheteranalgesie zu versorgen, wenn zum Beispiel vorbestehende Gerinnungsstörungen eine solche Anlage nicht erlauben.

Deswegen befassen sich neuere Studien auch mit einer Verbesserung der systemischen postoperativen Analgesie [93]. Goldstandard für die systemische Analgesie nach größeren postoperativen Eingriffen bleibt weiterhin die patientenkontrollierte Applikation von Opioiden mittels Morphin oder Piritramid. Auch wenn sie zu größerer Patientenzufriedenheit führt als die nurse controlled analgesia, verringert sie weder die Krankenhausaufenthaltsdauer noch die opioidinduzierten Nebenwirkungen. Auch hier bestehen Versuche durch eine zusätzliche Ketamingabe, den Opioidverbrauch zu senken, wobei diese Ergebnisse noch nicht eindeutig sind und eher bei Subgruppen, wie Patienten, die schon eine gewisse Opiattoleranz entwickelt haben, sinnvoll erscheinen [18,104,113].

Neuere Studien untersuchen die zusätzliche Anwendung von Gabapentin und Pregabalin in der akuten Schmerztherapie, um den Opiatverbrauch zu senken [35,47]. Desweiteren beschäftigen sich weitere Studien mit der zusätzlichen Gabe von Lidocain-Infusionen, um den Opiatverbrauch und opiatinduzierte Nebenwirkungen zu vermindern. Dies scheint für manche Eingriffe, wie der radikalen Prostatektomie sinnvoll, wobei noch Unklarheit über Dauer und Dosis der Anwendung von Lidocain herrscht [37,69].

Desweiteren gibt es auch Entwicklungen in der Akutschmerztherapie an neueren Technologien zu arbeiten, wie die intranasale Applikation von Opiaten oder iontophoretische transdermale Systeme, die die Applikation von Fentanyl mittels eines auf der Haut angebrachten Systems ermöglichen, die auch eine patientenkontrollierte Analgesie erlauben [43].

6.2.2. Stressantwort

Die Mechanismen, über die Anästhetika eine Schmerz bezogene Stressantwort begrenzen oder eventuell sogar inhibieren könnten, wurden in den letzten Jahren eingehend dargestellt [50,82].

Während keine Patienten unserer Studie präoperativ Unterschiede in der Blutglucosekonzentration aufwiesen, zeigte sich postoperativ ein signifikant niedrigerer Wert der Blutglucose in der Gruppe, die Bupivacain und Sufentanil über den Periduralkatheter bekam. Dies könnte ein Indiz für eine abgeschwächte Stressreaktion sein.

Ljungqvist et al beschreiben in ihrem Review aus dem Jahre 2005 ausführlich die negativen Auswirkungen eines unkontrollierten perioperativen Blutglucoseanstiegs und betonen die Möglichkeit der Abmilderung der metabolischen Antwort durch die Periduralanästhesie, die mindestens zwei Tage postoperativ bestehen sollte. Sie beschreiben drei positive Auswirkungen der Periduralanästhesie. Zum einen reduziere die Periduralanästhesie die Ausschüttung der Stresshormone aus den Nebennieren und somit die Insulinresistenz und den Proteinkatabolismus. Zum anderen biete sie die effektivste Analgesie nach großen Eingriffen, welches zu einer weiteren Reduktion der postoperativen Insulinresistenz führe. Zum dritten würde die Notwendigkeit systemisch applizierter Opiode effektiv vermindert, welches eine Auswirkung auf die gastrointestinale Motilität und den frühen Nahrungsaufbau habe [76].

In unserer Studie konnte man einen signifikant niedrigeren Blutglucosespiegel in der Gruppe mit Periduralanästhesie sehen. Im weiteren postoperativen Verlauf glichen sich die Werte der drei Gruppen aber wieder an.

In unserer Studie zeigten sowohl die Cortisolkonzentrationen als auch die Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen Tendenzen zwischen den Gruppen. Eine statistische Signifikanz wurde nicht erreicht, was statistisch gesehen auf die nicht ausreichende Power beziehungsweise niedrige Fallzahl zurückzuführen sein könnte.

Ahlers et al publizierten 2008 eine Studie, in der eine Patientengruppe, die eine perioperative Periduralanästhesie erhielt, mit einer anderen Gruppe verglichen wurde, die intraoperativ zur Analgesie zunächst systemische Opioide erhielt und erst postoperativ eine Periduralanalgesie. Die Studie zeigte, dass es intraoperativ sowohl zu einem signifikanten Anstieg der Cortisolkonzentration als auch zu einem signifikanten Anstieg der Adrenalinkonzentration gegenüber der Gruppe kam, die bereits intraoperativ eine Periduralanästhesie erhielt [5].

In einer weiteren randomisierten klinischen Studie erhielten Patientinnen, die sich einer elektiven Hysterektomie unterzogen, eine Allgemeinanästhesie mit oder ohne periduraler Anästhesie. Die Cortisolspiegel in der Gruppe, die eine peridurale Anästhesie erhielt, waren vermindert [83]. In einer anderen, nicht randomisierten Studie wurde unter anderem die Stressantwort von Kolektomie-Patienten unter Allgemeinanästhesie mit oder ohne Periduralkatheter verglichen. Auch hier zeigten die Plasmaspiegel von Cortisol und Adrenalin unter periduraler Anästhesie einen Trend zu niedrigeren Werten [66]. Leider wurden in keiner dieser genannten Studien Schmerzparameter der Patienten erfasst.

Auch die postoperative Analgesie reduziert die Stressantwort auf Schmerzen durch Interaktionen des peripheren und zentralen Nervensystems. Kehlet beschreibt, dass eine postoperative Periduralanalgesie von mindestens 24- bis 48-stündiger Dauer durch die Blockade afferenter Stimuli die Stressantwort deutlich mindert, wobei es eine Rolle spielt auf welcher Höhe der Periduralkatheter angelegt ist und welche Medikamente beziehungsweise Medikamentenkombinationen angewendet werden [50,63].

Ein Kritikpunkt an fast allen Studien, die sich mit der Stressantwort befassen, ist die fehlende Verknüpfung mit der Schmerzskala. Außerdem sind alle Studien auf die perioperative Phase angelegt und können so durch fehlende Langzeitwerte nicht zeigen, ob die Modulation der Stressantwort eine Verringerung von Infektionen zur Folge haben. Künftige Studien sollten deswegen Langzeitwerte berücksichtigen.

6.3. Schlussfolgerung

Eine thorakale Periduralanästhesie und –analgesie führt bei Patienten, die sich einer Lungenteilresektion unterziehen müssen, zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzen. Ob dies einen Einfluss auf das Outcome hat, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Die Stressantwort wird durch verschiedene Analgesieformen, im Besonderen durch eine Periduralanalgesie moduliert beziehungsweise vermindert. Inwiefern die Immunkompetenz

des Patienten dadurch beeinflusst wird beziehungsweise inwieweit das Infektionsrisiko dieser Patienten dadurch verringert wird, ist nicht bekannt und eröffnet ein weites Feld für kommende Studien, die sich mit der Langzeitwirkung dieser Modulation beschäftigen könnten.

Solche Studien sollten mit großen Patientenzahlen den komplexen Zusammenhang zwischen Schmerz, Analgesie und Stressantwort in Bezug auf Morbidität und Mortalität der Patienten erforschen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abraham E, Freitas AA (1989) Hemorrhage in mice induces alterations in immunoglobulin-secreting B-cells. *Crit Care Med* 17:1015-1019
- 2 Abraham E, Freitas AA (1991) Physiological stress and cellular ischaemia: Relationship to immunosuppression and susceptibility to sepsis. *Crit Care Med* 19: 613-618
- 3 Adams HA (1994) Endokrine Streßreaktion, Kreislauf – und Aufwachverhalten bei totaler intravenöser und Inhalationsanästhesie. *Anaesthesist* 43: 730-737
- 4 Adams HA, Hempelmann G (1991) Die endokrine Stressreaktion in Anästhesie und Chirurgie - Ursprung und Bedeutung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 26: 294-305
- 5 Ahlers O, Nachtigall I, Lenze J, Goldmann A, Schulte E, Höhne C, Fritz G, Keh D (2008) Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 101: 781-787
- 6 Aldrete JA (1995) The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth* 7: 89-91
- 7 Aldrete JA, Kroulik D (1970) A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 49: 924-934
- 8 Alex J, Ansari J, Bahalkar P, Agarwala S, Rehman MU, Saleh A, Cowen ME (2003) Comparison of the immediate postoperative outcome of using the conventional two drains versus a single drain after lobectomy. *Ann Thorac Surg* 76: 1046-1049
- 9 Azad SC, Groh J, Beyer A, Schneck D, Dreher E, Peter K (2000) Continuous peridural analgesia vs patient - controlled intravenous analgesia for pain therapy after thoracotomy. *Anaesthesist* 49: 9-17
- 10 Ballantyne JC, Carr DB, Deferranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF, Mosteller F (1998) The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative metaanalyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 86: 598-612
- 11 Bauer M, Rensing H, Ziegenfuss T (1998) Anesthesia and perioperative immune

- function. *Anaesthesist* 47: 538-556
- 12 Boylan JF, Katz J, Kavanagh BP, Klinck JR, Cheng DC, Demajo WC, Walker PM, Johnston KW, Sandler AN (1998) Epidural bupivacaine-morphine analgesia versus patient-controlled analgesia following abdominal aortic surgery: analgesic, respiratory, and myocardial effects. *Anesthesiology* 89: 585-593
 - 13 Brodner G, Mertes N, Van Aken H, Möllhoff T, Zahl M, Wirtz S, Marcus MA, Buerkle H (2000) What concentration of sufentanil should be combined with ropivacaine 0.2% wt/vol for postoperative patient-controlled epidural analgesia? *Anesth Analg* 90: 649-657
 - 14 Bromage PR, Shibata HR, Willoughby HW (1971) Influence of prolonged epidural blockade on blood sugar and cortisol responses to operations upon the upper part of the abdomen and the thorax. *Surg Gynecol Obstet* 132: 1051-1056
 - 15 Calvo Vecino JM, San Norberto L, Abad Gurumeta A, Velasco Villanueva D, Velásquez Muñoz MF, Pico Brezmes S, Pérez Gallardo A (2007) Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for thoracic and upper lumbar epidural anesthesia-analgesia in children. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 54: 288-296
 - 16 Camann W, Abouleish A, Eisenach J, Hood D, Datta S (1998) Intrathecal sufentanil and epidural bupivacaine for labor analgesia: dose-response of individual agents and in combination. *Reg Anesth Pain Med* 23: 457-462
 - 17 Camorcia M (2009) Testing the epidural catheter. *Curr Opin Anaesthesiol* 22: 336-340
 - 18 Carroll IR, Angst MS, Clark JD (2004) Management of perioperative pain in patients chronically consuming opioids. *Reg Anesth Pain Med* 29: 576-591
 - 19 Christensen P, Kehlet H (1982) Influence of epidural Morphine on the adrenocortical and hyperglycemic response to surgery. *Br J Anaesth* 54: 23-27
 - 20 Cok OY, Eker HE, Turkoz A, Findikcioglu A, Akin S, Aribogan A, Arslan G (2011) Thoracic epidural anesthesia and analgesia during the perioperative period of thoracic surgery: levobupivacaine versus bupivacaine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 25: 449-454
 - 21 Conacher ID, Paes ML, Jacobson L, Phillips PD, Heaviside DW (1983) Epidural analgesia following thoracic surgery. A review of two years' experience. *Anaesthesia* 38:

546-551

- 22 Congedo E, Sgreccia M, De Cosmo G (2009) New drugs for epidural analgesia. *Curr Drug Targets* 10: 696-706
- 23 De Cosmo G, Aceto P, Gualtieri E, Congedo E (2009) Analgesia in thoracic surgery: review. *Minerva Anesthesiol* 75: 393-400
- 24 De Cosmo G, Congedo E, Lai C, Sgreccia M, Amato A, Beccia G, Aceto P. (2008) Ropivacaine vs. levobupivacaine combined with sufentanil for epidural analgesia after lung surgery. *Eur J Anaesthesiol* 25: 1020-1025
- 25 Dickenson A (1991) Mechanisms of the analgesic actions of opiates and opioids. *Br Med Bull* 47: 690-702
- 26 Eisenhofer G, Finberg JP (1994) Different metabolism of norepinephrine and epinephrine by catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 268: 1242-1251
- 27 Engquist A, Brandt MR, Fernandes A, Kehlet H (1977) The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycemic response to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 21: 330-335
- 28 Feliciano D (1987) Lymphocyte function and abdominal operations. Trauma vs elective surgery. *Arch Surg* 122: 697-701
- 29 Fratacci MD, Kimball WR, Wain JC, Kacmarek RM, Polaner DM, Zapol WM (1993) Diaphragmatic shortening after thoracic surgery in humans. Effects of mechanical ventilation and thoracic epidural anesthesia. *Anesthesiology* 79: 654-665
- 30 Freise H, Meissner A, Brodner G, Sielenkämper AW, Fischer LG (2008) Thoracic Epidural Analgesia with Low Concentration of bupivacaine induces thoracic and lumbar sympathetic block. *Anesthesiology* 109: 1107-1112
- 31 Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, Colini Baldeschi G, Reale C (2009) Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 61: 129-137

- 32 Geller E, Chrubasik J, Graf R, Chrubasik S, Schulte-Monting J (1993) A randomized double-blind comparison of epidural sufentanil versus intravenous sufentanil or epidural fentanyl analgesia after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 76: 1243-1250
- 33 George JA, Lin EE, Hanna MN, Murphy JD, Kumar K, Ko PS, Wu CL (2010) The effect of intravenous opioid patient-controlled analgesia with and without background infusion on respiratory depression: a meta-analysis. *J Opioid Manag* 6: 47-54
- 34 Giebler RM, Scherer RU, Peters J (1997) Incidence of neurologic complications related to thoracic epidural catheterization. *Anesthesiology* 86:55-63
- 35 Gilron I. (2006) Review article: the role of anticonvulsant drugs in postoperative pain management: a bench-to-bedside perspective. *Can J Anaesth* 53: 562-571
- 36 Gogarten W, Van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulf H, Bürkle H (2007) Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation, 2. überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, *Anästh Intensivmed* 48: 109-127
- 37 Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Patel MK, Wilkins LJ, Mehta SA, Lumb PD (1998) Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 86: 235-239
- 38 Gulbahar G, Kocer B, Muratli SN, Yildirim E, Gulbahar O, Dural K, Sakinci U (2010) A comparison of epidural and paravertebral catheterisation techniques in post-thoracotomy pain management. *Eur J Cardiothorac Surg* 37: 467-472
- 39 Hagen C, Brandt MR, Kehlet H (1980) Prolactin, LH, FSH, GH, and cortisol response to surgery and the effect of epidural analgesia. *Acta Endocrinol* 94: 151-154
- 40 Hansdottir V, Woestenborghs R, Nordberg G (1996) The pharmacokinetics of continuous epidural sufentanil and bupivacaine infusion after thoracotomy. *Anesth Analg* 83: 401-406
- 41 Hasenbos M, Van Egmond J, Gielen M, Crul JF (1985) Post-operative analgesia by epidural versus intramuscular nicomorphine after thoracotomy. Part II. *Acta Anaesthesiol Scand* 29: 577-582

- 42 Hasenbos M, Van Egmond J, Gielen M, Crul JF (1987) Post-operative analgesia by high thoracic epidural versus intramuscular nicomorphine after thoracotomy. Part III. The effects of per- and post-operative analgesia on morbidity. *Acta Anaesthesiol Scand* 31: 608-615
- 43 Heitz JW, Witkowski TA, Viscusi ER (2009) New and emerging analgesics and analgesic technologies for acute pain management. *Curr Opin Anaesthesiol* 22: 608-617
- 44 Hempelmann G, Adams HA (1991) Streß und Anästhesie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 26: 293
- 45 Hennek K, Sydow FW (1984) Die thorakale Periduralanästhesie zur intra-und postoperativen Analgesie bei Lungenresektionen. *Reg Anaesth* 7: 115-124
- 46 Herr KA, Spratt K, Mobily PR, Richardson G (2004) Pain intensity assessment in older adults: use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. *Clin J Pain* 20: 207-219
- 47 Ho KY, Gan TJ, Habib AS (2006) Gabapentin and postoperative pain - a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 126: 91-101
- 48 Hoeldtke RD, Cilmi KM, Reichard GA Jr, Boden G, Owen OE (1983) Assessment of norepinephrine secretion and production. *J Lab Clin Med* 101: 772-782
- 49 Holte K, Kehlet H (2002) Effect of postoperative epidural analgesia on surgical outcome. *Minerva Anesthesiol* 68: 157-161
- 50 Holte K, Kehlet H (2002) Epidural anaesthesia and analgesia effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition. *Clin Nutr* 21: 199–206
- 51 Horlocker TT (2000) Complications of spinal and epidural anesthesia. *Anesthesiol Clin North America* 18: 461-485
- 52 Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB (2006) Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 18: CD003348
- 53 Jørgensen H, Wetterslev J, Møiniche S, Dahl JB (2000) Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis,

PONV and pain after abdominal surgery. Cochrane Database Syst Rev: CD001893

- 54 Joshi GP, Bonnet F, Shah R, Wilkinson RC, Camu F, Fischer B, Neugebauer EA, Rawal N, Schug SA, Simanski C, Kehlet H (2008) A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *107*: 1026-1040
- 55 Kaneko M, Saito Y, Kirihara Y, Collins JG, Kosaka Y (1994) Synergistic antinociceptive interaction after epidural coadministration of morphine and lidocaine in rats. *Anesthesiology* 80: 137-150
- 56 Kavanagh BP, Katz J, Sandler, AN (1994) Pain control after thoracic surgery. A review of current techniques. *Anesthesiology* 81: 737-759
- 57 Kehlet H (1989) Surgical stress: The role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 63: 189-195
- 58 Kehlet H (1997) Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 78: 606-617
- 59 Kehlet H, Brandt MR, Hansen AP, Alberti KG (1979) Effect of epidural analgesia on metabolic profiles during and after surgery. *Br J Surg* 66: 543-546
- 60 Kehlet H, Dahl JB (1993) The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 77: 1048-1056
- 61 Kehlet H, Holte K (2001) Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 87: 62-72
- 62 Kehlet H, Holte K (2002) Epidural anaesthesia and analgesia in major surgery. *Lancet* 360: 568-569
- 63 Kehlet, H (2000) Manipulation of the metabolic response in clinical practice. *World J Surg* 24: 690-695
- 64 Kinney MA, Mantilla CB, Carns PE, Passe MA, Brown MJ, Hooten WM, Curry TB, Long TR, Thomas Wass C, Wilson PR, Weingarten TN, Huntoon MA, Rho RH, Mauck WD, Pulido JN, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Nichols FC, Robert Shen K, Wigle DA, Hoehn SL, Alexander SL, Hanson AC, Schroeder DR (2011) Preoperative Gabapentin for Acute Post-thoracotomy Analgesia: A Randomized, Double-Blinded,

Active Placebo-Controlled Study. *Pain Pract* doi: 10.1111/j.1533-2500.2011.00480.x

- 65 Koch T, Fichtner A, Schwemmer U, Standl T, Volk T, Engelhard K, Stevens MF, Putzke C, Scholz J, Zenz M, Motsch J, Hempel V, Heinrichs A, Zwissler B (2008) Levobupivacaine for epidural anaesthesia and postoperative analgesia in hip surgery: a multi-center efficacy and safety equivalence study with bupivacaine and ropivacaine. *Anaesthesist*. 57: 475-482
- 66 Koltun WA, Bloomer MM, Tilberg AF, Seaton JF, Ilahi O, Rung G, Gifford RM, Kauffman GL Jr (1996) Awake epidural anesthesia is associated with improved natural killer cell cytotoxicity and a reduced stress response. *Am J Surg* 171: 68-73
- 67 Kopacz DJ, Sharrock NE, Allen HW (1999) A comparison of levobupivacaine 0.125%, fentanyl 4 microg/mL, or their combination for patient-controlled epidural analgesia after major orthopedic surgery. *Anesth Analg* 89: 1497-1503
- 68 Kopin IJ, Rundqvist B, Friberg P, Lenders J, Goldstein DS, Eisenhofer G (1998) Different relationships of spillover to release of norepinephrine in human heart, kidneys, and forearm. *Am J Physiol* 275: 165-173
- 69 Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M, Hering W (2004) Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 98: 1050-1055
- 70 Larsen R (2002) *Anästhesie*. 7. Auflage, Urban und Fischer, Kapitel 8: 163-166, 183 Kapitel 23: 545 ff., Kapitel 31: 796, 802 ff.
- 71 Lehmann, KA (1995) Patient-controlled analgesia in treatment of postoperative pain. *Zentralbl Chir* 120: 1-15
- 72 Liu S, Carpenter RL, Neal JM (1995) Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 82: 1474-1506
- 73 Liu S, Wu CL (2007) The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesth Analg* 105: 789-808
- 74 Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, Thirlby RC, Rupp SM, Shine TS, Feinglass NG, Metzger PP, Fulmer JT, Smith SL (1995) Effects of perioperative analgesic technique on

- rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 83: 757-765
- 75 Liu SS, Wu CL (2007) Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth Analg* 104: 689 –702
- 76 Ljungqvist O et al (2005) Metabolic perioperative management: novel concepts. *Curr Opin Crit Care*. 11: 295-299
- 77 Loan WB, Morrison JD (1967) The incidence and severity of postoperative pain. *Br J Anaesth* 39: 695-698
- 78 Loris JL, Lamy ML (2003) Spinal Mechanisms contribute to Analgesia produced by Epidural Sufentanil combined with bupivacaine for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 97: 1446-1451
- 79 Macias A, Monedero P, Adame M, Torre W, Fidalgo I, Hidalgo F (2002) A randomized, double-blinded comparison of thoracic epidural ropivacaine, ropivacaine/fentanyl, or bupivacaine/fentanyl for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg* 95: 1344-1350
- 80 Mann C, Pouzeratte Y, Boccara G, Peccoux C, Vergne C, Brunat G, Domergue J, Millat B, Colson P (2000) Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 92: 433-441
- 81 Matot I, Drenger B, Weissman C, Shauli A, Gozal Y (2004) Epidural clonidine, bupivacaine and methadone as the sole analgesic agent after thoracotomy for lung resection. *Anaesthesia* 59: 861-866
- 82 Moore CM, Cross MH, Desborough JP, Burrin JM, Macdonald I.A, Hall GM (1995) Hormonal effects of thoracic extradural analgesia for cardiac surgery. *Br J Anaesth* 75: 387-393
- 83 Moore CM, Desborough JP, Powell H, Burrin JM, Hall GM (1994) Effects of extradural anaesthesia on interleukin-6 and acute phase response to surgery. *Br J Anaesth* 72: 272-279
- 84 Moore CM, Hall GM (1995) Hormonal effects of thoracic extradural analgesia for cardiac surgery. *Br J Anaesth* 75: 387-393
- 85 Mourisse J, Hasenbos MA, Gielen MJ, Moll JE, Cromheecke GJ (1992) Epidural

- bupivacaine, sufentanil or the combination for postthoracotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 36: 70-74
- 86 Murphy JD, Yan D, Hanna MN, Bravos ED, Isaac GR, Eng CA, Wu CL (2010) Comparison of the postoperative analgesic efficacy of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol to intravenous patient-controlled analgesia with opioids. *J Opioid Manag* 6: 141-147
- 87 Ozyalcin NS, Yucel A, Camlica H, Dereli N, Andersen OK, Arendt-Nielsen L (2004) Effect of pre-emptive ketamine on sensory changes and postoperative pain after thoracotomy: comparison of epidural and intramuscular routes. *Br J Anaesth* 93: 356-361
- 88 Pansard JL, Mankikian B, Bertrand M, Kieffer E, Clergue F, Viars P (1993) Effects of thoracic extradural block on diaphragmatic electrical activity and contractility after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 78: 63-71
- 89 Park WY, Thompson JS, Lee KK (2001) Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg* 234: 560-571
- 90 Pascual C, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bredle DL, Reinhart K (1997) A controlled study of leukocyte activation in septic patients. *Intensive Care Med* 23: 743-748
- 91 Penning JP, Yaksh TL (1992) Interaction of intrathecal morphine with bupivacaine and lidocaine in the rat. *Anesthesiology* 77: 1186-2000
- 92 Pintaric TS, Potocnik I, Hadzic A, Stupnik T, Pintaric M, Jankovic VN (2011) Comparison of continuous thoracic epidural with paravertebral block on perioperative analgesia and hemodynamic stability in patients having open lung surgery. *Reg Anesth Pain Med* 36: 256-260
- 93 Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK (2007) Systemic analgesia: an update. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 42: 22-31
- 94 Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, Silbert BS, Peyton PJ, Parsons RW, Collins KS (2002) Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet* 359: 1276-1282

- 95 Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S (2000) Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 321: 1493
- 96 Salo M (1988) Immunosuppressive effects of blood transfusion in anaesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 89: 26-34
- 97 Salo M (1992) Effects of Anaesthesia and Surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 36: 201-220
- 98 Sanford M, Keating GM (2010) Levobupivacaine: a review of its use in regional anaesthesia and pain management. *Drugs* 70: 761-791
- 99 Scherer R, Schmutzler M, Giebler R, Erhard J, Stocker L, Kox WJ (1993) Complications related to thoracic epidural analgesia: a prospective study in 1071 surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 37: 370-374
- 100 Seeling W , Schmitz JE (1984) Glucose, ACTH, Kortisol, T4, T3 und rT3 im Plasma nach Cholezystektomie. *Reg Anaesth* 7: 1-10
- 101 Seitz W (1991) Stress and the endocrine system. A contribution to the value of endocrine parameters in anesthesia and surgery. *Anaesthesiol Reanim* 16: 147-158
- 102 Shine TS, Uchikado M, Crawford CC, Murray MJ (2007) Importance of perioperative blood glucose management in cardiac surgical patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 15: 534-538
- 103 Slinger PD, McRae K (2002) Regional Anesthesia for Thoracotomy. *Regional Anesthesia for Cardiothoracic Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, ch 7: 111 ff.
- 104 Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA (2004) Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 99: 482-495
- 105 Sugimachi K, Ueo H, Natsuda Y, Kai H, Inokuchi K, Zaitso A (1982) Cough dynamics in oesophageal cancer: Prevention of postoperative pulmonary complications. *Br J Surg*

69: 734-736

- 106 Tanaka K, Watanabe R, Harada T, Dan K (1993) Extensive application of epidural anesthesia and analgesia in a university hospital: incidence of complications related to technique. *Reg Anesth* 18: 34-38
- 107 Tønnesen E, Christensen NJ, Brinkløv MM (1987) Natural Killer Cell activity during cortisol and adrenaline infusion in healthy volunteers. *Eur.J Clin Invest* 17: 497-503
- 108 Tryba M (1993) Epidural regional anesthesia and low molecular heparin: Pro. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 28: 179-181
- 109 Tsui SL, Irwin MG, Wong CM, Fung SK, Hui TW, Ng KF, Chan WS, O'Reagan AM (1997) An audit of the safety of an acute pain service. *Anaesthesia* 52: 1042-1047
- 110 Uitvlugt A (1990) Managing complications of epidural analgesia. *Int Anesthesiol Clin* 28: 11-16
- 111 Van Aken H, Gogarten W, Brüssel T, Brodner G (2002) Epidural anaesthesia and analgesia in mayor surgery. *Lancet* 360: 568
- 112 Van de Velde M, Berends N, Kumar A, Devroe S, Devlieger R, Vandermeersch E, De Buck F (2009) Effects of epidural clonidine and neostigmine following intrathecal labour analgesia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Obstet Anesth* 18: 207-214
- 113 Vandermeulen E (2006) Systemic analgesia and co-analgesia. *Acta Anaesthesiol Belg* 57: 113-120
- 114 Von Dossow V, Welte M, Spies C (2001) Thoracic Epidural Anesthesia Combined with General Anesthesia: The Preferred Anesthetic Technique for Thoracic Surgery. *Anesth Analg* 92: 848-854
- 115 Wheatley RG, Schug SA, Watson D (2001) Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 87: 47-61
- 116 Wiebalck A, Brodner G, Van Aken H (1997) The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg* 85: 124-129

- 117 Wu CL, Caldwell MD (2002) Effect of post-operative analgesia on patient morbidity. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 16: 549-563
- 118 Wu CL, Cohen SR, Richman JM, Rowlingson AJ, Courpas GE, Cheung K, Lin EE, Liu SS (2005) Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology* 103: 1079-1088

8. DANKSAGUNG

Dem ehemaligen Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Universitätsklinik Homburg/Saar, Herrn Professor Reinhard Larsen, möchte ich für die in mir geweckte Begeisterung für das Fach Anästhesie sowie die Möglichkeit des wissenschaftlichen Arbeitens im Forschungslabor der Klinik danken.

Dem derzeitigen Direktor der Klinik, Herrn Professor Thomas Volk, danke ich für die Möglichkeit der Fortführung und Vollendung dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Hauke Rensing, meinem Doktorvater und Betreuer, für die Überlassung des Promotionsthemas, die Heranführung an das wissenschaftliche Arbeiten sowie seine stete berufliche und freundschaftliche Unterstützung beim Abfassen dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch Herrn Professor Michael Bauer sowie Herrn Privatdozent Andreas Kortgen für ihre fachkundige Beratung.

Ganz herzlich danke ich auch Frau Beate Wolf und Frau Dr. med. Dagmar Kaiser für die gute Zusammenarbeit und die tatkräftige Unterstützung bei der experimentellen Durchführung der Versuche.

Nicht zuletzt gilt mein tiefempfundener Dank meiner Familie. Meinen Eltern Michel und Fayza für ihre bedingungslose Liebe, die mich zu der Person gemacht hat, die ich bin. Ohne ihre moralische und finanzielle Unterstützung wäre nichts von alledem möglich gewesen. Meinen Brüdern Markus und Peter für ihre kontinuierliche Motivation. Und ganz besonders meinem geliebten Ehemann Uwe, der mir voller Liebe und Geduld jeder Zeit zur Seite stand.

Einen kleinen Dank möchte ich auch unserem Sohn aussprechen, der mir durch seine nahende Geburt den letzten nötigen Ansporn verlieh, diese Arbeit zu einem guten Ende zu führen.

9. LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name:	Böwer geb. Khalil Boutros
Vorname:	Susanna
Geburtsdatum:	13.02.1979
Geburtsort:	Frankfurt am Main
Familienstand:	verheiratet
Eltern:	Dr. med. Michel Khalil Boutros Fayza Khalil Boutros (geb. Fouad Guirguis)

Schul Ausbildung

1985 – 1989	Grundschule am Weilbach, Flörsheim-Weilbach
1989 – 1997	Humboldt-Gymnasium Wiesbaden
Juni 1997	Allgemeine Hochschulreife

Studium

1997 – 2004	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
September 2000	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
März 2003	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
April 2004	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Weiterbildung

März 2005 – März 2010	Assistenzärztin an der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Homburg/Saar
Juni 2008	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
Juni 2010	Facharztprüfung für Anästhesiologie
seit November 2010	Fachärztin am akademischen Lehrkrankenhaus der Université libre de Bruxelles – CHU St. Pierre, Brüssel, Belgien