

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Das chronische Postthorakotomie Schmerzsyndrom:
Eine vergleichende Untersuchung zweier Analgesieverfahren
(PCEA und PCA+Ketamin)**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Jan Pottebaum
aus Telgte

Mainz, 2010

Wissenschaftlicher
Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

14. Dezember 2010

Inhaltsverzeichnis

III

Abkürzungsverzeichnis

V

1. Einleitung	1
1.1 Das chronische Postthorakotomie Schmerzsyndrom:	1
1.1.1 Definition des chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms:	1
1.1.2 Prävalenz des Postthorakotomie Schmerzsyndroms:	2
1.1.3 Risikofaktoren für die Entstehung eines Postthorakotomie Schmerzsyndroms:	3
1.2 Der chronische Postthorakotomie Schmerz:	3
1.2.1 Therapiemöglichkeiten des akuten und chronischen Postthorakotomie Schmerzes:	4
1.3 Präemptive oder präventive Analgesie:	6
1.4 Epiduralanästhesie (synonym Periduralanästhesie):	9
1.5 Ketamin:	12
2. Ziel der Untersuchung / Fragestellung	15
3. Material und Methoden	16
3.1 Studiendesign:	16
3.2 Patientenspektrum:	16
3.3 Perioperatives Analgesieverfahren bei Thorakotomiepatienten:	16
3.3.1 Standardeinstellung und -medikation der PCEA Pumpe:	18
3.3.2 Standardeinstellung und -medikation der PCA Pumpe:	18
3.3.3 Standardmedikation Ketamin intravenös:	18
3.4 Postoperative Schmerztherapie:	18
3.5 Patientenauswahl:	19
3.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien:	19
3.6 Datenerfassung:	20
3.6.1 Retrospektive Datenerhebung:	20
3.6.2 Telefoninterview:	20
3.7 Statistische Auswertung der Daten:	21
4. Ergebnisse	23
4.1 Stichprobendeskription:	23
4.2 Outcome-Kriterium Schmerz:	27
4.2.1 Potentielle Kovariablen - Testung auf Kovariablen-Status:	27
4.2.2 Testung der Schmerzvariablen:	29
4.2.3 Testung des Schmerzsyndroms:	36
4.3 Testung OP-naher Outcome-Kriterien:	37
4.4 Komplikation Harnverhalt:	38
4.5 Patientenzufriedenheit:	38
4.6 Testung der Nachbefragungskriterien:	40
5. Diskussion	42
5.1 Bewertung der Prävalenz des chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms:	42
5.2 Geschlechterverteilung bei den Analgesieverfahren:	44
5.3 Patientenalter:	44

Inhaltsverzeichnis

VI

5.4	Verteilung der Hauptdiagnosen bei den Analgesieverfahren:	45
5.5	Zeitraum zwischen Operation und Nachbefragung:	45
5.6	Auswertung der Schmerzvariablen (Schmerzniveau, Schmerzdifferenz, Therapiedauer):	45
5.7	Auswertung der Schmerzvariablen "Kein Schmerz / Schmerz":	46
5.8	Das Postthorakotomie Schmerzsyndrom:	47
5.9	Komplikationen:	48
5.9.1	Komplikation Harnverhalt:	48
5.10	Weitere Nachbefragungskriterien:	49
5.11	Beantwortung der Fragestellung:	49
5.12	Kritische Bewertung der Untersuchung:	49
5.13	Empfehlung für zukünftige Untersuchungen:	50
5.14	Schlussfolgerung:	50
6.	Zusammenfassung:	52
7.	Literaturverzeichnis:	54
8. Anhang	Patientenerhebungsbogen:	62
	Schmerzprotokoll:	63
	Danksagung:	64
	Lebenslauf:	65

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
et al.	et alii
etc.	et cetera
g	Gramm
h	Stunde
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
kg	Kilogramm
KG	Kilogramm Körpergewicht
M	Mittelwert
mg	Milligramm
min	Minute
µg	Mikrogramm
ml	Milliliter
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PASW	Predictive Analytics Software
PCA	Patient Controlled Anaesthesia
PCEA	Patient Controlled Epidural Anaesthesia
PDA	Periduralanästhesie
postOP	postoperativ
ggf.	gegebenenfalls
L	lumbaler Wirbelkörper / Segment
OP	Operation
s.o.	siehe oben
SPSS	Superior Performing Software System
Tab.	Tabelle
TEA	thorakale Epiduralanästhesie
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
Th	thorakaler Wirbelkörper / Segment
u.a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
%	Prozent

1. Einleitung

1.1 Das chronische Postthorakotomie Schmerzsyndrom:

Chronische Schmerzen im Narbenbereich nach Thorakotomien sind ein bekanntes und häufiges Problem. In der Literatur wird die Prävalenz des chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms sechs Monate postoperativ zwischen 52% und 75% angegeben [18,26,37,46,47,53].

Zusätzlich zu der, in den meisten Fällen schweren Grunderkrankung, werden die Patienten durch den chronischen Schmerz beeinträchtigt und zum Teil auch in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt.

Näher erläutert wird die Definition des chronischen Schmerzes nach einer Thorakotomie (im weiteren Verlauf als Postthorakotomie Schmerzsyndrom bezeichnet), die relative Häufigkeit dieser Schmerzen, Risikofaktoren für die Schmerzchronifizierung, die Schmerzcharakteristik, Therapiemöglichkeiten und die Möglichkeit der Schmerzprävention durch Periduralanästhesie und NMDA-Rezeptorantagonisten in Kombination mit Opioiden.

1.1.1 Definition des chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms:

Das chronische Postthorakotomie Schmerzsyndrom ist definiert als ein mindestens 2 Monate postoperativ wiederauftretender oder anhaltender Schmerz entlang der Thorakotomienarbe [24].

Der Untersuchungszeitraum der meisten Studien ist uneinheitlich und liegt bei drei und sechs Monaten postoperativ [46,57], sechs Monaten postoperativ [53] oder zwischen 6 Monaten und 3,5 Jahren nach der Operation [47].

Maguire et al. untersuchten das Auftreten chronischer Schmerzen in einem Zeitraum von sieben Monaten bis zu sieben Jahren postoperativ [37].

1.1.2 Prävalenz des Postthorakotomie Schmerzsyndroms:

Pluijms et al. konnten eine Prävalenz chronischer Schmerzen nach Thorakotomien von 52% innerhalb einer postoperativen Zeitspanne zwischen sechs Monaten und dreieinhalb Jahren nachweisen [47].

Dajczman et al. fanden eine Prävalenz des Postthorakotomie Schmerzsyndroms von 55% mehr als ein Jahr postoperativ [18].

In einer retrospektiven Untersuchung mit 600 Patienten lag die Prävalenz chronischer Schmerzen bei 57% sieben bis zwölf Monate postoperativ, bei 36% vier bis fünf Jahre postoperativ und bei 21% sechs bis sieben Jahre postoperativ [37].

Perttunen et al. untersuchten in einer prospektiven Studie 100 Patienten, die überwiegend intraoperativ eine Interkostalblockade mit Bupivacain, zum Teil aber auch eine Epiduralanästhesie oder eine Patient-controlled analgesia (PCA) erhielten. Es wurde eine Prävalenz des Postthorakotomie Schmerzsyndroms von 80% drei Monate postoperativ, 75% sechs Monate postoperativ und 61% ein Jahr postoperativ festgestellt [46].

Ein Vergleich zwischen zwei Patientengruppen bezüglich des Postthorakotomie Schmerzsyndroms, die entweder eine thorakale Epiduralanästhesie oder einen Interkostalblock mit Bupivacain und eine intravenöse PCA Pumpe mit Oxycodon erhielten wurde prospektiv, nicht randomisiert an 114 Patienten durchgeführt.

Nach drei Monaten gaben 11% der Epiduralanästhesiegruppe und 29% der PCA Gruppe noch Schmerzen an, nach sechs Monaten lag die Prävalenz chronischer Schmerzen in der Epiduralanästhesiegruppe bei 12%, in der PCA Gruppe bei 23% [57].

Senturk et al. untersuchten in einer prospektiv, randomisierten Studie drei Analgesieverfahren, die präoperative Epiduralanästhesie, die postoperative Epiduralanästhesie und die intravenöse PCA an thorakotomierten Patienten. 68% aller 69 untersuchten Patienten gaben zwei Monate postoperativ noch Schmerzen an, die Prävalenz für chronische Schmerzen lag sechs Monate postoperativ bei 62% [53].

Eine Prävalenz von 52% für chronischen Schmerz 18 Monate nach einer Thorakotomie konnten Katz et al. in einer prospektiven, randomisierten Studie nachweisen [26].

1.1.3 Risikofaktoren für die Entstehung eines Postthorakotomie Schmerzsyndroms:

Die Beziehungen zwischen starken Wundschmerzen, der Schmerztherapie und der Intensität von akutem und chronischem Schmerz sind komplex und stellen für die behandelnden Anästhesisten und Chirurgen keinen einfachen Weg dar [8].

Als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Postthorakotomie Schmerzsyndroms gelten starke Schmerzen in den ersten postoperativen Tagen [22,26,43,47,53].

Ein höheres Risiko für das weibliche Geschlecht ein Postthorakotomie Schmerzsyndrom zu entwickeln, wird beschrieben [22].

Das Auftreten stärkerer Schmerzen bei Frauen in den ersten postoperativen Tagen nach einer Thorakotomie im Gegensatz zu den untersuchten Männern konnte in einer Untersuchung gezeigt werden, ohne hierfür eine Ursache anzuführen [44].

Vor- oder Nachteile für eine bestimmte Thorakotomietechnik bezüglich der Entwicklung eines Postthorakotomie Schmerzsyndroms, konnten in einer Übersichtsarbeit nicht gefunden werden [49].

1.2 Der chronische Postthorakotomie Schmerz:

Für die Pathogenese des Postthorakotomie Schmerzes werden verschiedene Einflüsse verantwortlich gemacht, unter anderem die Schnittinzision, nozizeptive und neuropathische Komponenten [52].

Baron [6] beschreibt die Entstehung chronischer neuropathischer Schmerzen durch eine Schädigung somatosensorischer Nervenstrukturen im peripheren oder zentralen Nervensystem. Er diagnostiziert diesen Schmerz an Hand folgender somatosensorischer Symptome:

Sensible Ausfälle, Negativsymptome wie Hypästhesie und Hypalgesie sowie Positivsymptome wie brennende Dauerschmerzen, einschließende Attacken und evozierte Schmerzen. Als charakteristische Beschwerden gibt er Kribbelparästhesien, Dysästhesien und spontane sowie evozierte Schmerzen an.

In einer Untersuchung an Ratten konnten Buvanendran et al. [10] einen Zusammenhang zwischen der Dauer der Rippenspreizung (5, 30 und 60 Minuten) bei Thorakotomien und dem Auftreten einer Allodynie 10 Tage postoperativ feststellen. Die Tiere in der 60 Minutengruppe entwickelten zu 50 % eine Allodynie und zeigten in der 14 Tage postoperativ entnommenen Histologie des Interkostalnerven eine Degeneration der entsprechenden Axone. Ein weiteres Rattenmodell entwickelten Nara et al., in dem sie zeigen konnten, dass eine Schädigung der Interkostalnerven zu einem chronischen Postthorakotomie Schmerz und einer Zunahme von spinalen Neurokinin-I Rezeptoren führt [41].

Den Mechanismus der Nervenschädigung während einer Thorakotomie untersuchten Rogers et al. an 13 Patienten, bei denen intraoperativ evozierte Potentiale der Interkostalnerven abgeleitet wurden. Eine Schädigung der Interkostalnerven trat bei allen Patienten durch den Rippenspreizer auf. Es wird ein Zusammenhang zwischen der nicht vollständig zurückgebildeten Neurapraxie und der Ausbildung eines Postthorakotomie Schmerzsyndroms vermutet [50].

Dagegen konnte in einer prospektiven Untersuchung an 33 Patienten kein Zusammenhang zwischen der Schädigung des Interkostalnerven und der Ausbildung eines chronischen Schmerzsyndroms drei Monate postoperativ nachgewiesen werden [36].

1.2.1 Therapiemöglichkeiten des akuten und chronischen Postthorakotomie Schmerzes:

Häufige Anwendung in der Akutschmerztherapie finden die thorakale Epiduralanästhesie, die Patienten kontrollierte Analgesie (PCA) und die

intravenöse Gabe von Opioiden. Kombiniert werden diese Verfahren durch interkostale Lokalanästhesie und die Gabe von nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Medikamenten und Paracetamol.

Kryoanalgesie, interpleurale Blockaden, paravertebrale Blockaden, subarachnoidale Infusionen, Ketamin und transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) sind weniger gebräuchliche Verfahren [30].

Als eine der relevantesten Methoden wird die Epiduralanästhesie mit einer Kombination aus Lokalanästhetikum und einem lipophilem Opioid zur postoperativen Schmerztherapie nach Thorakotomien aufgeführt [4].

Häufig findet die systemische Opioidgabe als Eckpfeiler der postoperativen Schmerztherapie nach Thorakotomien Verwendung, auch in Kombination mit interkostalen oder interpleuralen Regionalanästhesieverfahren [29].

In einer prospektiven, randomisierten Studie an jeweils 25 Patienten mit Epiduralanästhesie und 25 Patienten mit intravenöser, Patienten kontrollierter Analgesie nach einer Thorakotomie, konnte für beide Verfahren eine sichere und effektive Analgesie nachgewiesen werden. Unter der Epiduralanästhesie wurde eine signifikant bessere analgetische Wirkung sowie eine deutlich geringere Inzidenz der unerwünschten Wirkungen, Sedierung und Übelkeit erzielt. Tendenzielle Vorteile im Hinblick auf Lungenfunktionsparameter, die subjektive Allgemeinbefindlichkeit der Patienten und die Krankenhausaufenthaltsdauer zeigte die Epiduralanästhesiegruppe [5].

Die Paravertebralanalgesie ist ein Verfahren, das bei gleicher Analgesiequalität einige Vorteile gegenüber der Epiduralanästhesie aufweist. So soll die Anlage der Paravertebralanästhesie technisch einfacher durchführbar sein, als die einer thorakalen Epiduralanästhesie. Die einseitige Wirkung führt zu einer geringeren Sympathikusblockade und somit zu einer geringeren Rate an Blutdruckabfällen und Harnverhalten [16].

Auch von Richardson et al. wird die paravertebrale Blockade als bessere Alternative zur Epiduralanästhesie bezeichnet. In einer randomisierten Untersuchung an 100 Patienten, an denen eine Thorakotomie durchgeführt wurde, zeigte die paravertebrale Blockade Vorteile gegenüber der Epiduralanästhesie in Bezug auf die Analgesie, die Lungenfunktion, die

neuroendokrine Stressantwort und die postoperative respiratorische Morbidität [48].

Regionalanästhesieverfahren sind während des perioperativen Zeitraumes gebräuchlich und zur Akutschmerztherapie in den ersten postoperativen Tagen anwendbar. Dagegen wird der chronische Schmerz, insbesondere nach der Krankenhausentlassung, in der Regel durch eine orale Schmerzmedikation behandelt.

Zur Therapie und Prophylaxe neuropathischer Schmerzen sollte eine effektive Schmerztherapie so früh und so intensiv wie möglich eingeleitet werden. Zur Behandlung wird die systemische Verabreichung von vier Substanzgruppen mit unterschiedlichen pharmakologischen Wirkprinzipien, nämlich Kalziumkanal modulierende Antikonvulsiva, Natriumkanal Blocker, trizyklische Antidepressiva und Opioide, die untereinander kombiniert werden können empfohlen [6].

Entgegen einer noch häufig bestehenden Meinung, Opioide seien zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen ungeeignet, konnte gezeigt werden, dass höher dosierte Opioide effektiver als niedrig Dosierte die Intensität des neuropathischen Schmerzes vermindern [51].

Falls der chronische Schmerz einer medikamentösen Therapie nicht zugänglich ist, wird ein multimodales und multidisziplinäres Vorgehen bei der Therapie des chronischen Postthorakotomie Schmerzes empfohlen [15].

1.3 Präemptive oder präventive Analgesie:

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit dem Zeitpunkt der Analgetikagabe bzw. der Regionalanästhesie im perioperativen Verlauf.

Es bestehen die Möglichkeiten das Schmerzmittel vor Beginn der Noxe (Hautschnitt zur OP) zu applizieren, während der laufenden Operation, nach der Operation vor Ausleitung der Allgemeinanästhesie oder nachdem der Patient wieder aus der Allgemeinanästhesie aufgewacht ist.

Abhängig vom Zeitpunkt der Schmerzmedikamentengabe bzw. Lokalanästhetikagabe wird die Analgesie als präemptiv oder präventiv bezeichnet, solange der Patient keine Schmerzen angibt.

Als präemptive Analgesie wird die Medikamentengabe vor Beginn der Gewebeerstörung (Hautschnitt) bezeichnet, wodurch eine periphere und zentrale Wahrnehmung und Weiterleitung des Schmerzreizes unterdrückt werden und die Ausbildung des „Schmerzgedächtnisses“ verhindert werden soll [17,60].

Die präventive Analgesie zielt dagegen auf intraoperative Maßnahmen zur Verminderung postoperativer Schmerzen und des Analgetikaverbrauchs durch eine Reduzierung peripherer und zentraler Schmerzwahrnehmungen, die durch präoperative, intraoperative und postoperative Einflüsse entstehen [27].

Ein präemptiver Effekt in Bezug auf eine Verminderung postoperativer Schmerzen konnte für die Substanzen Fentanyl und Ketamin in einer doppelblinden, randomisierten Studie mit 27 Patientinnen, nachgewiesen werden [58].

Lavand´homme et al. untersuchten an 85 Patienten, die sich einer Kolonresektion unterzogen, in einer randomisierten, Doppelblindstudie verschiedene perioperative Analgesieregime. Dabei konnten sie einen präventiven analgetischen Effekt für die Kombination von Epiduralanästhesie und Ketamin zeigen [31].

Einen besseren Effekt in Bezug auf postoperativen Schmerz durch präoperative epidurale Gabe von Morphin und Ketamin gegenüber der intraoperativen Gabe, fanden Choe et al. in einer Untersuchung an 60 Gastrektomiepatienten [14].

In einer Metaanalyse zum Effekt präemptiver Epiduralanästhesie auf den Postthorakotomie Schmerz, konnten Bong et al. eine mögliche Reduktion des Akutschmerzes aber keinen Einfluss auf die Inzidenz chronischen Schmerzes zeigen [11].

Katz et al. untersuchten an jeweils 15 Patienten die epidurale Gabe von Fentanyl vor und nach Hautschnitt bei Thorakotomien. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Fentanylgabe vor Schnitt zu einer Reduktion des

postoperativen Morphinverbrauchs und zu einem geringeren postoperativen Schmerz führt, des weiteren könnte die präemptive Analgesie eine zentrale Sensibilisierung durch den Schmerzreiz vermindern [28].

In einer Übersichtsarbeit doppelblinder, randomisierter Studien zum Einfluss präemptiver Analgesie auf den postoperativen Schmerzverlauf konnten Moiniche et al. keinen eindeutigen Effekt nachweisen. Die Autoren empfehlen keine weiteren Untersuchungen über den Zeitpunkt einer einzelnen Analgetikagabe (prä-, intra- oder postoperativ) anzustellen, sondern fordern Studien, die protektive Analgesieregime zur Verhinderung einer Schmerzsensibilisierung (präventive Analgesie) prüfen sollen [39].

27 Untersuchungen im Zeitraum von April 2001 bis April 2002, davon 12 zur präemptiven Analgesie und 15 zur präventiven Analgesie verglichen Katz und McCartney in ihrer Arbeit. Einen Nutzen in Bezug auf geringere postoperative Schmerzen und einen verminderten postoperativen Analgetikaverbrauch konnte durch 60% der präventiven und 41,7% der präemptiven Untersuchungen dargestellt werden. Die Autoren empfehlen die klassische Definition präemptiver Analgesie zu Gunsten einer präventiven Analgesie zu verlassen [27].

Doyle und Bowler untersuchten jeweils 15 Thorakotomiepatienten mit Schmerzregimen vor und nach der Operation. Das präemptive Schmerzregime zeigte einen Effekt bezüglich einer verminderten Schmerzintensität 48 Stunden postoperativ, kein Effekt konnte in Bezug auf den Analgetikaverbrauch, Komplikation, Langzeit-outcome und die Inzidenz chronischer Postthorakotomie Schmerzen gezeigt werden [20].

Neustein et al. konnten in einer doppelblinden Studie an 32 Patienten, die für eine elektive Thorakotomie eine Epiduralanästhesie prä- oder intraoperativ erhielten, keinen präemptiven Effekt jenseits von sechs Stunden postoperativ feststellen. Die präoperative Gruppe hatte einen verminderten intraoperativen Narkosebedarf und empfand nur während ersten 6 Stunden postoperativ geringere Schmerzen als die Kontrollgruppe [42].

In einer ähnlichen Studie einer prä- oder postoperativen Epiduralanästhesie an Thorakotomiepatienten, konnten Yegin et al. einen Effekt für die präoperative

Gruppe auf ein geringeres Schmerzniveau nur bis zu 12 Stunden postoperativ nachweisen. Nach 24 und 48 Stunden unterschieden sich die beiden Gruppen nicht mehr signifikant [62].

Einen präemptiven Effekt auf das Schmerzniveau am zweiten und dritten postoperativen Tag, sowie auf einen chronischen Postthorakotomie Schmerz 6 Monate postoperativ, konnten Obata et al. an 70 Patienten, die einen Epiduralkatheter zur Thorakotomie erhielten, nachweisen [43].

Keinen präemptiven Effekt einer Epiduralanästhesie mit Bupivacain an 45 Thorakotomiepatienten 48 Stunden postoperativ konnten Aguilar et al. in ihrer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie nachweisen [2].

Ebenfalls keinen präemptiven Effekt von zwei verschiedenen Lokalanästhetika auf die Entstehung neuropathischer Schmerzen konnten Abdi et al. im Rattenversuch zeigen [1].

Der Vergleich der einzelnen Untersuchungen ist schwierig, da einige Studien die präoperative Gabe einer Substanz mit der postoperativen Gabe vergleichen, andere die präoperative Gabe einer Substanz mit einer postoperativen Plazebogabe. Des Weiteren werden die Begriffe „präemptiv / präventiv“ nicht immer einheitlich verwendet.

In der im folgenden dargelegten Untersuchung erfolgt die Medikamentengabe bei beiden bezüglich des chronischen Schmerzsyndroms untersuchten Analgesieverfahren vor Operationsbeginn (Epiduralanästhesie in der PCEA Gruppe, Ketamingabe in der PCA+Ketamingruppe). Da beide Analgesieverfahren perioperativ kontinuierlich weitergeführt werden, kann ein eventueller präemptiver Effekt nicht von einer präventiven Wirkweise differenziert werden.

1.4 Epiduralanästhesie (synonym Periduralanästhesie):

Bei der Epiduralanästhesie wird der Raum, der das Rückenmark inklusive der harten Hirnhaut (Dura mater) von außen umgibt, punktiert. Die Epiduralanästhesie kann durch eine einzelne Gabe eines Lokalanästhetikums über die Punktionsnadel erfolgen, normalerweise wird aber über die Nadel ein

dünnere Kunststoffkatheter eingeführt, der nach deren Entfernen mehrere Tage, in extremen Fällen Wochen, liegenbleibt.

Über diesen Katheter kann kontinuierlich ein Lokalanästhetikum, ggf. kombiniert mit einem Opioid, zur Schmerztherapie gegeben werden. Die Analgesie und Anästhesie breitet sich sowohl kranial als auch kaudal der Punktionsstelle aus. Die Höhe der Ausdehnung ist vom applizierten Volumen abhängig, die Qualität der Anästhesie (ggf. bis zur völligen motorischen Blockade) ist von der Konzentration des Lokalanästhetikums abhängig.

Neben der Wirkung des Lokalanästhetikums auf die sensiblen und motorischen Nerven werden zusätzlich die sympathischen Fasern blockiert. Dieser Effekt kann zu unerwünschten Hypotensionen und Bradykardien führen, hat aber gleichzeitig den erwünschten Effekt einer besseren Koronarperfusion (Blockade der Segmente Th1-Th5) und einer verbesserten Splanchnikusdurchblutung durch die Sympathikusblockade im Splanchnikusgebiet bei der thorakalen Periduralanästhesie.

Diese Effekte sind ein wesentlicher Vorteil der thorakalen gegenüber der lumbalen Epiduralanästhesie.

Die thorakale Epiduralanästhesie vermindert den kardialen Sauerstoffverbrauch und führt zu einer verbesserten Koronardurchblutung [12].

Um eine optimale Analgesieausbreitung zu erzielen, sollte die Epiduralanästhesie in der Mitte der segmentalen Versorgung des zu operierenden Bereiches angelegt werden.

Daher sollte u.a. bei thorakalen Operationen die Epiduralanästhesie auch im thorakalen Bereich trotz der schwierigeren Anlage (Dornfortsätze der Wirbelkörper stehen steiler als im lumbalen Bereich) und der Gefahr einer Traumatisierung des Rückenmarkes (im lumbalen Bereich endet das Rückenmark in Höhe L2/L3 und geht in die Cauda equina über) durchgeführt werden.

Einen deutlichen Vorteil der thorakalen Periduralanästhesie gegenüber einer Patienten kontrollierten Analgesie mit Morphin konnte in einer Untersuchung an 38 Thorakotomiepatienten bezüglich einer besseren postoperativen Erholung des kardiovaskulären Systems gezeigt werden [33].

Patienten mit kardiopulmonalen Vorerkrankungen, die eine perioperative Epiduralanästhesie erhielten, zeigten während der Einlungenbeatmung eine bessere Oxygenierung und eine stabilere Hämodynamik als die Kontrollgruppe [59].

Eine Verminderung thromboembolischer Komplikationen und eine geringere Verschlussrate von Gefäßprothesen, ein positiver Effekt auf die postoperative Lungenfunktion und den Gastrointestinaltrakt mit einer verminderten postoperativen Ileusrate, eine mögliche Verminderung postoperativer Infektionen sowie ein besseres kognitives postoperatives Outcome der Patienten wird beschrieben [12].

Risiken und Komplikationen der Epiduralanästhesie sind die akzidentelle Duraperforation mit anschliessendem postspinalen Kopfschmerz, Parästhesien und Nervenverletzungen mit Ausbildung einer Paraplegie als dramatischste Komplikation, die meistens durch ein epidurales Hämatom oder einen epiduralen Abszess ausgelöst wird und der sofortigen neurochirurgischen Intervention bedarf.

Als Komplikationen durch die Gabe von Lokalanästhetika sind eine Beeinträchtigung der Hämodynamik und die akzidentelle intravaskuläre oder intrathekale Injektion, mit der Entwicklung einer Lokalanästhetikaintoxikation oder Ausbildung einer hohen Spinalanästhesie zu nennen.

Die epidurale Gabe von Opioiden kann zu einer Verminderung des Atemantriebs und zu generalisiertem Juckreiz führen [12].

Daher sollte die zusätzliche systemische Gabe von Opioiden bei Patienten mit Epiduralkathetern, über die ebenfalls Opioide gegeben werden, unterbleiben bzw. nur unter größten Vorsichtsmaßnahmen und engmaschigem Monitoring der Atmung und Oxygenierung erfolgen.

Unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiko gilt die thorakale Epiduralanästhesie als sicheres Verfahren und führt nicht zu mehr Komplikationen als die lumbale Epiduralanästhesie [21].

1.5 Ketamin:

Ketamin, ein N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptorantagonist, ist als Injektionsanästhetikum und in niedriger Dosierung als Analgetikum gebräuchlich.

Zahlreiche Untersuchungen befassen sich mit dem Stellenwert von Ketamin zur präemptiven bzw. präventiven Analgesie.

Neben der analgetischen Wirkung von Ketamin wird auch eine Wirkung auf die neuronale Plastizität im Hinterhorn des Rückenmarkes diskutiert. Dabei kommt es unter dem Einfluss nozizeptiver Reize zu Veränderungen der Zellfunktion, die zu langanhaltenden Hyperalgesien führen können. Durch eine präemptive Ketamingabe kann die Entstehung eines solchen „Schmerzgedächtnisses“ tierexperimentell verhindert werden [32].

Im Rattenmodell konnte ein präemptiver analgetischer Effekt für intrathekal verabreichtes Ketamin nachgewiesen werden [9].

Ebenfalls einen präemptiven analgetischen Effekt für intravenös verabreichtes Ketamin konnten Nagasaka et al. in einer Studie an Katzen nachweisen [40].

Ein präventiver analgetischer Effekt für Ketamin in Bezug auf eine durch Opiode induzierte langfristige Hyperalgesie im Rattenmodell konnte durch Celerier et al. gezeigt werden [13].

In einer vergleichenden Arbeit mit insgesamt 24 Untersuchungen zum präventiven analgetischen Effekt von Ketamin konnte McCartney et al. sowohl eine Schmerzreduktion als auch einen geringeren Schmerzmittelkonsum unter Ketamingabe zeigen [38].

Eine Schmerzprävention durch subanästhetische intraoperative Ketamingabe beschreiben Himmelseher und Durieux in einer Übersichtsarbeit [23]. Postoperative Schmerzen und Morphingebrauch waren bei Patienten nach rektaler Adenokarzinomoperation durch intraoperative Ketamingabe (intravenös) gegenüber der epiduralen Ketamingabe und der Kontrollgruppe signifikant verringert [19].

Durch eine präemptive epidurale Ketaminapplikation konnte der intra- und postoperative Analgetikaverbrauch nach Thorakotomie, im Gegensatz zur

intramuskulären Gabe und der Kontrollgruppe ohne Ketamin, gesenkt und die postoperative Hyperalgesie reduziert werden [45].

Bei einem Vergleich zwischen epiduraler und intravenöser präemptiver Ketamingabe (0,5 mg/kgKG) an Gastrektomiepatienten konnte ein besserer postoperativer analgetischer Effekt für die epidurale Gruppe nachgewiesen werden, vermutlich führte die epidurale Applikation zu höheren Plasmaspiegeln in der postoperativen Phase (Depotwirkung mit verzögertem systemischen Wirkstoffspiegel), im Vergleich zur intravenösen Gruppe [61].

Die zusätzliche intravenöse Ketamingabe zur Epiduralanästhesie reduziert akuten und chronischen Postthorakotomie Schmerz während der ersten 3 Monate postoperativ [54].

Aida et al. konnten einen präemptiven analgetischen Effekt für die Kombination von intravenösem Ketamin und der epiduralen Gabe von Morphin bei Gastrektomiepatienten zeigen [3].

Der minimale Ketaminspiegel im Plasma, der die Wirkung einer Epiduralanästhesie mit Bupivacain und Morphin verstärkt, wird von Suzuki et al. mit etwa 20 µg/ml angegeben [55].

In einer Untersuchung von Lehmann und Klaschik an Patienten die sich einer Laparotomie unterzogen und nur präoperativ einen Ketamin Bolus intravenös erhielten, konnte kein präemptiver analgetischer Effekt nachgewiesen werden [32].

Den Einfluss des Zeitpunktes der Ketamingabe auf den postoperativen Morphinkonsum untersuchten Bilgin et al. und konnten zeigen, dass die intra- und postoperative Applikation zu geringeren Schmerzscores und geringerem postoperativem Morphingebrauch, im Gegensatz zur rein präoperativen Ketamingabe, führt [7].

Luigenbühl et al. untersuchten den Einfluss von niedrig dosiertem Ketamin auf die durch Remifentanil ausgelöste Analgesie, Hyperalgesie und Toleranz an 14 gesunden Probanden. Die Untersuchung zeigt, dass der Ketamineffekt abhängig von der Art des nozizeptiven Stimulus ist [34].

Einen besseren postoperativen Schmerzverlauf, geringeren Morphinverbrauch und weniger Nebenwirkungen konnten Javery et al. im Vergleich zwischen

patientenkontrollierter Analgesie mit Morphin oder Morphin und Ketamin für die Ketamingruppe zeigen [25].

In einer ähnlichen Studie an Patienten nach Wirbelsäulen- oder Hüfteingriffen verglichen Sveticic et al. verschiedene Regime postoperativer patientenkontrollierter Analgesie (PCA) mit Morphin und Ketamin und ermittelten ein Verhältnis von 1:1 für Morphin und Ketamin mit einem Sperrintervall von 8 Minuten als beste Einstellung für die PCA Pumpe [56].

2. Ziel der Untersuchung / Fragestellung

Die Epiduralanästhesie zeigt signifikante Vorteile gegenüber anderen Analgesieverfahren (systemische Opioidgabe ggf. in Kombination mit einer einmaligen Interkostalblockade mit 0,5% Bupivacain) bezüglich des Auftretens eines chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms [53,57].

Das Ziel dieser Untersuchung ist es zu klären, ob die zusätzliche Ketamingabe zur systemischen Opioidtherapie einen Einfluss auf die Prävalenz des chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms hat.

Unterscheiden sich die beiden Analgesieverfahren PCEA und PCA mit Ketamin in der Prävalenz des chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms oder sind beide gleichwertig?

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign:

Die Untersuchung wurde als retrospektive Kohortenstudie durchgeführt. Die Patientenauswahl und die Erhebung der perioperativen Daten erfolgte an Hand der existierenden Schmerzprotokolle. Die aktuellen Daten wurden durch ein telefonisches Interview erhoben.

3.2 Patientenspektrum:

Das Clemenshospital Münster ist ein Akutkrankenhaus der Schwerpunktversorgung mit 403 Betten. Jährlich werden etwa 14.000 Patienten/-innen stationär und 30.000 ambulant behandelt.

Das medizinische Leistungsspektrum der Klinik für Thoraxchirurgie umfasst: Die operative Behandlung bösartiger und gutartiger Tumore der Lunge, der Brustwand, des herznahen Raumes und des Zwerchfells, die Metastasenlaserchirurgie der Lunge, die operative Behandlungen von Infektionen des Brustkorbes, die operative und konservative Versorgung von Brustkorbverletzungen, die spezielle thoraxchirurgische Tumordiagnostik, sowie die spezielle Tumornachsorge.

Es werden etwa 300 größere Eingriffe (Thorakotomien) pro Jahr durchgeführt.

3.3 Perioperatives Analgesieverfahren bei Thorakotomiepatienten:

Patienten, bei denen eine elektive Thorakotomie geplant ist, werden in der Regel mit einer PCEA (**P**atient **C**ontrolled **E**pidural **A**naesthesia) Pumpe zur Schmerztherapie versorgt. Der Periduralkatheter wird normalerweise thorakal im Bereich von Th 5-7 präoperativ angelegt. Als Kontraindikationen der rückenmarknahen Regionalanästhesie gelten Gerinnungsstörungen, Infektionen (z.B. Pleuraempyem), die Ablehnung durch den Patienten und ggf. anatomische Besonderheiten (z.B. Morbus Bechterew). Gelegentlich ist die Anlage eines

thorakalen Periduralkatheters aus anatomischen Gründen erschwert bzw. unmöglich.

Die Patienten, denen kein Periduralkatheter angelegt werden kann, werden perioperativ mit Ketamin intravenös behandelt und erhalten postoperativ eine intravenöse PCA (**P**atient **C**ontrolled **A**nalgesia) Pumpe mit Piritramid.

Die Anästhesie während der Operation wird als **totale intravenöse Anästhesie** (TIVA) durchgeführt.

Als Hypnotikum wird Propofol in der Dosierung von 10 mg/kgKG/h während der ersten 10 Minuten, 8 mg/kgKG/h während der nächsten 10 Minuten und dann kontinuierlich mit 6 mg/kgKG/h verwendet. Zur Einleitung wird ein zusätzlicher Propofolbolus von 0,8 mg/kgKG gegeben.

Als Analgetikum erhalten die Patienten Remifentanyl in der Dosierung von 0,25 µg/kgKG/min mit einem Einleitungsbolus von 1 µg/kgKG.

Als Muskelrelaxans wird Cis-Atracurium in der Dosierung von 0,1 mg/kgKG verwendet.

Die volumenkontrollierte intraoperative Beatmung erfolgt mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 80-100%. Postoperativ werden die Patienten im OP Saal extubiert und verbleiben noch 1-2 Stunden im Aufwachraum, zur Beobachtung eventuell auftretender Nachblutungen, bevor die Verlegung auf die operative Intensivstation erfolgt.

Patienten mit einem Periduralkatheter erhalten vor Operationsbeginn einen 10 ml Bolus Bupivacain 0,25% und 0,1 mg Fentanyl epidural.

Die PCEA bzw. PCA Pumpen werden postoperativ im Aufwachraum angeschlossen.

Patienten ohne Periduralkatheter werden mit Piritramid intravenös titriert aufgesättigt, die weitere Piritramidgabe erfolgt über die PCA Pumpe.

Als Basisanalgetikum erhalten alle Patienten zusätzlich Paracetamol oral (4 mal 1 g/Tag), bei Kontraindikationen gegen Paracetamol verabreichen wir Diclofenac (2 mal 75 mg/Tag).

3.3.1 StandardEinstellung und -medikation der PCEA Pumpe:

Die Pumpen sind bestückt mit einem 733 ml fassenden Mischbeutel, der Bupivacain 0,175% und Sufentanil 0,75 µg/ml enthält. Als Basalrate erhält der Patient 7 ml/Stunde, ein Patientenbolus von 2 ml mit einer Sperrzeit von 20 Minuten ist optional abrufbar, das 4 Stundenlimit beträgt 52 ml. Verlässt der Patient die Intensiv- bzw. Observationsstation wird die Basalrate auf 5 ml/Stunde und das 4 Stundenlimit auf 44 ml reduziert.

3.3.2 StandardEinstellung und –medikation der PCA Pumpe:

Die Pumpen sind mit einer 50 ml fassenden Spritze bestückt, die 45 ml Piritramid mit einer Konzentration von 4 mg/ml enthält.

Es ist keine Basalrate eingestellt, der Patient kann sich einen 2 mg Piritramidbolus mit einer Sperrzeit von 10 Minuten abrufen. Das 4 Stundenmaximum beträgt 60 mg Piritramid.

3.3.3 Standardmedikation Ketamin intravenös:

Basierend auf Empfehlungen von Himmelseher und Durieux [23] erhalten die Patienten 0,5 mg/kgKG Ketamin intravenös vor Hautschnitt, eine kontinuierliche Ketamininfusion von 0,5 mg/kgKG/Stunde intraoperativ bis 30 Minuten vor Operationsende, postoperativ 120 µg/kgKG/Stunde in den ersten 24 Stunden und 60 µg/kgKG/Stunde in den nächsten 48 Stunden kontinuierlich intravenös.

3.4 Postoperative Schmerztherapie:

Alle Patienten werden postoperativ zweimal täglich visitiert, einmal durch den Akutschmerzdienst der Klinik für Anästhesiologie und einmal durch den Stationsarzt der Klinik für Thoraxchirurgie.

Es werden Anästhesieausbreitung, die Kathetereinstichstelle, Nebenwirkungen der Medikation und die Schmerzskala in Ruhe und bei Belastung („5-Finger-Skala“, 1= kein Schmerz, 5= unerträglicher Schmerz) erfasst und in einem speziellen Schmerzprotokoll dokumentiert.

Ein Auslassversuch der Schmerzpumpen wird abhängig vom Schmerzverlauf (der Patient sollte keinen bis geringen Ruheschmerz angeben), nach Entfernung der Thoraxdrainagen und unter Berücksichtigung der Patientenwünsche durchgeführt.

Mit Ausschalten der PCEA-Pumpe erhalten die Patienten als Basismedikation Paracetamol (4 X 1g) in Kombination mit Oxycodon/Naloxon (2 X 10/5 mg) und als Bedarfsmedikation Morphin (10mg).

Ist der Patient unter dieser Medikation schmerzarm bis schmerzfrei wird der Periduralkatheter 6-8 Stunden nach Ausschalten der PCEA Pumpe entfernt. Treten nach Beendigung der Lokalanästhetikawirkung starke Schmerzen auf, kann im Bedarfsfall die PCEA Pumpe wieder in Betrieb genommen werden und der Auslassversuch wird 1-2 Tage später wiederholt.

Da die PCA Pumpen Schmerzmittel nicht kontinuierlich, sondern nur auf Abruf des Patienten liefern, können diese nach Auslesung der abgerufenen Menge des Opioids entweder sofort entfernt werden, oder die Pumpe wird gestoppt und falls nicht mehr erforderlich am nächsten Tag entfernt.

3.5 Patientenauswahl:

Im Zeitraum vom 01.02.2005 bis zum 31.08.2006 (19 Monate) wurden die Schmerzprotokolle aller thorakotomierten Patienten ausgewertet.

Zwischen Operationstermin und telefonischem Interview sollte ein Mindestzeitraum von 6 Monaten vergangen sein.

3.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien:

Eingeschlossen wurden alle Patienten ab 18 Jahren, bei denen im entsprechenden Zeitraum eine elektive Thorakotomie (postero-lateraler Zugang) durchgeführt wurde.

Ausschlusskriterien für die Studie waren thorakoskopische Eingriffe, Re-Thorakotomien, Patienten jünger als 18 Jahre, Patienten mit zusätzlichem Interkostalkatheter, Thoraxtraumen, ein Wechsel des Analgesieverfahrens (erst

PCEA, dann PCA und Ketamin oder umgekehrt) und Patienten die im Clemenshospital bereits verstorben waren.

3.6 Datenerfassung:

Die Patientendaten wurden durch Auswertung der Schmerzprotokolle (siehe Anhang), des Klinikinformationssystems und des Telefoninterviews in einem standardisierten Datenerhebungsbogen (siehe Anhang) erfasst.

3.6.1 Retrospektive Datenerhebung:

Insgesamt wurden die Daten von 221 Patienten erfasst. Durch Auswertung der Schmerzprotokolle und des Krankenhausinformationssystems wurden Geburtsdatum, Geschlecht, Operationsdatum, Analgesieverfahren, Dauer der Schmerztherapie, Schmerzniveau in Ruhe und bei Belastung am 1. und 2. postoperativen Tag ("5-Fingerskala"), Hauptdiagnose (ICD), Patientenzufriedenheit 1. und 2. postoperativer Tag (Schulnote 1-5) und mögliche Komplikationen erfasst.

3.6.2 Telefoninterview:

Von den 221 Patienten waren zum Zeitpunkt des Telefoninterviews 20 Patienten nach Angaben Angehöriger bereits verstorben. 28 Patienten konnten nicht erreicht werden (angegebene Telefonnummer nicht vergeben und nicht zu ermitteln, Anschluss abgemeldet oder nach mehrmaligem Kontaktversuch nicht erreichbar). 173 Patienten konnten telefonisch erreicht werden, von diesen 173 nahmen alle an der Befragung teil.

Erfasst wurde bei der telefonischen Patientenbefragung das Datum der Befragung, es wurde nach Schmerzen oder Missempfindungen im Bereich der Operationswunde gefragt, zwischenzeitliche Schmerzfreiheit, Schmerzintensität in Ruhe und bei Belastung („5-Fingerskala“), Missempfindungen, Schmerzqualität, Beeinträchtigung im täglichen Leben durch diese Schmerzen und Medikation auf Grund der Schmerzen wurden abgefragt.

3.7 Statistische Auswertung der Daten:

Vorausgehend wurden die Verteilungen sämtlicher graduierten und kontinuierlichen Variablen der Studie - insbesondere Patientenalter, Schmerzniveau in Ruhe am ersten und zweiten postoperativen Tag, Schmerzniveau unter Belastung am ersten und zweiten postoperativen Tag, Dauer der postoperativen Schmerztherapie (Tage), Patientenzufriedenheit am ersten und zweiten postoperativen Tag, Zeitraum zwischen Operation und Nachbefragung (Monate), Schmerz in Ruhe (Nachbefragung) sowie Schmerz unter Belastung (Nachbefragung) - mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest (K-S-Einstichprobenstest) auf Übereinstimmung mit der Gauß'schen Normalverteilung getestet. Da sich bei 10 von insgesamt 11 Variablen zumeist hoch signifikante Abweichungen von dieser ideal-symmetrischen Verteilungsform ergaben, wird die gesamte inferenz-statistische Analytik der vorliegenden Studie mit non-parametrischen, sogenannten verteilungsfreien Verfahren durchgeführt.

Sofern Unterschiede zwischen den beiden angewandten Analgesieverfahren hinsichtlich kategorialer Variablen bzw. Nominalvariablen zu testen sind (z.B. Geschlecht, Hauptdiagnosen, Schmerzsyndrom (ja/nein), Komplikationen, Auftreten von Missempfindungen oder Beeinträchtigungen etc.), wird der Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit zusätzlicher Angabe der Assoziationskoeffizienten Phi oder Cramers V eingesetzt. In einem einzigen Fall - bei der Prüfung des Einflusses des Faktors Analgesieverfahren auf die Auftretenswahrscheinlichkeit der Komplikation "Harnverhalt" - wird auf den Binomialtest zugegriffen.

Die Testung der Analgesiekollektive auf Unterschied bezüglich kontinuierlicher und graduierter Variablen/Parametern wird mittels Mann-Whitney-U-Test (M-W-Test / U-Test) durchgeführt, der eine sehr teststarke Alternative zum parametrischen t-Test repräsentiert.

Als deskriptiv-statistische Kennwerte werden arithmetischer Mittelwert nebst Standardabweichung, Median nebst Quartilabstand, Minimum und Maximum

sowie die jeweilige Anzahl gültiger Werte (jeweilige Stichprobengröße) berichtet bzw. tabuliert. Als Methoden der grafischen Analyse kommen Kreisdiagramm, Balkendiagramm und Fehlerbalkendiagramm zur Anwendung.

Sämtliche prüfstatistischen Tests werden bei zweiseitiger Testung und bei Zugrundelegung des folgenden - weithin üblichen - Signifikanzstufensystems durchgeführt:

„nicht signifikant“: $p > 0.05$ (ns)

„signifikant“: Signifikanzniveau = 5% bzw. $\alpha = 0.05$ ($p \leq .05$) (*)

„sehr signifikant“: Signifikanzniveau = 1% bzw. $\alpha = 0.01$ ($p \leq .01$) (**)

„hoch signifikant“: Signifikanzniveau = 1‰ bzw. $\alpha = 0.001$ ($p \leq .001$) (***)

Alle statistischen Analysen wurden unter Zugriff auf das Statistik-Programmsystem PASW (Predictive Analytics Software), früherer Name: SPSS (Superior Performing Software System), Version 18.0 deutsch, auf einem Arbeitsplatz-PC mit Intel-Core-Duo-Prozessor unter dem Betriebssystem Windows 7 ausgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Stichprobendeskription:

Tabelle 1 und Abbildung 1 zeigen die Geschlechtsverteilung der N=173 erfassten Patienten.

Tab.(1): Geschlechtsverteilung bei den Analgesieverfahren

Geschl.	Statistik	Analgesieverfahren		Gesamt
		PCEA	PCA+ Ketamin	
männlich	Anzahl	95	27	122
	Prozent	70,4%	71,1%	70,5%
weiblich	Anzahl	40	11	51
	Prozent	29,6%	28,9%	29,5%
Gesamt	Anzahl	135	38	173
	Prozent	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat=0.007, df=1, p=0.935
Phi=0.01

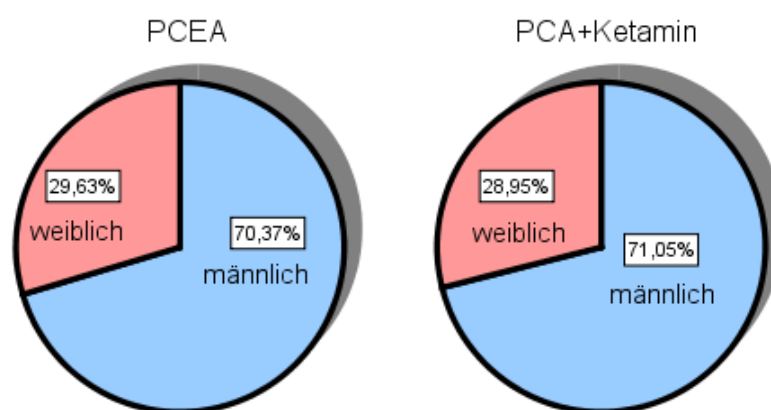


Abb.(1): Geschlechtsverteilung bei den Analgesieverfahren

Die Patientengruppen der beiden Analgesieverfahren setzen sich jeweils aus ca. 70 bzw. 71% Männern und 30 bzw. 29% Frauen zusammen. Zwischen diesen beiden Gruppen besteht somit kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Geschlechtsverteilung.

Tab.(2): Statistiken des Alters

Statistik	Analgesieverfahren	
	PCEA	PCA+ Ketamin
Mittelwert	61,25	53,55
Standardabweichung	10,44	15,13
Median	62,62	55,61
Quartilabstand	14,06	21,57
Minimum	21	20
Maximum	84	77
Gültige N	135	38

Mann-Whitney-U=1843.000, Z=-2.647, p=0.008**

Tabelle 2 zeigt, dass die Patienten der PCEA-Bedingung (M=61,3 Jahre) im Durchschnitt etwa 7-8 Jahre älter sind als diejenigen des PCA+Ketamin-Bedingung (M=53,6 Jahre). Dieser Unterschied erweist sich im Mann-Whitney-Test als sehr signifikant (p=0.008**).

Tab.(3): Verteilung der Hauptdiagnosen bei den Analgesieverfahren (zusammengefasst)

Hauptdiagnose	Statistik	Analgesieverfahren		Gesamt
		PCEA	PCA+ Ketamin	
Bösartige Neubildung der Bronchien oder der Lunge	Anzahl	81	7	88
	Prozent	60,0%	18,4%	50,9%
Gutartige Neubildung der Bronchien oder der Lunge	Anzahl	25	5	30
	Prozent	18,5%	13,2%	17,3%
Neubildung unbekanntes Verhaltens	Anzahl	2	0	2
	Prozent	1,5%	,0%	1,2%
Sonstige bösartige Neubildung	Anzahl	17	2	19
	Prozent	12,6%	5,3%	11,0%
Tuberkulose	Anzahl	2	0	2
	Prozent	1,5%	,0%	1,2%
Pyothorax	Anzahl	1	16	17
	Prozent	,7%	42,1%	9,8%
Pneumothorax	Anzahl	2	4	6
	Prozent	1,5%	10,5%	3,5%
Sonstige	Anzahl	5	4	9
	Prozent	3,7%	10,5%	5,2%
Gesamt	Anzahl	135	38	173
	Prozent	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat=74.427, df=7, p=0.000***
Phi=0.66

Tabelle 3 (s.o.) enthält die Auftretenshäufigkeiten der Hauptdiagnosen des Studienkollektivs, spezifiziert nach den beiden Analgesieverfahren. Diesen Daten lässt sich ein deutlicher Trend zu vermehrten Neubildungen innerhalb der PCEA-Gruppe gegenüber der PCA+Ketamin-Gruppe entnehmen. Um insbesondere im Spektrum der non-neoplastischen Diagnosen (Tuberkulose, Pyothorax, Pneumothorax und Sonstige) die für einen Signifikanztest erforderlichen Zellenbesetzungen zu erzielen, wurde die Variable "Hauptdiagnosen" dichotomisiert (Tabelle 4, Abbildung 2).

Tab.(4): Verteilung der (zusammengefassten) Hauptdiagnosen bei den Analgesieverfahren

Diagnose	Statistik	Analgesieverfahren		Gesamt
		PCEA	PCA+Ketamin	
Neoplasie	Anzahl	125	14	139
	Prozent	92,6%	36,8%	80,3%
Keine Neoplasie	Anzahl	10	24	34
	Prozent	7,4%	63,2%	19,7%
Gesamt	Anzahl	135	38	173
	Prozent	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat=58.367, df=1, p=0.000***
Phi=0.58

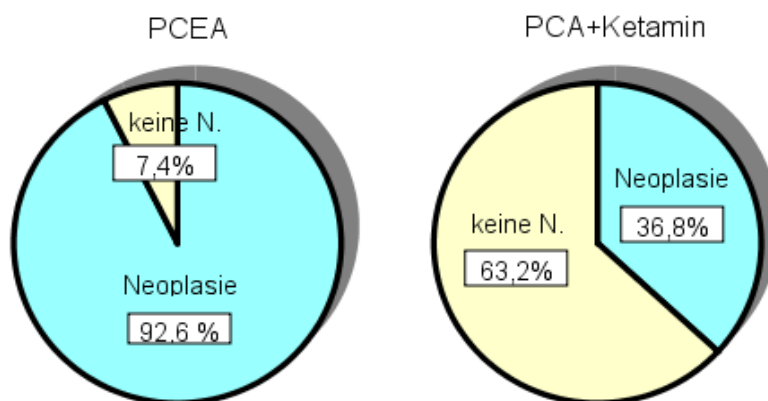


Abb.(2): Auftreten von Neoplasien bei den Analgesieverfahren

Die Anteilswerte zeigen, dass unter der Bedingung PCEA erheblich mehr Neoplasien vorhanden sind, als unter PCA+Ketamin (92,6% versus 36,8%); der Chi-Quadrat-Test weist diese Differenz als hoch signifikant aus (p=0.000***).

Tab.(5): Deskriptive Statistiken des Zeitraums zwischen Operation und Nachbefragung (Monate)

Statistik	Analgesieverfahren	
	PCEA	PCA+ Ketamin
Mittelwert	15,13	15,78
Standardabweichung	5,10	5,50
Median	15,51	14,74
Quartilabstand	10,41	10,94
Minimum	7	7
Maximum	24	24
Gültige N	135	38

Mann-Whitney-U=2373.500, Z=-0.702, p=0.483

Wie Tabelle 5 zu entnehmen ist, sind die mittleren Zeiträume zwischen OP und Nachbefragung der beiden Analgesiekollektive dicht beieinander lokalisiert (15,1 versus 15,8 Monate); ihr Unterschied wird vom Test demzufolge nicht als signifikant ausgewiesen ($p > 0.05$).

In Übereinstimmung mit der Studienplanung ist festzustellen, dass der minimale Zeitabstand zwischen OP und Nachbefragung bei beiden Gruppen mehr als 6 Monate beträgt.

4.2 Outcome-Kriterium Schmerz:

4.2.1 Potentielle Kovariablen - Testung auf Kovariablen-Status:

In dem folgenden Abschnitt wird der Effekt der Analgesieverfahren auf die postoperativen Schmerzmessungen sowie auf die innerhalb der Nachbefragung erhobenen Schmerzmaße statistisch untersucht. A priori kommen hierbei als potentielle Kovariablen (auch: Kovariaten) das Geschlecht und das Alter der Patienten, die Hauptdiagnosen sowie der Zeitraum zwischen OP und Nachbefragung in Betracht.

Unter forschungslogischem Blickwinkel handelt es sich bei einer Kovariate um eine Variable, die einen substantiellen Zusammenhang sowohl mit der jeweiligen "unabhängigen" Variable (UV; hier: Analgesieverfahren), als auch mit der jeweiligen "abhängigen" Variable (AV; hier: Schmerz) aufweist und somit die Effektschätzung der UV möglicherweise erheblich beeinflussen / stören kann. Variablen, die nachweislich Kovariaten-Status aufweisen, müssen daher in der Regel bei einer Untersuchung des Einflusses der UV auf die AV korrigierend bzw. adjustierend in die Analyse einbezogen werden.

Vorausgehend wurden deshalb die Merkmale Geschlecht, Alter, Diagnosen und der Zeitraum bis zur Nachbefragung einzeln auf ihren Status als Kovariable getestet. Hiernach weist keine dieser Variablen einen simultanen Zusammenhang mit unabhängiger und abhängiger Variable auf.

So unterscheiden sich das Geschlecht und der Zeitraum bis zur Nachbefragung nicht signifikant zwischen den Analgesiegruppen (siehe 4.1). Dem gegenüber kovariieren das Patientenalter und die Hauptdiagnosen zwar systematisch mit der Zugehörigkeit der Patienten zu einem spezifischen Analgesiekollektiv (siehe 4.1), stehen jedoch in keiner substantiellen Beziehung zu den Schmerzvariablen ($p > 0.05$).

Bei der Analyse der Relationen zwischen Analgesiemethoden und Schmerzparametern, über die im Folgenden berichtet wird, können die eben genannten Variablen daher unberücksichtigt bleiben. (Dieser Sachverhalt wird auch durch eine Reihe von zusätzlichen Kontrollanalysen (Subgruppenanalysen) bestätigt, die unter Einschluss dieser Variablen als Kovariaten gerechnet wurden.)

4.2.2 Testung der Schmerzvariablen:

Tabelle 6 zeigt im Überblick die Ergebnisse der Testung des Einflussfaktors Analgesieverfahren auf die Schmerzvariablen der Studie, einschließlich der Schmerzparameter der Nachbefragung. Wie ersichtlich, wurden zusätzlich zu

Tab.(6): Testung des Unterschiedes der Analgesieverfahren bei den Schmerzvariablen der Studie (Mann-Whitney-U-Test)

Parameter	Mann-Whitney-U	Z	Signifikanz
Schmerzniveau 1.Tag post OP Ruhe	2290,500	-1,530	,126
Schmerzniveau 2.Tag post OP Ruhe	2496,000	-,422	,673
Schmerzniveau 1.Tag post OP Belastung	1755,000	-3,182	.001***
Schmerzniveau 2.Tag post OP Belastung	1994,000	-2,262	.024*
Schmerzdifferenz Ruhe Tag1-Tag2	2338,500	-1,148	,251
Schmerzdifferenz Belastung Tag1-Tag2	2298,500	-1,064	,287
Schmerzdifferenz Tag1 Belastung-Ruhe	1815,500	-3,054	.002**
Schmerzdifferenz Tag2 Belastung-Ruhe	2077,000	-1,998	.046*
Schmerztherapie postoperativ in Tagen	2076,500	-1,865	,062
Schmerz in Ruhe (Nachbefragung)	2256,000	-1,346	,178
Schmerz bei Belastung (Nachbefragung)	2476,500	-,348	,728
Schmerzdifferenz Belastung-Ruhe (Nachbefragung)	2547,000	-,074	,941

den originären Variablen auch die entsprechenden Differenzvariablen als unabhängige Größen generiert und getestet (Tag1 - Tag2; Ruhe - Belastung). Darüber hinaus ist auch das Ergebnis bezüglich der Dauer der postoperativen Schmerztherapie (in Tagen) in Tabelle 6 aufgenommen worden.

Die Befundsituation ist insofern eindeutig, als ein signifikanter Effekt des Analgesieverfahrens nur bei den postoperativen Schmerzniveaus bei Belastung (an Tag1 und Tag2) und bei der postoperativen Differenz zwischen Ruhe- und Belastungsschmerz (an Tag 1 und Tag2) auftritt. Dieser Effekt ist jeweils am ersten post-operativen Tag (hoch bzw. sehr signifikant) stärker als am zweiten Tag (signifikant) ausgeprägt.

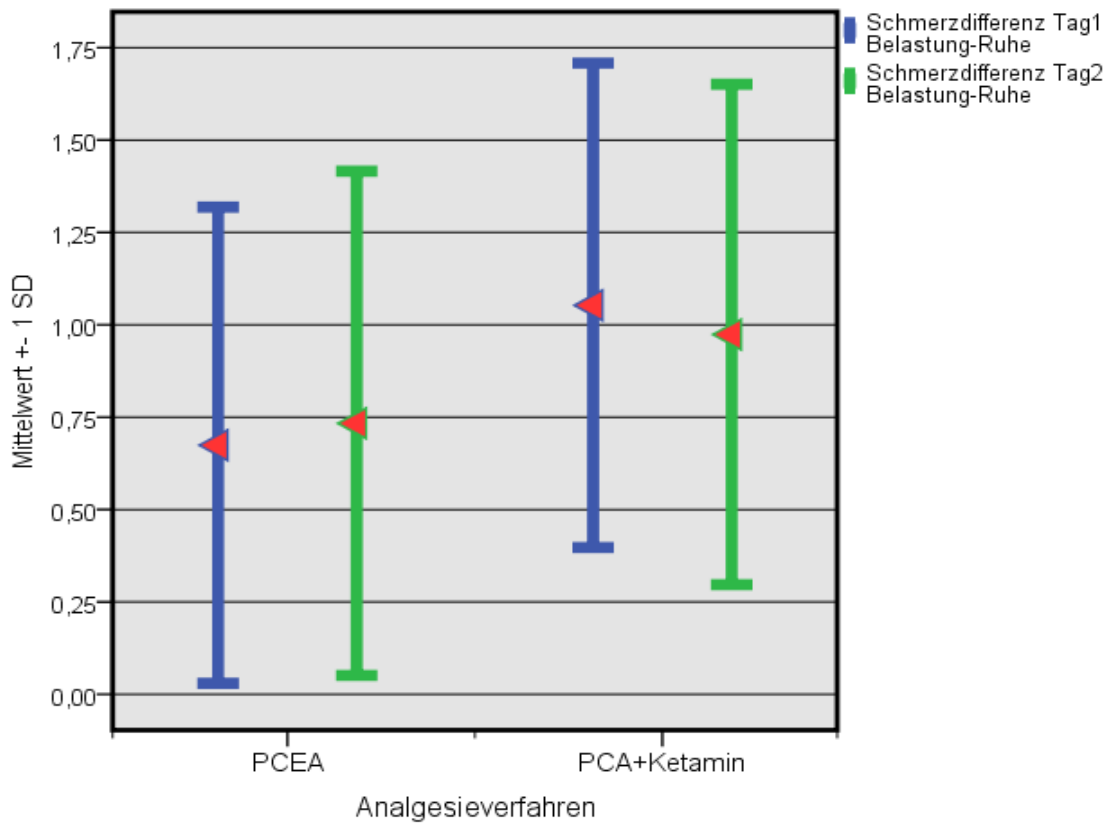
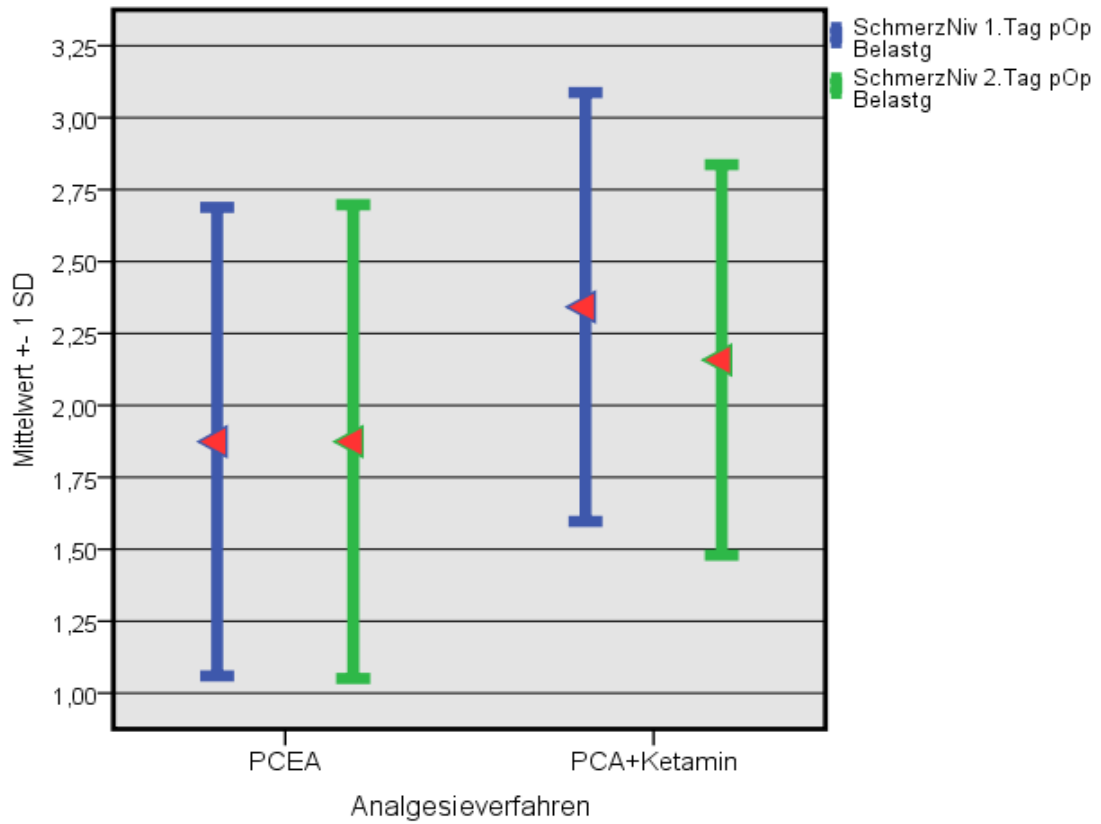
Bei den Nachbefragungsparametern lässt sich keine Signifikanz sichern.

Tab.(7): Deskriptive Statistiken der signifikanten Schmerzparameter

Parameter	Statistik	Analgesieverfahren	
		PCEA	PCA+ Ketamin
Schmerzniveau 1.Tag post OP Belastung	Mittelwert	1,87	2,34
	Standardabweichung	,81	,75
	Median	2,00	2,00
	Quartilabstand	1,00	1,00
	Minimum	1	1
	Maximum	4	4
	Gültige N	135	38
Schmerzniveau 2.Tag post OP Belastung	Mittelwert	1,87	2,16
	Standardabweichung	,82	,68
	Median	2,00	2,00
	Quartilabstand	1,00	1,00
	Minimum	1	1
	Maximum	5	4
	Gültige N	135	38
Schmerzdifferenz Tag1 Belastung-Ruhe	Mittelwert	,67	1,05
	Standardabweichung	,64	,66
	Median	1,00	1,00
	Quartilabstand	1,00	1,00
	Minimum	0	0
	Maximum	2	3
	Gültige N	135	38
Schmerzdifferenz Tag2 Belastung-Ruhe	Mittelwert	,73	,97
	Standardabweichung	,68	,68
	Median	1,00	1,00
	Quartilabstand	1,00	1,00
	Minimum	0	0
	Maximum	3	3
	Gültige N	135	38

Die deskriptiv-statistischen Kennwerte der signifikanten Schmerzvariablen in Tabelle 7 zeigen, dass unter der Analgesiebedingung PCA+Ketamin jeweils die höheren Parameterausprägungen vorliegen. Hier sind sowohl die belastungsspezifischen postoperativen Schmerzniveaus höher lokalisiert als unter PCEA, als auch die Unterschiede zwischen Belastungs- und Ruheschmerz. Durch Abbildung 3 (siehe folgende Seite) werden diese Effekte des Analgesiemethodenfaktors anschaulich visualisiert.

Abb.(3) : Analgesiegruppenunterschiede beim Schmerzniveau unter Belastung (obere Abb.) und bei der Schmerzdifferenz Belastung-Ruhe (untere Abb.)



In einem weiteren Auswertungsstrang wurde jede einzelne der 6 originären Schmerzvariablen der Studie (Schmerzniveau Ruhe postOP-Tag1 und postOP-Tag2; Schmerzniveau Belastung postOP-Tag1 und postOP-Tag2; Ruheschmerz Nachbefragung, Belastungsschmerz Nachbefragung) in folgende Kategorien dichotomisiert: "Kein Schmerz" (Ausprägung 1) / "Schmerz" (Ausprägung 2-5).¹ Für diese 6 dichotomen Variablen wurde wiederum der Zusammenhang mit dem Faktor Analgesieverfahren per Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test berechnet.

In Korrespondenz mit den Testergebnissen aus Tabelle 6 zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Analgesiefaktors auf das Schmerzauftreten unter Belastung am ersten postoperativen Tag (hoch signifikant) und auch am zweiten Tag (sehr signifikant) (Tabelle 8, 9).

Dabei ist die prozentuale Auftretenswahrscheinlichkeit von Schmerz unter PCA+Ketamin wesentlich höher zu veranschlagen (Tag1: 92,1%, Tag2: 86,8%) als unter PCEA (63,0%) (vgl. Tabelle 8,9; Abbildung 4).

Tab.(8): Schmerzauftreten (ja/nein) unter Belastung an Tag1 post OP bei den beiden Analgesieverfahren

		Analgesieverfahren		Gesamt
		PCEA	PCA+ Ketamin	
nein	Anzahl	50	3	53
	Prozent	37,0%	7,9%	30,6%
ja	Anzahl	85	35	120
	Prozent	63,0%	92,1%	69,4%
Gesamt	Anzahl	135	38	173
	Prozent	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat=11.851, df=1, p=0.001***
Phi=0.26

¹ Auf der 5-Finger-Skala ist dem Wert "1" die Bedeutung "kein Schmerz" zugeordnet; die Werte zwischen 2 und 5 beinhalten sodann die unterschiedlichen Ausprägungen bzw. Grade des Schmerzempfindens.

Tab. (9): Schmerzaufreten (ja/nein) unter Belastung an Tag2 post OP bei den beiden Analgesieverfahren

Schmerz		Statistik	Analgesieverfahren		Gesamt
			PCEA	PCA+ Ketamin	
nein	Anzahl		49	5	54
	Prozent		36,3%	13,2%	31,2%
ja	Anzahl		86	33	119
	Prozent		63,7%	86,8%	68,8%
Gesamt	Anzahl		135	38	173
	Prozent		100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat=7.394, df=1, p=0.007**
Phi=0.21

Abb.(4): Auftreten von postoperativem Schmerz unter Belastung

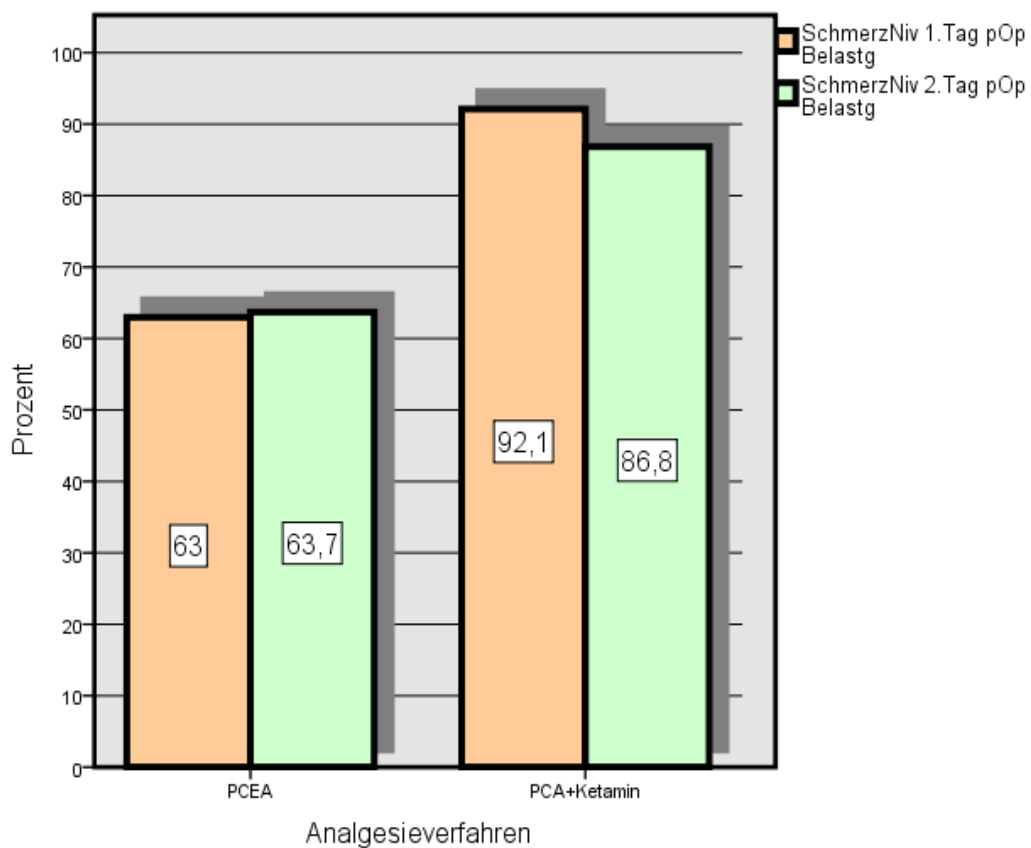


Tabelle 10 enthält die Frequenzen und das prozentuale Auftreten von Patienten mit Schmerzen bei den 6 Schmerzmessungen der Studie (=Patienten mit Werten von 2 bis 5 auf der 5-Finger-Schmerzskala). Für jede einzelne

Tab. (10) : Auftreten der Kategorie "Schmerz" (Werte 2-5 auf der 5-Finger-Skala) bei den originären Schmerzvariablen der Studie

Parameter	Schmerz Häufigkeit	Schmerz Prozent	N
Schmerzniveau 1.Tag post OP Ruhe	30	17,3	173
Schmerzniveau 2.Tag post OP Ruhe	24	13,9	173
Schmerzniveau 1.Tag post OP Belastung	120	69,4	173
Schmerzniveau 2.Tag post OP Belastung	119	68,8	173
Schmerz in Ruhe Nachbefragung	60	34,7	173
Schmerz bei Belastung Nachbefragung	90	52,0	173

dieser Patientengruppen wurde in einem zusätzlichen Auswertungsschritt deren mittleres Schmerzniveau zwischen den beiden Analgesieverfahren verglichen bzw. auf signifikanten Unterschied getestet (Mann-Whitney-U-Test).

So wurde etwa im Rahmen der ersten Subgruppenanalyse das Patientenkollektiv mit Ruheschmerzen am ersten postoperativen Tag ausgewählt (n=30 bzw. 17,3%); sodann wurde innerhalb dieser Subgruppe der Testvergleich zwischen PCEA und PCA+Ketamin hinsichtlich des Ruheschmerzniveaus am ersten postoperativen Tag gerechnet. Entsprechend wurde bei den übrigen fünf Schmerzvariablen verfahren.

Bei dieser Auswertungsserie resultierte kein signifikantes Ergebnis (jeweils $p > 0.05$).

4.2.3 Testung des Schmerzsyndroms:

Um eine Variable zu erzeugen die es ermöglicht, Patienten mit und ohne Schmerzsyndrom zu diskriminieren, wurde der Nachbefragungsparameter "Schmerz in Ruhe" dichotomisiert (Schmerzsyndrom: Ruheschmerz ≥ 2).

Aus Tabelle 11 kann entnommen werden, dass der Zusammenhang zwischen Analgesieverfahren und Entwicklung eines Schmerzsyndroms eine tendenzielle Signifikanz ($p \leq 0.10$) knapp verfehlt. Die Tabelle weist allerdings einen deskriptiven Trend zu einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit des Schmerzsyndroms unter der PCEA-Bedingung auf (PCEA: 37,8%; PCA+Ketamin: 23,7%).

Tab.(11): Zusammenhang zwischen Analgesiegruppenzugehörigkeit und Schmerzsyndrom

Schmerzsyndrom	Statistik	Analgesieverfahren		Gesamt
		PCEA	PCA+Ketamin	
nein	Anzahl	84	29	113
	Prozent	62,2%	76,3%	65,3%
ja	Anzahl	51	9	60
	Prozent	37,8%	23,7%	34,7%
Gesamt	Anzahl	135	38	173
	Prozent	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat=2.600, df=1, p=0.107
Phi=0.12

Im Rahmen einer zusätzlichen Subgruppenanalyse wurden zunächst die Patienten mit einem Schmerzsyndrom ausgewählt (n=60; Tabelle 11) und sodann innerhalb dieses Kollektivs der Zusammenhang zwischen einerseits der Analgesiegruppenzugehörigkeit und andererseits dem Ruheschmerz, Belastungsschmerz sowie der Ruhe-Belastungsschmerz-Differenz berechnet. Bei keinem dieser drei (Mann-Whitney-)Tests resultiert ein signifikanter Befund (jeweils $p > 0.05$).

4.3 Testung OP-naher Outcome-Kriterien:

Zwischen den Analgesieverfahren und dem Auftreten von Komplikationen existiert ein hoch signifikanter Zusammenhang (Tabelle 12). Während unter PCEA 60 % Komplikationsereignisse vorkommen, beträgt diese Quote unter

Tab.(12): Zusammenhang zwischen Analgesiegruppenzugehörigkeit und Auftreten von Komplikationen

Komplikationen	Statistik	Analgesieverfahren		Gesamt
		PCEA	PCA+Ketamin	
nein	Anzahl	54	29	83
	Prozent	40,0%	76,3%	48,0%
ja	Anzahl	81	9	90
	Prozent	60,0%	23,7%	52,0%
Gesamt	Anzahl	135	38	173
	Prozent	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat=15,669, df=1, p=0.000***
Phi=0.30

PCA+Ketamin lediglich 23,7%. Als Prävalenzrate formuliert, beträgt die relative Komplikationshäufigkeit bei PCEA $P = 0,60$ und bei PCA+Ketamin $P = 0,24$. Bei Betrachtung des Patientenkollektivs mit PCA+Ketamin als Kollektiv von "Non-Exponierten", also von Personen, die dem Risikofaktor nicht ausgesetzt waren, ließe bzw. lässt sich als relatives Risiko $RR = 2,53$ ermitteln. Das Risiko für Komplikationen liegt somit in der PCEA-Gruppe um das 2,53-Fache über dem Risiko der anderen Gruppe.

Diese Signifikanz des Analgesie-Komplikations-Zusammenhangs bleibt erhalten, wenn innerhalb der Kreuztabelle zusätzlich nach der Art der Komplikationen differenziert wird (Tabelle 13).

Hierbei lässt sich einerseits die dominante Stellung der Komplikation Harnverhalt (ges. 48,6%) gegenüber den anderen (zusammengefassten) Komplikationen (ges. 3,5%) quantifizieren. Die Prävalenz des Harnverhalts beim PCEA-Kollektiv beträgt gegenüber der PCA+Ketamin-Gruppe $P = 0,56$ versus $P = 0,21$; der entsprechende Quotient des relativen Risikos ist bei $RR =$

2,67 lokalisiert. Das Harnverhalt-Risiko der PCEA-Gruppe übersteigt das entsprechende Risiko der anderen Analgesiegruppe also um mehr als das 2,5-Fache.

Tab.(13): Zusammenhang zwischen Analgesiegruppenzugehörigkeit und Komplikationsart

Komplikationen	Statistik	Analgesieverfahren		Gesamt
		PCEA	PCA+ Ketamin	
Keine	Anzahl	54	29	83
	Prozent	40,0%	76,3%	48,0%
Harnverhalt	Anzahl	76	8	84
	Prozent	56,3%	21,1%	48,6%
Andere (Übelkeit / Erbrechen, Juckreiz, etc.)	Anzahl	5	1	6
	Prozent	3,7%	2,6%	3,5%
Gesamt	Anzahl	135	38	173
	Prozent	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat=15.835, df=2, p=0.000***

Cramers V=0.30

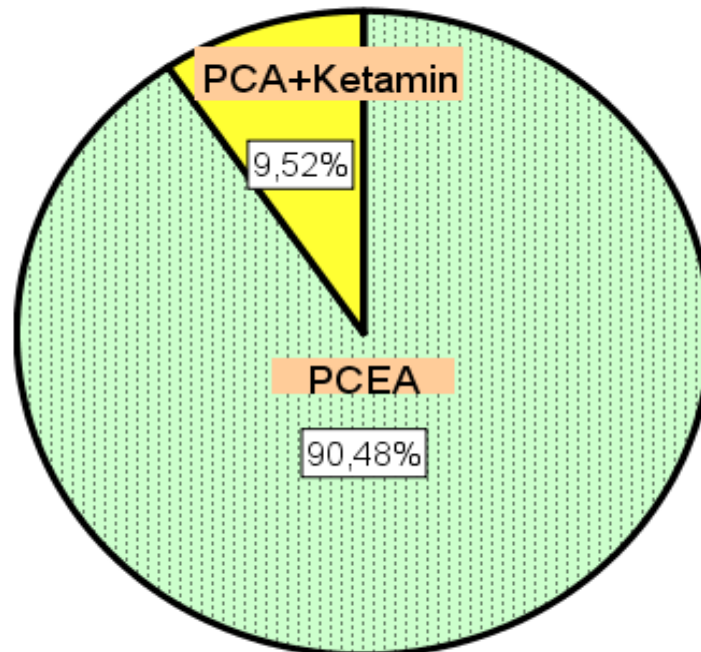
4.4 Komplikation Harnverhalt:

Wird nun die Auftretenswahrscheinlichkeit des Harnverhalts isoliert bzw. separat zwischen den beiden Analgesiekollektiven per Binomialtest verglichen (PCEA: 0.905 bzw. 90,5%; PCA+Ketamin: 0.095 bzw. 9,5%; Testanteil: 78,0%), so resultiert ein sehr signifikantes Ergebnis (p=0.002**; Abbildung 5).

4.5 Patientenzufriedenheit:

Bei einer Prüfung der Analgesiegruppen auf Unterschied bezüglich der Patientenzufriedenheit ließen sich keine Signifikanzen eruieren (Tag1 postOP: p= 0.340; Tag2 postOP: p=0.412; Differenz Tag1-Tag2: 0.850).

Abb. (5): Auftretenswahrscheinlichkeit von Harnverhalt bei den Analgesieverfahren



Bei diesem Test wurde die Gruppe der Patienten mit Harnverhalt ausgewählt und sodann innerhalb dieser Gruppe die Auftretenshäufigkeiten bzw. Auftretenswahrscheinlichkeiten von PCEA und PCA+Ketamin verglichen.

Der "Testanteil" entspricht somit der a-priori-Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit eines Patienten zur PCEA-Gruppe ($N=173=100\%$; $n_{\text{PCEA}}=135=78,03\%$; $n_{\text{PCA+Ketamin}}=38=21,97\%$). Selbstverständlich würde das Einsetzen des Prozentanteils der PCA+Ketamin-Patienten (21,97%) als "Testanteil" zu einem gleichen, signifikanten Testergebnis führen.

4.6 Testung der Nachbefragungskriterien:

Tabelle 14 zeigt die Quote jener Patienten, die bei der Nachbefragung Schmerzen oder Missempfindungen berichteten, in Abhängigkeit von den beiden Analgesieverfahren. Die beiden Prozentsätze sind nah um 60% lokalisiert und weisen daher keine signifikante Differenz auf.

Tab.(14): Analgesieverfahren und Auftreten von aktuellen Schmerzen oder / und Missempfindungen

Schmerzen o. Missempfindg. Statistik		Analgesieverfahren		Gesamt
		PCEA	PCA+ Ketamin	
ja	Anzahl	79	24	103
	Prozent	58,5%	63,2%	59,5%
nein	Anzahl	56	14	70
	Prozent	41,5%	36,8%	40,5%
Gesamt	Anzahl	135	38	173
	Prozent	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat=0.265, df=1, p=0.607
Phi=0.04

Die folgenden Outcome-Kriterien der Befragung wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf Verteilungsunterschiede zwischen den Analgesieverfahren geprüft:

- Zwischenzeitliche Schmerzfreiheit (ja / nein) p=0.452
- Missempfindungen im OP-Bereich (ja / nein) p=0.765
- Beeinträchtigung (ja / nein) p=0.112
- Schmerzqualität (stechend / dumpf / brennend / multiple Qualität) p=0.862
- Schmerzauftreten (kontinuierlich / anfallsartig) p=0.151
- Schmerzen bei sensorischen Empfindungen (Berührung / Hitze oder Kälte / multiple Empfindungen) p=0.392
- Medikamenteneinnahme (ja / nein) p=0.071
- Medikamente (keine / Opioid / sonstige) p=0.302

Wie den p-Werten der vorherigen Liste zu entnehmen ist, treten bei der Prüfung der Outcome-Kriterien der Nachbefragung keine signifikanten Effekte auf.

5. Diskussion

Es ist bekannt, dass die Epiduralanästhesie zur Schmerztherapie signifikante Vorteile gegenüber anderen Analgesieverfahren in Bezug auf das Auftreten eines chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms bietet [53,57].

Eine vergleichende Studie zwischen Epiduralanästhesie und systemischer Opioidtherapie (PCA) in Kombination mit Ketamin über die Prävalenz des Postthorakotomie Schmerzsyndroms existiert bisher nicht.

Ziel dieser Untersuchung ist es die Frage zu klären, ob sich die beiden Analgesieverfahren PCEA und PCA mit Ketamin in der Prävalenz des chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms unterscheiden, oder ob beide gleichwertig sind.

5.1 Bewertung der Prävalenz des chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms:

Die Prävalenz des chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms lag insgesamt bei 34,7%, sie betrug in der PCEA Gruppe 37,8% und in der PCA + Ketamin Gruppe 23,7% in einem Zeitraum zwischen 6 und 25 Monaten postoperativ (Tab.11). Mit einer Anzahl von insgesamt 173 Patienten handelt es sich um eine der zahlenmäßig größeren Untersuchungen zu diesem Themenkomplex. Die Tabelle 15 zeigt eine Übersicht der verschiedenen Studien bezüglich der Prävalenz des Postthorakotomie Schmerzsyndroms.

Tab.(15): Studienübersicht Prävalenz des Postthorakotomie Schmerzsyndroms:

	Prävalenz Schmerzsyndrom	Schmerztherapie	Patienten
Dajczman et al. [18]	55% > 1 Jahr 45% > 2 Jahre 38% > 3 Jahre 30% > 4 Jahre	nicht bekannt	56
Tiippana et al. [57]	11% 3 Monate TEA 29% 3 Monate PCA 12% 6 Monate TEA 23% 6 Monate PCA	TEA (thorakale Epiduralanästhesie) PCA (i.v.Opioide patientenkontrolliert)	111
Sentürk et al. [53]	50% 2 Monate prä TEA 67% 2 Monate post TEA 87% 2 Monate PCA 45% 6 Monate prä TEA 63% 6 Monate post TEA 78% 6 Monate PCA	TEA (prä= vor OP, post= nach OP) PCA	69
Pluijms et al. [47]	58% 0,5-1,5 Jahre 55% 1,5-2,5 Jahre 44% 2,5-3,5 Jahre	TEA	149
Pertunen et al. [46]	80% 3 Monate 75% 6 Monate 61% 12 Monate	nicht bekannt	67
Maguire et al. [37]	57% 7-12 Monate 51% 1-2 Jahre 48% 2-3 Jahre 47% 3-4 Jahre 36% 4-5 Jahre 21% 6-7 Jahre	nicht bekannt	600
Katz et al. [26]	52% 1,5 Jahre	PCA	23

Im Vergleich mit den Studien von Dajczman et al. (45% > 2 Jahre) [18], Pluijms et al. (55% 1,5-2,5 Jahre) [47] und Maguire et al. (48% 2-3 Jahre) [37] liegt die Prävalenz von insgesamt 34,7% deutlich darunter.

Einen Einfluss auf dieses Ergebnis haben sicherlich die unterschiedlichen Analgesieregime, die mit unterschiedlichen Methoden (klinische Untersuchungsprotokolle, Fragebögen, Telefoninterviews) untersucht wurden. Entscheidend dürfte auch die Definition des Schmerzes sein (Schmerz in Ruhe, Schmerz beim Husten, Schmerz bei Belastung), der mit verschiedenen

Methoden evaluiert wurde (visuelle Analogskala; Definition chronischer Schmerz $\geq 3/10$ [57], numerische Skala; Definition chronischer Schmerz $> 1/4$ [44], unterschiedliche Skalenbreiten, Schmerz ja/nein und visuelle Analogskala 0-10 [53]). In dieser Untersuchung wurde für die Definition des Postthorakotomie Schmerzsyndroms ein Schmerz in Ruhe von mindestens 2 (=leicht, numerische Schmerzskala von 1-5) gefordert.

Bemerkenswert ist aber die Tatsache, dass in den Untersuchungen von Sentürk et al. [53] und Tiippana et al. [57] die Prävalenz des Postthorakotomie Schmerzsyndroms in der PCA Gruppe deutlich höher ist als in der vergleichbaren Gruppe mit thorakaler Epiduralanästhesie, in dieser Studie aber eine Prävalenz von 37,8% in der PCEA Gruppe im Gegensatz zu 23,7% in der PCA+Ketamin Gruppe vorliegt. Dies könnte auf einen spezifischen Ketamineffekt hinweisen.

5.2 Geschlechterverteilung bei den Analgesieverfahren:

Die Geschlechterverteilung bei den beiden Analgesieverfahren (PCEA und PCA+Ketamin) unterscheidet sich nicht signifikant (Tab.1 und Abb.1). Diese homogene Verteilung ist für die weitere Interpretation der Studie wichtig, da ein höheres Risiko für das Auftreten eines Postthorakotomie Syndroms beim weiblichen Geschlecht beschrieben wurde [22]. Bei dem vorliegenden ausgewogenem Verhältnis der Geschlechter innerhalb der beiden Analgesieregime, würde ein gehäuftes Auftreten des Schmerzsyndromes bei Frauen den Vergleich beider Analgesiegruppen nicht verzerren.

5.3 Patientenalter:

Das Alter der Patienten am Operationstag unterscheidet sich sehr signifikant zwischen den Analgesieverfahren und beträgt in der PCEA Gruppe im Mittel 61,2 Jahre, in der PCA+Ketamin Gruppe im Mittel 53,5 Jahre (Tab.2). Dieser Unterschied ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass zum einen ältere Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen (koronare Herzerkrankung, chronisch obstruktive Bronchitis etc.) eher eine Periduralanästhesie erhalten als

jüngere, gesündere Patienten (z.B. Patient mit rezivierendem Pneumothorax), zum anderen bei älteren Patienten vermutlich bösartige Neubildungen als Operationsindikation dominieren, wohingegen Pleuraempyeme (Kontraindikation gegen eine Periduralanästhesie) bei jüngeren Patienten verhältnismäßig die häufigere Diagnose stellen dürften.

5.4 Verteilung der Hauptdiagnosen bei den Analgesieverfahren:

Bei der Dichotomisierung der Hauptdiagnosen in Neoplasien und keine Neoplasien (Tab.4 und Abb.2) zeigt sich hoch signifikant, dass in der PCEA Gruppe mehr Neoplasien vorhanden sind als in der PCA+Ketamingruppe. Dieses Ergebnis unterstreicht die Erklärung zur Altersdifferenz in den beiden Analgesiegruppen des vorherigen Abschnitts "Patientenalter".

5.5 Zeitraum zwischen Operation und Nachbefragung:

Der Zeitraum zwischen Operation und telefonischer Nachbefragung der Patienten unterscheidet sich nicht signifikant (Tab.5). Diese homogene Verteilung ist wichtig, da die Prävalenz des Postthorakotomie Schmerzsyndroms mit zunehmendem zeitlichen Abstand zwischen Operation und Nachuntersuchungszeitpunkt erwartungsgemäß abnimmt [18,37,46,47,53].

5.6 Auswertung der Schmerzvariablen (Schmerzniveau, Schmerzdifferenz, Dauer Schmerztherapie):

Beim Schmerzniveauvergleich gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Analgesiegruppen bezüglich des Schmerzniveaus am 1. und am 2. post OP Tag in Ruhe, Schmerzdifferenz Ruhe Tag1-Tag2, Schmerzdifferenz Belastung Tag1-Tag2, Schmerztherapie postoperativ in Tagen, Schmerz in Ruhe (Nachbefragung), Schmerz bei Belastung (Nachbefragung) und Schmerzdifferenz Belastung-Ruhe (Nachbefragung).

Interessant erscheint hier, dass sich die beiden Analgesieverfahren bezüglich des Ruheschmerzniveaus am 1. und 2. postoperativen Tag nicht signifikant

unterscheiden. So konnten Sentürk et al. einen signifikanten Unterschied beim Ruheschmerz für beide Epiduralanästhesiegruppen (prä- und postoperative Epiduralanästhesie) in den ersten 12 und 24 Stunden mit einem Vorteil gegenüber der PCA Gruppe zeigen [53].

In der Studie von Azad et al. konnte ebenfalls ein signifikanter Vorteil für die PDA Gruppe am 1. und am 3., nicht jedoch am 2. postoperativen Tag, in Ruhe gegenüber der PCA Gruppe nachgewiesen werden [5].

Bei Vergleich mit diesen Untersuchungen könnte ein positiver Effekt des Ketamins auf den Akutschmerz (1. und 2. post OP Tag) in Ruhe in der PCA+Ketamingruppe angenommen werden.

Einen Unterschied zwischen der PCEA und PCA+Ketamingruppe gibt es bei den Schmerzniveaus in Belastung am 1. und 2. post OP Tag (hoch signifikant bzw. signifikant) und bei der postoperativen Differenz zwischen Ruhe und Belastungsschmerz am 1. und 2. post OP Tag (sehr signifikant bzw. signifikant) (Tabelle 6).

Diesen signifikante Unterschied zwischen PDA- und PCA- Gruppe bei Belastung am 1. und 2. postoperativen Tag mit einem Vorteil für die PDA zeigt die Studie von Azad et al. ebenfalls [5], Sentürk et al. konnten hierbei einen signifikanten Unterschied mit einem Vorteil für die prä-TEA Gruppe gegenüber der PCA Gruppe nachweisen [53].

Möglicherweise ist der analgetische Effekt des Ketamins bei stärkeren Schmerzreizen (Bewegung, Husten) nicht mehr ausreichend. Dies könnte eine mögliche Erklärung für den signifikanten Unterschied im Belastungsschmerzniveau zwischen der PCEA- und der PCA+Ketamin Gruppe sein.

5.7 Auswertung der Schmerzvariablen "Kein Schmerz / Schmerz":

Bei der Auswertung der dichotomisierten Schmerzvariablen ("Kein Schmerz": Ausprägung 1 / "Schmerz": Ausprägung 2-5) zeigt sich, analog zu den Schmerzniveaus des vorherigen Abschnitts, ein Einfluss des

Analgesieverfahrens auf das Schmerzauftreten bei Belastung am ersten postoperativen Tag (hoch signifikant) und am zweiten postoperativen Tag (sehr signifikant) (Tabelle 8 und 9). Dieser Unterschied bei den dichotomisierten Variablen entspricht dem Unterschied, der beim Vergleich der Schmerzniveaus im vorherigen Abschnitt gezeigt werden konnte, und der sowohl von Azad et al. [5], als auch von Sentürk et al. [53] in ihren Untersuchungen beschrieben wurde.

Die anderen vier dichotomisierten Schmerzvariablen (Ruheschmerz am 1. und 2. postoperativen Tag, Ruheschmerz Nachbefragung und Belastungsschmerz Nachbefragung) unterscheiden sich nicht signifikant.

5.8 Das Postthorakotomie Schmerzsyndrom:

Wie bereits erwähnt wurde in dieser Untersuchung für die Definition des Postthorakotomie Schmerzsyndroms ein Schmerz in Ruhe von mindestens 2 (=leicht, numerische Schmerzskala von 1-5) gefordert.

Diesen Schmerz gaben in der telefonischen Nachbefragung 60 von 173 Patienten an (Tab. 11). Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Analgesiegruppen, eine tendenzielle Signifikanz ($p \leq 0.10$) wurde knapp verfehlt. Es besteht allerdings ein deskriptiver Trend zu einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit des Schmerzsyndroms in der PCEA Gruppe (PCEA: 37,8%; PCA+Ketamin: 23,7%).

Vergleicht man die Auftretenswahrscheinlichkeiten mit den Ergebnissen anderer Studien [53, 57], in denen eine erhöhte Prävalenz des Schmerzsyndroms für die PCA gegenüber der Epiduralanästhesie gezeigt wurde, könnte dieses überraschende Ergebnis mit dem Ketamineffekt erklärt werden.

5.9 Komplikationen:

In der PCEA Gruppe kommen mit einer Auftretenshäufigkeit von 60% hoch signifikant mehr Komplikationen als in der PCA+Ketamingruppe mit 23,7% vor. Betrachtet man die Art der Komplikation näher, so dominiert mit insgesamt 48,6% die Komplikation "Harnverhalt" gegenüber insgesamt 3,5% anderer Komplikationen (Übelkeit/Erbrechen, Juckreiz etc.).

5.9.1 Komplikation Harnverhalt:

Die Prävalenz des Harnverhalts liegt beim PCEA-Kollektiv gegenüber der PCA+Ketamin-Gruppe bei $P = 0,56$ versus $P = 0,21$; der entsprechende Quotient des relativen Risikos ist bei $RR = 2,67$ lokalisiert. Das Harnverhalt-Risiko der PCEA-Gruppe übersteigt das entsprechende Risiko der anderen Analgesiegruppe also um mehr als das 2,5-Fache.

Dieses Ergebnis überrascht nicht, da die Periduralanästhesie bei entsprechender Ausbreitung die parasymphatischen sakralen Segmente 2-4 blockieren kann, was zu einer Verminderung des Harndranges und einer Atonie der Harnblase führt.

Opioide können eine Tonuszunahme des Harnblasensphinkters bewirken, was ebenfalls zu einem Harnverhalt führen kann. Damit ist auch die Blasenkatetherate von 21% in der PCA + Ketamingruppe zu erklären.

Abweichend zu diesen Werten, wird in den Studien von Azad et al. und Tiippana et al. eine Harnverhaltrate (Katheterisierung notwendig) von 8% in der Epiduralanästhesiegruppe angeführt [5, 57]. Diese erheblich geringere Harnverhaltrate ist möglicherweise durch andere verwendete Lokalanästhetikakonzentrationen bzw. Mengen erklärbar und durch unterschiedliche Definitionen der Diagnose Harnverhalt. In dieser Untersuchung wurde von einem Harnverhalt ausgegangen, wenn postoperativ wenigstens einmalig eine Harnblasenkatheterisierung dokumentiert wurde.

5.10 Weitere Nachbefragungskriterien:

Die weiteren Nachbefragungskriterien (Kapitel 4.6) unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Analgesieverfahren.

Dabei fühlten sich im täglichen Leben durch die Schmerzen insgesamt 40 (23%) von 173 Patienten zum Zeitpunkt des telefonischen Interviews beeinträchtigt.

Dieser hohe Anteil an beeinträchtigten Patienten unterstreicht die große Bedeutung, die das chronische Postthorakotomie Schmerzsyndrom aus Sicht der Patienten hat.

5.11 Beantwortung der Fragestellung:

Diese Untersuchung soll klären, ob die zusätzliche Ketamingabe zur systemischen Opioidtherapie einen Einfluss auf die Prävalenz des chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms hat.

Unterscheiden sich die beiden Analgesieverfahren PCEA und PCA mit Ketamin in der Prävalenz des chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms oder sind beide gleichwertig?

Die beiden Analgesieverfahren unterscheiden sich nicht signifikant im Auftreten des chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms. Betrachtet man die Tabelle 11, kann daraus entnommen werden, dass der Zusammenhang zwischen Analgesieverfahren und Entwicklung eines Schmerzsyndroms eine tendenzielle Signifikanz ($p \leq 0.10$) knapp verfehlt. Die Tabelle weist allerdings einen deskriptiven Trend zu einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit des Schmerzsyndroms unter der PCEA-Bedingung auf (PCEA: 37,8%; PCA+Ketamin: 23,7%).

Somit ist die PCA mit Ketamin möglicherweise der PCEA gegenüber gleichwertig oder sogar das bessere Analgesieverfahren.

5.12 Kritische Bewertung der Untersuchung:

Hauptkritikpunkt an dieser Untersuchung ist die retrospektive Datenerhebung nicht randomisierter Patientengruppen. Ein signifikanter Unterschied in den

Grunddaten (Alter, Geschlecht, Zeitpunkt des Interviews post OP) ergab sich zwar nur im OP Alter nach Analgesieverfahren, aber dieser Unterschied ist ein Hinweis darauf, dass die beiden Gruppen nicht homogen sind. Desweiteren unterscheiden sich die Gruppen signifikant in Bezug auf die Hauptdiagnose. Der Operationszugang (Schnitt) ist zwar der gleiche, möglicherweise hat aber eine unterschiedliche Operationsdauer einen Einfluss auf das Auftreten eines chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms [10]. Vorteile des telefonisch durchgeführten Interviews waren die schnelle Durchführbarkeit und die hohe Teilnahme (100% aller erreichten Patienten). Ein weiterer Vorteil des telefonischen Interviews gegenüber einer Befragung per Brief ist die Vermeidung eines sogenannten "self selection bias" [47]. Diese Eigenselektion kann dazu führen, dass Patienten die schmerzgeplagt sind eher motiviert sind einen solchen Fragebogen auszufüllen und zurückzusenden, als Patienten die schmerzfrei sind. Als möglicher Nachteil des telefonischen Interviews ist anzumerken, dass dem Untersucher zum Zeitpunkt des Interviews bekannt war, welches Analgesieregime die Patienten erhalten hatten.

5.13 Empfehlung für zukünftige Untersuchungen:

Die zusätzliche intravenöse Ketamingabe zur intravenösen Opiattherapie wirkt möglicherweise protektiv in Bezug auf die Prävalenz des chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms. Patienten mit einer Epiduralanästhesie könnten von einer zusätzlichen intravenösen Ketamingabe eventuell ebenfalls profitieren [54]. Daher erscheint die Durchführung einer zukünftigen randomisierten Doppelblindstudie mit 4 verschiedenen Analgesieregimen (PCEA, PCEA + Ketamin, PCA und PCA + Ketamin) bezüglich akuter und chronischer Postthorakotomie Schmerzen sinnvoll.

5.14 Schlussfolgerung:

Die zusätzliche Ketamingabe zur PCA hat möglicherweise einen protektiven Effekt bezüglich der Prävalenz des Postthorakotomie Schmerzsyndroms. Die Frage, ob der Wirkmechanismus dieser Substanz auf einem präemptiven oder

präventiven Effekt beruht ist nicht zu beantworten, wahrscheinlicher erscheint eine präventive Wirkung im perioperativen Verlauf während der ersten 3 postoperativen Tage.

Da starke Schmerzen in den ersten postoperativen Tagen mit einer hohen Prävalenz des chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms zusammenhängen [22,26,43,47,53], könnte das Ketamin einen indirekten Effekt über eine Reduzierung des Schmerzniveaus in den ersten 3 postoperativen Tagen erzielen.

Auch wenn die Wirkungsweise des Ketamins auf den chronischen Postthorakotomieschmerz unklar ist, konnte in dieser Studie kein Unterschied in Bezug auf das Auftreten des chronischen Schmerzsyndroms zwischen den beiden Analgesiegruppen PCEA und PCA + Ketamin nachgewiesen werden. Unter Umständen könnte sogar ein Vorteil des PCA + Ketaminschemas gegenüber der Epiduralanästhesie bezüglich des Auftretens des Postthorakotomie Schmerzsyndroms bestehen. Dieser mögliche Vorteil sollte in weiteren Studien überprüft werden.

6. Zusammenfassung

Das chronische Postthorakotomie Schmerzsyndrom: Eine vergleichende Untersuchung zweier Analgesieverfahren (PCEA und PCA+Ketamin)

Fragestellung: Chronische Schmerzen im Narbenbereich nach Thorakotomien sind ein bekanntes und häufiges Problem. Die Prävalenz des chronischen Postthorakotomie Schmerzsyndroms sechs Monate postoperativ liegt zwischen 52% und 75%. Die Epiduralanästhesie gilt zurzeit als das beste Analgesieverfahren für Thorakotomiepatienten in Bezug auf das Auftreten akuter und chronischer Postthorakotomieschmerzen. In dieser Studie wurde untersucht, ob sich die Epiduralanästhesie (PCEA) und ein opioidbasiertes, systemisches Analgesieverfahren mit der zusätzlichen intravenösen Applikation von Ketamin, einem NMDA-Rezeptorantagonisten, (PCA+Ketamin) in der Prävalenz des chronischen Postthorakotomiesyndroms unterscheiden, oder ob beide Verfahren gleichwertig sind.

Material u. Methoden: Es wurden die Datensätze von 173 Patienten, bei denen eine elektive Thorakotomie durchgeführt wurde, retrospektiv an Hand vorliegender Schmerzprotokolle erfasst. Ausgewertet wurden das durchgeführte Analgesieverfahren, die deskriptiven Daten der Patienten (Alter, Geschlecht, Hauptdiagnose, Zeitraum bis zur Nachbefragung), das postoperative Schmerzniveau der ersten beiden Tage, eventuelle Komplikationen und die Patientenzufriedenheit. Durch ein telefonisches Interview wurden die Patienten in einem Zeitraum von 6 bis 24 Monaten postoperativ zum aktuellen Schmerzniveau befragt.

Ergebnisse: Die beiden Analgesieverfahren PCEA (135 Patienten) und PCA+Ketamin (38 Patienten) unterscheiden sich signifikant in Bezug auf das Patientenalter, die Hauptdiagnose und das Schmerzniveau am 1. und 2. postoperativen Tag unter Belastung. Es konnte kein signifikanter Unterschied

im Auftreten des chronischen Schmerzsyndroms nachgewiesen werden, allerdings gibt es einen deskriptiven Trend zu einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit des Postthorakotomiesyndroms in der Epiduralanästhesiegruppe (PCEA: 37,8% vs. PCA+Ketamin 23,7%).

Schlussfolgerung: Die Ketamingabe zur PCA hat möglicherweise einen protektiven Effekt bezüglich der Prävalenz des Postthorakotomie Schmerzsyndroms. Auch wenn die Wirkungsweise des Ketamins auf den chronischen Postthorakotomieschmerz unklar ist, konnte in dieser Studie kein Unterschied in Bezug auf das Auftreten des chronischen Schmerzsyndroms zwischen den beiden Analgesiegruppen PCEA und PCA + Ketamin nachgewiesen werden. Unter Umständen könnte sogar ein Vorteil des PCA + Ketaminschemas gegenüber der Epiduralanästhesie bezüglich des Auftretens des Postthorakotomie Schmerzsyndroms bestehen. Dieser mögliche Vorteil sollte in weiteren Studien überprüft werden.

- 1:** Abdi S, Lee DH, Park SK, Chung JM. Lack of pre-emptive analgesic effects of local anaesthetics on neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2000; 85: 620-3
- 2:** Aguilar JL, Rincon R, Domingo V, Espachs P, Preciado MJ, Vidal F. Absence of an early pre-emptive effect after thoracic extradural bupivacaine in thoracic surgery. *Br J Anaesth* 1996; 76: 72-6
- 3:** Aida S, Yamakura T, Baba H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy. *Anesthesiology* 2000; 92: 1624-30
- 4:** Azad SC. Perioperative pain management in patients undergoing thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14: 87-91
- 5:** Azad SC, Groh J, Beyer A, Schneck D, Dreher E, Peter K. Kontinuierliche Periduralanalgesie versus patientenkontrollierte intravenöse Analgesie. *Anaesthesist* 2000; 49: 9-17
- 6:** Baron R. Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 41: 2720-30
- 7:** Bilgin H, Özan B, Bilgin T, Kerimoglu B, Uckunkaya N, Toker A, Alev T, Osma S. The influence of timing of systemic ketamine administration on postoperative morphine consumption. *Journal of Clinical Anesthesia* 2005; 17: 592-7
- 8:** Brennan TJ, Kehlet H. Preventive analgesia to reduce wound hyperalgesia and persistent postsurgical pain. *Anesthesiology* 2005; 103: 681-3
- 9:** Burton AW, Lee DH, Saab C, Chung JM. Preemptive intrathecal ketamine injection produces a long-lasting decrease in neuropathic pain behaviors in a rat model. *Reg Anesth Pain Med.* 1999; 24 :208-13

- 10:** Buvanendran A, Kroin JS, Kerns JM, Nagalla SNK, Tuman KJ. Characterization of a new animal model for evaluation of persistent postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2004; 99: 1453-60
- 11:** Bong CL, Samuel M, Ng JM, Ip-Yam C. Effects of preemptive epidural analgesia on post-thoracotomy pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19: 786-93
- 12:** Carpenter RL, Liu S, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia: Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82: 1474-506
- 13:** Celerier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, Simonet G. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats. *Anesthesiology* 2000; 92: 465-72
- 14:** Choe H, Choi YS, Kim YH, Ko SH, Choi HG, Han YJ, Song HS. Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: Improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg* 1997; 84: 560-3
- 15:** Conacher ID. Therapists and therapies for post-thoracotomy neuralgia. *Pain* 1992; 48: 409-12
- 16:** Conlon NP, Shaw AD, Grichnik KP. Postthoracotomy Paravertebral Analgesia: Will it replace epidural analgesia? *Anesthesiology Clin* 2008; 26: 369-80
- 17:** Dahl JB, Moiniche S. Pre-emptive analgesia. *British Medical Bulletin* 2004; 71: 13-27
- 18:** Dajczman E, Gordon A, Kreisman H, Wolkove N. Long-term postthoracotomy pain. *Chest* 1991; 99: 270-4

- 19:** De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. Balanced analgesia in the perioperative period : Is there a place for ketamine ? *Pain* 2001; 92: 373-80
- 20:** Doyle E, Bowler GM. Pre-emptive effect of multimodal analgesia in thoracic surgery. *Br J Anaesth* 1998; 80:147–51
- 21:** Giebler RM, Scherer RU, Peters J. Incidence of neurologic complications related to thoracic epidural catheterization. *Anesthesiology* 1997; 86: 55-63
- 22:** Gotoda Y, Kambara N, Sakai T, Kishi Y, Kondama K, Koyama T. The morbidity, time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain. *European Journal of Pain* 2001; 5: 89-96
- 23:** Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005; 102: 211-20
- 24:** International Association for the Study of Pain: Subcommittee of Taxonomy. Classification of chronic Pain. *Pain* 1986; Suppl. 3: S138-9
- 25:** Javery KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996; 43: 212-5
- 26:** Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 1996 Mar;12: 50-5
- 27:** Katz J, McCartney CJL. Current status of pre-emptive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002; 15: 435-41

- 28:** Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H, Boylan JF, Friedlander M, Shaw BF. Preemptive analgesia: Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992; 77: 439-46
- 29:** Kavanagh BP, Katz J, Sandler A. Pain control after thoracic surgery: A review of current techniques. *Anesthesiology* 1994; 81: 737-59
- 30:** Kruger M, Sandler AN. Post-thoracotomy pain control. *Curr Opin Anaesthesiol* 1999; 12: 55-8
- 31:** Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005; 103: 813-20
- 32:** Lehmann KA, Klaschik M. Klinische Untersuchung über die präemptive Analgesie durch niedrig dosiertes Ketamin. *Schmerz* 2001; 15: 248-53
- 33:** Licker M, Spiliopoulos A, Tschopp JM. Influence of thoracic epidural analgesia on cardiovascular autonomic control after thoracic surgery. *Br J Anaesth* 2003; 91: 525-31
- 34:** Luginbühl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Modulation of remifentanyl-induced analgesia, hyperalgesia, and tolerance by small-dose ketamine in humans. *Anesth Analg* 2003; 96: 726-32
- 35:** Macrae, WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001; 87: 88-98
- 36:** Maguire MF, Latter JA, Mahajan R, Beggs FD, Duffy JP. A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29 : 873-879

37: Maguire MF, Ravenscroft A, Beggs D, Duffy JP. A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery.

Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29: 800-5

38: McCartney CJL, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of n-methyl-d-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. Anesth Analg 2004; 98: 1385-400

39: Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief.

Anesthesiology 2002; 96: 725–41

40: Nagasaka H, Nakamura S, Mizumoto Y, Sato I. Effects of ketamine on formalin-induced activity in the spinal dorsal horn of spinal cord-transected cats: differences in response to intravenous ketamine administered before and after formalin. Acta Anaesthesiol Scand. 2000; 8: 953-8

41: Nara T, Saito S, Obata H, Goto F. A rat model of postthoracotomy pain: behavioural and spinal cord nk-1 receptor assessment.

Can J Anesth 2001; 48: 665-76

42: Neustein SM, Kreitzer JM, Krellenstein D, Reich DL, Rapaport E., Cohen E. Preemptive epidural analgesia for thoracic surgery.

Mt Sinai J Med 2002; 69: 101-4

43: Obata H, Saito S, Fujita N, Fuse Y, Ishizaki K, Goto F. Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term post-thoracotomy pain.

Can J Anaesth 1999; 46:1127–32

44: Ochroch EA, Gottschalk A, Augostides J, Carson K, Kent L, Malayaman, N, Kaiser L, Aukburg, S. Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia.

Anesthesiology 2002; 97: 1234-44

45: Ozyalcin NS, Yucel A, Camlica H, Dereli N, Andersen OK, Arendt-Nielsen L. Effect of pre-emptive ketamine on sensory changes and postoperative pain after thoracotomy: comparison of epidural and intramuscular routes.

Br J Anaesth 2004; 93: 356-61

46: Perttunen K, Tasmuth T, Kalso E. Chronic pain after thoracic surgery: A follow-up study. Acta Anaesthesiol Scand 1999; 43: 563–7

47: Pluijms WA, Steegers MA, Verhagen AF, Scheffer GJ, Wilder-Smith OH. Chronic post-thoracotomy pain: a retrospective study.

Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50: 804-8

48: Richardson J, Sabanathan S, Jones J, Shah RD, Cheema S, Mearns AJ. A prospective, randomized comparison of preoperative and continuous balanced epidural or paravertebral bupivacaine on post-thoracotomy pain, pulmonary function and stress responses. Br J Anaesth 1999; 83: 387-92

49: Rogers ML, Duffy JP. Surgical aspects of chronic post-thoracotomy pain.

Eur J Cardiothorac Surg 2000; 6: 711-6

50: Rogers ML, Henderson L, Mahajan RP, Duffy JP. Preliminary findings in the neurophysiological assessment of intercostal nerve injury during thoracotomy.

Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21: 298-301

51: Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain.

N Engl J Med 2003; 348: 1223-32

- 52:** Senturk M. Acute and chronic pain after thoracotomies-editorial review. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 1-4
- 53:** Senturk M, Ozcan PE, Talu GK, Kiyani E, Camci E, Ozyalcin S, Dilege S, Pembeci K. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg*. 2002; 94: 11-5
- 54:** Suzuki M, Haraguti S, Sugimoto K, Kikutani T, Shimada Y, Sakamoto A. Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 2006; 105: 111-9
- 55:** Suzuki M, Kinosita T, Kikutani T, Yokoyama K, Inagi T, Sugimoto K, Haraguchi S, Hisayoshi T, Shimada Y. Determining the plasma concentration of ketamine that enhances epidural bupivacaine-and-morphine-induced analgesia. *Anesth Analg* 2005; 101: 777-84
- 56:** Svetcic G, Gentilini A, Eichenberger U, Luginbühl M, Curatolo M. Combinations of morphine with ketamine for patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 2003; 98: 1195-205
- 57:** Tiippana E, Nilsson E, Kalso E. Post-thoracotomy pain after thoracic epidural analgesia: a prospective follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 433-8
- 58:** Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 205-9
- 59:** Von Dossow V, Welte M, Zaune U, Martin E, Walter M, Rückert J, Kox WJ, Spies CD. Thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia: The preferred anesthetic technique for thoracic surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 848-54

60: Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization.

Anesth Analg 1993; 77: 362-79

61: Xie H, Wang X, Liu G, Wang G. Analgesic effects and pharmacokinetics of a low dose of ketamine preoperatively administered epidurally or intravenously.

Clin J Pain 2003; 19: 317-22

62: Yegin A, Erdogan A, Kayacan N, Karsli B. Early postoperative pain management after thoracic surgery; pre- and postoperative versus postoperative epidural analgesia: a randomised study.

Eur J Cardiothor Surg 2003; 24: 420-4

Patientenerhebungsbogen:

Nr:	Name:	Vorname:		
Telefon:		ICD OP:		
Geburtsdat:	Geschlecht:	OP Dat:	PCEA /	PCA+Ketamin
Schmerzniveau 1. post OP Tag	Ruhe	Belastung	2.post OP Tag	Ruhe Belastung
Dauer Schmerztherapie post OP in Tagen:		Patientenzufriedenheit: 1.post OP Tag		2.post OP Tag
Komplikationen (2.post OP Tag): Übelkeit/Erbrechen, Juckreiz, Angst/Unruhe, Harnverhalt				
.....				
Datum Interview:				
1. Haben Sie aktuell noch Schmerzen oder Missempfindungen im Bereich der Operationswunde nach Ihrer Operation im Brustkorb? Ja / Nein (wenn Nein, Ende des Interviews)				

2. Waren Sie im Zeitraum 2 Wochen nach der Operation bis heute schon einmal schmerzfrei ? Ja / Nein				
3. Wie stark ist der Schmerz in Ruhe (1-5) und bei Belastung (Husten, Lachen, Bewegung) (1-5) ?				
1= kein, 2= leicht, 3= mittel, 4= stark, 5=unerträglich				
Ruhe: Belastung:				
4.Haben Sie Missempfindungen im Bereich der Operationswunde? Ja / Nein				
wenn ja, welche ? (Mehrfachnennungen möglich)				
- Taubheitsgefühl				
- Hitzegefühl				
- Kribbeln (Ameisenlaufen)				
- Gefühl wie ein Stromschlag				
-				
5. Beschreiben Sie die Schmerzen ! Sind sie: (Mehrfachnennungen möglich)				
- stechend				
- dumpf				
- brennend				
- kontinuierlich oder anfallsartig				
- Schmerzen bei Berührung				
- Schmerzen bei Hitze / Kälte				
-				
6. Fühlen Sie sich durch diese Schmerzen / Missempfindungen in Ihrem täglichen Leben beeinträchtigt ?				
Ja / Nein				
7. Nehmen Sie wegen dieser Schmerzen Medikamente ein ? Ja / Nein,				
wenn Ja, welche ?				

