

Diplomarbeit

**Anästhesiologische Verfahren zur Prävention des
Postthorakotomie-Syndroms
Ein systematischer Review**

eingereicht von

Philipp Alexander Loch

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Helmar Bornemann-Cimenti, MSc, MBA

Ass.-Prof. Dr. med. univ. Gudrun Rumpold-Seitlinger

Graz, am 22.01.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 22.01.2024

Philipp Loch eh.

Danksagungen

Mein herzlicher Dank gilt Privatdozent Dr. Helmar Bornemann-Cimenti und Assistentzprofessorin Dr. Gudrun Rumpold-Seitlinger für die Hilfe bei der Themenfindung, die fachliche Beratung und die geduldige Betreuung während des Schreibprozesses.

Ebenso möchte ich mich hier bei meinen Eltern Brigitte und Volker für die unermüdlige und bedingungslose Unterstützung während des gesamten Studiums bedanken. Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Partnerin Sophia, die mir in den letzten Jahren motivierend und unterstützend zur Seite stand.

Zusammenfassung

Einführung

Das Postthorakotomie-Schmerzsyndrom stellt für viele Patient*innen nach thoraxchirurgischen Eingriffen eine gravierende Belastung im alltäglichen Leben dar. Die Pathomechanismen der oft mit neuropathischen Komponenten verbunden chronischen Schmerzen sind noch nicht vollständig geklärt. Es existieren jedoch unterschiedliche Ansätze von chirurgischer als auch anästhesiologischer Seite zur Verringerung der Inzidenz bzw. der Intensität des Postthorakotomie-Schmerzsyndroms. Das Ziel dieses systematischen Literaturreviews ist, anästhesiologische Verfahren zur Prävention chronischer Schmerzen nach Thoraxeingriffen anhand von qualitativ hochwertigen randomisiert-kontrollierter Studien zu identifizieren.

Methodik

Den Ausgangspunkt für diesen Review bildete die Suche nach Studien anhand zuvor festgelegter Schlagwörter in den zwei größten medizinischen Datenbanken Embase und Medline. Die Ergebnisse wurden einem Screening-Prozess anhand des PICO-Schemas unterzogen. Eingeschlossen wurden randomisiert-kontrollierte Studien mit einem Jadad-Score von mindestens 3 Punkten zu präoperativ durchgeführten Interventionen seitens der Anästhesie an Thorakotomiepatient*innen, bei welchen die Erfassung der Schmerzwerte mindestens drei Monate nach dem Eingriff stattfand.

Resultate

Aus den insgesamt 380 Suchergebnissen entsprachen 25 randomisiert-kontrollierte Studien zur Prävention des Postthorakotomie-Schmerzsyndroms den Einschlusskriterien des Reviews. Es konnten unterschiedliche Ansätze zur Prävention identifiziert werden: Die Verfahren wurden anhand der Art der Intervention in multimodale präventive Analgesie, Art des Narkoseverfahrens, thorakale Periduralanästhesie, regionale Verfahren und präoperative pharmakologische Interventionen gegliedert. Die Gruppe der pharmakologischen Interventionen hatte dabei den größten Anteil, untersucht wurden vorrangig Gabapentinoide und Ketamin bzw. S-Ketamin. Des Weiteren fand sich zu Dexmedetomidin und Dextrometorphan jeweils eine Studie.

Bei den regionalen Verfahren waren neben der thorakalen Periduralanästhesie der Paravertebralblock und der Serratus anterior plane Block vertreten.

Diskussion

Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns und Outcomes sowie der heterogenen Qualität der einzelnen Studien innerhalb der Gruppen lässt sich die ursprüngliche Fragestellung nicht einfach beantworten. Festzustellen ist jedoch, dass sich für den präventiven Einsatz diverser Pharmaka (v.a. Ketamin und Gabapentinoide) derzeit kaum Evidenz findet. Hier sind größer angelegte Studien mit einem für das Postthorakotomie-Schmerzsyndrom adäquaten Beobachtungszeitraum von Nöten. Der in einer Studie durchgeführte Vergleich zwischen totaler intravenöser Anästhesie und inhalativer Anästhesie zeigte ein geringeres Auftreten chronischer Schmerzen in der TIVA-Gruppe – eine pauschale Empfehlung für das Anästhesieverfahren bei Thoraxeingriffen lässt sich daraus jedoch nicht ableiten. Neuraxiale und regionale Verfahren konnten in den eingeschlossenen Studien einen Vorteil hinsichtlich der Prävention chronischer Schmerzen zeigen. Der Paravertebralblock kann dabei eine wirksame Alternative zur thorakalen Periduralanästhesie darstellen.

Abstract

Introduction

Post-thoracotomy pain syndrome can severely impact the daily lives of many patients having undergone thoracic surgery. The pathomechanisms leading to this condition, which is often accompanied by neuropathic pain, are not yet fully understood. Currently, there are different approaches from both the surgical and anesthesiologic side to reduce the incidence and intensity of post-thoracotomy pain syndrome. The aim of this systematic literature review is to identify anesthesiologic procedures for the prevention of chronic pain after thoracic surgery on the basis of high-quality randomized controlled trials.

Methods

The starting point for this review was a search for studies using pre-defined keywords in the two largest medical databases, Embase and Medline. The results were subjected to a screening process using the PICO process. Randomized controlled trials with a Jadad score of at least 3 points on preoperative anesthesia interventions in thoracotomy patients in which pain scores were recorded at least three months after surgery were included.

Results

From the total of 380 search results, 25 randomized controlled trials on the prevention of post-thoracotomy pain syndrome met the inclusion criteria of the review. Different approaches to prevention were identified: Procedures were categorized based on the type of intervention into multimodal preventive analgesia, type of anesthetic procedure, thoracic epidural anesthesia, regional procedures and preoperative pharmacological interventions. The group of pharmacological interventions accounted for the largest proportion, with gabapentinoids and ketamine or S-ketamine being the main interventions studied. There was also one study each on dexmedetomidine and dextrometorphan. In addition to thoracic epidural anesthesia, the

paravertebral block and the serratus anterior plane block were represented among the regional procedures.

Discussion

Due to the different study designs and outcomes as well as the heterogeneous quality of the individual studies within the groups, it is not easy to answer the original research question. However, it should be noted that there is currently hardly any evidence for the preventive use of various drugs (especially ketamine and gabapentinoids). Larger-scale studies with a reasonable observation period for post-thoracotomy pain syndrome are needed here. The comparison between total intravenous anesthesia and inhaled anesthesia carried out in one study showed a lower incidence of chronic pain in the TIVA group - however, a general recommendation for the anesthesia procedure during thoracic surgery cannot be derived from this. Neuraxial and regional procedures were shown to have an advantage in the prevention of chronic pain in the respective studies. The paravertebral block can be an effective alternative to thoracic epidural anesthesia.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	viii
Abkürzungen und deren Erklärung	x
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	1
1.1 Allgemeines und Definition des Postthorakotomie-Schmerzsyndroms.....	1
1.2 Inzidenz des PTPS	2
1.3 Einfluss- und Risikofaktoren für die Entstehung eines PTPS	3
1.3.1 Patient*innen-bezogene Faktoren	3
1.3.2 Chirurgische Einflussfaktoren	4
1.3.3 Onkologische Behandlung	5
1.3.4 Anästhesie und postoperativer Schmerz – präemptive und präventive Analgesie	6
1.4 Schmerzentstehung und Schmerzcharakteristik	8
1.4.1 Postoperative Schmerzchronifizierung	8
1.4.2 Chronischer Schmerz nach thoraxchirurgischen Eingriffen	11
1.5 Verlauf und Konsequenzen eines PTPS	12

2	Material und Methoden.....	13
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.2	Suchstrategie und Literatursuche.....	16
2.3	Screening-Prozess.....	17
2.4	Datenextraktion	18
3	Ergebnisse	18
3.1	Ergebnisse der Literaturrecherche und des Screenings.....	18
3.2	Überblick	20
3.3	Darstellung der Studienergebnisse nach Verfahren.....	20
3.3.1	Multimodale Präemptive Analgesie.....	20
3.3.2	Präemptive Thorakale Periduralanästhesie	21
3.3.3	Regionale Verfahren.....	24
3.3.4	Einfluss der Allgemeinanästhesie	28
3.3.5	Medikamentöse Prävention	29
3.3.6	Tabellarische Darstellung	39
4	Diskussion.....	47
5	Conclusio	54
6	Literaturverzeichnis.....	56

Abkürzungen und deren Erklärung

ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektralindex
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
GABA	γ -Aminobuttersäure
IASP	Association for the Study of Pain
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
LANSS	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
NRS	Numerische Rating-Skala
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PCA	Patient controlled Analgesia
PCEA	Patient controlled epidural Analgesia
PCIA	Patient controlled intravenous Analgesia
PDA	Periduralanästhesie
PICO	Population, Intervention, Control, Outcome
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PTPS	Post Thoracotomy Pain Syndrome
PVB	Paravertebralblock
RCT	Randomized controlled trial
SAPB	Serratus-anterior-Plane Block
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
VAS	Visuelle Analogskala
VATS	Videoassistierter thorakoskopischer Eingriff
VRS	Verbal Rating Scale

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Screening	19
------------------------------	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien	16
Tabelle 2: Suchstrategie.....	17
Tabelle 3: Studienübersicht.....	20
Tabelle 4: präemptive multimodale Analgesie	39
Tabelle 5: präemptive thorakale PDA.....	40
Tabelle 6: Paravertebralblock.....	41
Tabelle 7: Serratus-anterior-plane-Block / TIVA	42
Tabelle 8: Gabapentinoide	43
Tabelle 9: Ketamin	44
Tabelle 10: Ketamin / S-Ketamin.....	45
Tabelle 11: Dexmedetomidin / Dextrometorphan	46

1 Einleitung

1.1 Allgemeines und Definition des Postthorakotomie-Schmerzsyndroms

In Österreich werden jährlich (Stand 2020) über 10 000 thoraxchirurgische Eingriffe an Lunge, Pleura, Mediastinum sowie am Ösophagus durchgeführt (1). Operationen am Thorax bzw. an der Lunge stellen auch aus anästhesiologischer Sicht eine Herausforderung dar, bedingt unter anderem durch die häufig angewandte Ein-Lungen-Ventilation und deren pathophysiologische Konsequenzen (z.B. intrapulmonaler Rechts-links-Shunt), den starken Schmerzreiz bei Eröffnung des Thorax, das Risiko eines erheblichen Blutverlusts, sowie durch die möglichen postoperativen Komplikationen. Operationen am Thorax haben jedoch nicht nur perioperative Auswirkungen auf die Patient*innen – es kommt nicht selten zu einer Chronifizierung des postoperativen Schmerzes mit entsprechender Einschränkung der Lebensqualität.

Das chronische Postthorakotomie-Schmerzsyndrom (Post-Thoracotomy Pain Syndrome – PTPS) ist eine Schmerzentität, welche nach chirurgischen Eingriffen am Thorax auftritt und laut Definition der „International Association for the Study of Pain“ (IASP) über einen Zeitraum von zwei Monaten hinaus persistiert (2).

Die Problematik einer Chronifizierung des Postthorakotomie-Schmerzes ist bereits seit 1944 bekannt und wurde erstmalig durch Blades et al. bei Soldaten mit Kriegsverletzungen am Thorax beschrieben (3). Angaben zur Prävalenz des PTPS schwanken stark je nach Quelle, laut einer Metaanalyse aus dem Jahr 2014 liegt sie bei 57% (drei Monate postoperativ) bzw. bei 47% (6 Monate postoperativ) (4). Damit nehmen thoraxchirurgische Eingriffe neben Amputationen einen der höchsten Plätze bezüglich des Auftretens chronischer Schmerzen nach Operationen ein (5).

Beschrieben wird meist ein nozizeptiver Schmerz entlang der Thorakotomie-Narbe, einhergehend mit neuropathischen Komponenten wie Allodynie und Dysästhesien im betroffenen Gebiet („mixed pain“) (6).

Hinsichtlich der pathophysiologischen Mechanismen werden verschiedene Theorien postuliert (siehe unten).

Die Frage nach der optimalen anästhesiologischen Strategie zur Prävention des PTPS bleibt weiterhin offen. In Larsens „Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie“ (2012) finden chronische Schmerzen als Komplikation einer Thorakotomie zwar Erwähnung, es finden sich jedoch keine Angaben zu präventiven Maßnahmen (6). Die S3 Leitlinie von 2021 zur „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ der deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) empfiehlt lediglich die thorakale Epiduralanästhesie hinsichtlich der präventiven Wirkung auf das PTPS (7). In einigen anästhesiologischen Fachartikeln und Übersichtsarbeiten, auch aus dem deutschsprachigen Raum, wird die Problematik der postoperativen Schmerzchronifizierung nach Thorax-Eingriffen erwähnt; insbesondere der Einfluss der Anästhesie bzw. deren Rolle in der Prävention ist derzeit noch Gegenstand der Diskussion (8-11).

1.2 Inzidenz des PTPS

Die Inzidenz des PTPS variiert je nach Studie stark; in der aktuellen Literatur sind Angaben von 11% bis über 80% zu finden. Die oben angeführte Metaanalyse von Bayman et al. zeigte eine Inzidenz von 57% drei Monate bzw. von 47% sechs Monate nach dem chirurgischen Eingriff (4). In einer Follow-up-Studie von Gotoda et al. traten bei 39% der Untersuchten nach einem Jahr leichte Schmerzen auf, 2% gaben moderate Schmerzen an (12). Perttunen et. al kamen auf eine Inzidenz von insgesamt 61% nach einem Jahr (45% leicht, 11% moderat, 5% schwer) (11). Katz et al. berichteten von einer Inzidenz von 52% nach 1,5 Jahren (13). Die breite Spanne in den Studienergebnissen kann vielfältige Gründe haben, als da wären Unterschiede in chirurgischen Zugangswegen, Geschlechtsverteilung, Bestehen einer malignen Grunderkrankung, psychosozialen Faktoren als auch der Einfluss der Anästhesieverfahren.

In den meisten Studien zeigte sich die Anzahl der an chronischen Schmerzen leidenden Patient*innen als auch die Schmerzintensität rückläufig über die Beobachtungszeiträume (14-16).

1.3 Einfluss- und Risikofaktoren für die Entstehung eines PTPS

Bei der Entstehung chronischer Schmerzsyndrome ist das Zusammenspiel unterschiedlichster Faktoren, alle Bereiche des biopsychosozialen Modells betreffend, entscheidend für die Entwicklung. Mittlerweile konnten auch für das Auftreten eines Postthorakotomie-Schmerzsyndroms mehrere mögliche Prädiktoren und Risikofaktoren identifiziert werden.

1.3.1 Patient*innen-bezogene Faktoren

Das Alter der Patient*innen wird in mehreren Studien als möglicher Einflussfaktor für die Entstehung chronischer postoperativer Schmerzen nach Thorakotomien aufgeführt, wobei ein jüngeres Alter das Risiko erhöht (16, 17). Auch Mongardon et al. stellten in ihrer 1-Jahres-Prävalenz-Studie eine negative Korrelation des Alters mit der PTPS-Inzidenz fest (18). Als zusätzlicher Risikofaktor für die Entstehung eines PTPS wurde das Bestehen eines Diabetes mellitus identifiziert (14).

Einen fraglichen Prädiktor für die Entstehung eines PTPS stellt das weibliche Geschlecht dar; so fand sich in einer follow-up Studie von Gotoda et al. aus dem Jahr 2001 an 85 Thorakotomie-Patient*innen bei den Studienteilnehmerinnen eine erhöhte Inzidenz an PTPS (12). Ochroch et. al konnten ebenfalls erhöhte Schmerzwerte bei den Studienteilnehmerinnen feststellen (17). In einer retrospektiven Analyse von insgesamt 208 Patient*innen konnten Kar et al. jedoch keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf die PTPS-Inzidenz nachweisen (15). Auch Arends et. al fanden in einer Studie, die Operationsverfahren bezüglich ihrer Auswirkungen auf das Auftreten chronischer Schmerzen verglich, keinen signifikanten Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Teilnehmer*innen (16).

Dass die Psyche auch einen wesentlichen Anteil an der Schmerzentwicklung und Verarbeitung hat, ist seit langem bekannt. Daher ist es naheliegend, dass psychische Faktoren einen relevanten Einfluss auf die Chronifizierung postoperativer Schmerzen nach einer Thorakotomie haben. In einer der frühen Studien zum Postthorakotomie-Schmerzsyndrom von Katz et al. aus dem Jahr 1996 wurde aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Werten der Patient*innen im Beck

Depression Index und dem Auftreten eines PTPS gefunden (13). Die Rolle der Psyche bei der Entstehung des PTPS im Speziellen ist unklar, was unter anderem daran liegen könnte, dass die komplexen Zusammenhänge objektiv schwer zu quantifizieren sind. Studien zu anderen chronischen Schmerzsyndromen weisen jedoch auf einen Zusammenhang zwischen Schmerzkatastrophisierung und deren Auftreten hin (4).

Einige Studien vermuten, dass genetische Variablen, nicht nur bei der Schmerzwahrnehmung, sondern auch in der Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen, eine Rolle spielen könnten (5, 19). In einer Metaanalyse von Chidambaran et al. wurde der Einfluss des KCNS1-Gens (Expression eines spannungsabhängigen Kalium-Kanals) auf die Entstehung chronischer Schmerzen nach chirurgischen Eingriffen gezeigt (20). Es wird zudem angenommen, dass epigenetische Veränderungen die Chronifizierung begünstigen könnten, dies wurde aber bisher nur im Tiermodell nachgewiesen (21).

Montes et. al. untersuchten Auswirkung genetischer und klinischer Faktoren auf chronische postoperative Schmerzen nach Hernien-Operationen, Hysterektomien und Thorakotomien. In einer Subgruppenanalyse (1000 Patient*innen) hatten jedoch keine der untersuchten 90 Gen-Marker signifikanten Einfluss auf die Entwicklung chronischer Schmerzen (22). Hingegen konnten die Forschenden klinische Faktoren mit einem nachweisbaren Effekt auf die Chronifizierung ausmachen: Art des chirurgischen Eingriffs (Thorakotomie mit dem höchsten Risiko der untersuchten Eingriffe), Alter (negative Korrelation), allgemeiner körperlicher und psychischer Gesundheitszustand und präoperativer Schmerz im Bereich des Eingriffs als auch chronische Schmerzen in anderen Körperregionen.

1.3.2 Chirurgische Einflussfaktoren

Bei offenen Lobektomien und Pneumektomien erfolgt der Zugang meist antero- oder postero-lateral, mit Schnittführung auf Höhe des vierten oder des fünften Interkostalraums. Ein Nachteil des klassischen postero-lateralen Zugangs ist die Durchtrennung des M. latissimus dorsi. Mittlerweile wird aber auch eine muskelschonende Variante angewandt. Nach Schaffung des Zugangs ermöglicht der Einsatz

eines Rippenspreizers Sicht auf das OP-Gebiet. Bei der minimalinvasiven videoassistierten thorakoskopischen Chirurgie (video-assisted thoracoscopic surgery – VATS) erfolgt das Einbringen der Instrumente über die Intercostalräume, die Anwendung eines Rippenspreizers ist hier folglich nicht nötig (23).

Der Einfluss des chirurgischen Zugangs auf das Auftreten eines Postthorakotomie-Schmerzsyndroms wurde in mehreren Studien erforscht. Landreneau et al. untersuchten die postoperativen Auswirkungen des muskel-schonenden Zugangs im Vergleich mit der „Standard“ postero-lateralen Variante; hier konnte kein signifikanter Einfluss auf das PTPS festgestellt werden (24). Khan et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen. In einer follow-up Studie an 488 Patient*innen von Arends et al. wurden die PTPS Prävalenz und das Auftreten neuropathischer Schmerzen nach offener Thorakotomie mit derer nach VATS verglichen (16). Nach offener Thorakotomie waren 38% der Teilnehmer*innen betroffen, nach VATS 29% ($p < 0,05$). Bei Patient*innen mit PTPS war zudem der Anteil mit neuropathischen Schmerzen in der Gruppe mit offener Thorakotomie deutlich größer. Die Autoren vermuten, dass die durch die VATS reduzierten Gewebs- und Nervenverletzungen ursächlich für die Ergebnisse sind. Eine weitere Studie fand ebenfalls eine geringere PTPS-Inzidenz bei VATS-Patient*innen sowie eine Korrelation mit der OP-Dauer (25). Auch wird ein Zusammenhang mit der Dauer der Rippenretraktion und der Liegedauer der Pleuradrainagen vermutet (15, 26).

1.3.3 Onkologische Behandlung

Chemotherapie und Strahlentherapie stellen, je nach Tumorart, neben der chirurgischen Behandlung wichtige Säulen in der Therapie bei malignen Erkrankungen dar. Es ist jedoch auch bekannt, dass eine Chemotherapie selbst (abhängig von der verwendeten Substanz) neuropathische Schmerzen verstärken oder induzieren kann (27). Es muss auch bedacht werden, dass in manchen Fällen Schmerzen im Bereich der Operation ein Symptom der Tumorprogression sein können (28). Der spezifische Einfluss onkologischer Therapien auf das Postthorakotomie-Schmerzsyndrom erfordert jedoch noch weitere Untersuchungen (16, 19).

1.3.4 Anästhesie und postoperativer Schmerz – präemptive und präventive Analgesie

In Übersichtsarbeiten zum Thema „Postthorakotomie-Schmerzsyndrom“ wird auch immer wieder der Einfluss der Anästhesie auf die Entstehung eines Postthorakotomie-Schmerzsyndroms erwähnt – der beschriebene mögliche Zusammenhang bildete den Ausgangspunkt für diese Arbeit.

Eine Thorakotomie stellt massiven Schmerzreiz dar, bedingt unter anderem durch die Anwendung eines Rippenspreizers. Verschiedene Schmerzqualitäten können bei einer Thorakotomie generiert werden: Nozizeptiver Schmerz bei Haut- und Muskeldurchtrennung, Nervenschmerzen durch direkte oder indirekte Schädigung der Intercostalnerven, viszeraler Schmerz durch Schädigung der Pleura, Knochenschmerz durch Rippenresektion, costochondraler Schmerz durch Manipulation am Thorax und im weiteren Verlauf entzündlicher Schmerz (28, 29); Näheres zur Pathophysiologie des PTPS im nächsten Abschnitt. Bei Operationen am Thorax hat sich daher, zusätzlich zur Allgemeinanästhesie, die Anlage einer thorakalen Epiduralanästhesie etabliert. Diese kann auch für die postoperative Analgesie, ggf. als PCA (patient controlled analgesia), genutzt werden. Die thorakale PDA gewährleistet in der Regel eine stärkere Analgesie als eine reine intravenöse Analgesie mit Opioiden (30). Zudem wurden weitere positive Effekte, wie z.B. eine geringere Obstipationsrate, ein vermindertes Risiko für pulmonale Infekte und bei bestimmten Patient*innengruppen, eine geringere Rate an postoperativen myokardialen Ischämien, nachgewiesen (31). Auch eine präventive Wirkung auf das Auftreten chronischer postoperativer Schmerzsyndrome wird angenommen, vor allem wenn die PDA nach der Operation fortgeführt wird (31).

Mehrere Studien konnten den akuten postoperativen Schmerz als wichtigen Prädiktor für die Entstehung eines PTPS identifizieren. So stellten bereits 1992 Kalso et al. in einer retrospektiven Studie fest, dass bei PTPS-Patient*innen der Schmerz nach einer Thorakotomie in der ersten postoperativen Woche höher lag als bei denen ohne PTPS; der postoperative Opiatverbrauch korrelierte jedoch nicht mit dem Auftreten eines PTPS (32). Auch Katz et al. erkannten in ihrer viel zitierten Studie

„Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain“ an 30 Postthoraktomie-Patient*innen den akuten postoperativen (6h u. 2d post-OP Schmerz als einzigen signifikanten Prädiktor für das PTPS; der postoperative Opiatverbrauch hatte hier ebenfalls keinen signifikanten Einfluss (13). Perttunen et al. konnten hingegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem postoperativen Analgetika-Bedarfs und dem Auftreten eines PTPS feststellen (11). Weitere Studien kamen ebenso zu dem Ergebnis, dass hohe postoperative Schmerzwerte der Thorakotomiepatient*innen die Wahrscheinlichkeit bzw. die Intensität eines PTPS im weiteren Verlauf erhöhen (12, 33). Mögliche Gründe für den Zusammenhang zwischen starkem Akutschmerz mit dem Auftreten chronischer postoperativer Schmerzen könnten unter anderem eine extensivere intraoperative Verletzung, inadäquate Schmerztherapie sowie individuelle Disposition für die Entstehung sowohl akuter als auch chronischer Schmerzen sein. Es muss jedoch auch erwähnt werden, dass einige Studien keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen akutem und chronischem postoperativem Schmerz ausmachen konnten (19).

Im Rahmen der Recherche für diese Arbeit fiel auf, dass in vielen Studien zu chronischen postoperativen Schmerzen bzw. zum Postthoraktomie-Schmerzsyndrom die präemptive bzw. präventive Analgesie erwähnt wird. Erstmals beschrieben wurde das Konzept von Crile vor über 100 Jahren (34); Ziel der präemptiven Analgesie ist, durch Analgetikagabe oder durch regionale Verfahren vor Beginn des Eingriffs eine Abschirmung von auftretenden Schmerzreizen zu erreichen, somit einer zentralen Sensibilisierung entgegenzuwirken und letztendlich das Auftreten chronischer postoperativer Schmerzen zu verhindern (34). Da jedoch einige Faktoren, insbesondere der postoperative Schmerz, außer Acht gelassen wurden, entstand die Idee der präventiven Analgesie; diese erweitert das Konzept der präemptiven Analgesie um die Berücksichtigung intra- und postoperativer Faktoren der Schmerzentstehung bis hin zum Heilungsprozess (34, 35). In der Praxis bedeutet dies, dass meist multimodale Analgesie-Regime, bestehend aus rückenmarksnahen- bzw. regionalen Verfahren, intravenöser Analgesie – meist mit Opioiden, nicht-steroidalen Antirheumatika und ggf. Adjuvantien oder antineuropathisch wirkende Substanzen zum Einsatz kommen (34). Eine positive Wirkung bestimmter Verfahren, zumindest auf den akuten postoperativen Schmerz, legen Metaanalysen nahe (36, 37) – auch

in Bezug auf das PTPS (38). Trotz der einleuchtenden Theorie die der präventiven Analgesie zu Grunde liegt, ist die Datenlage für deren Effektivität, insbesondere bei der Prävention chronischer postoperativer Schmerzen, noch sehr dünn (36, 39).

Der Gedanke der präventiven Analgesie findet auch Eingang in diese Arbeit insofern, dass in Hinsicht auf die PICO-Screening-Kriterien (Population, Intervention, Control, Outcome) die Intervention vor Beginn der Operation stattfindet bzw. begonnen wird.

1.4 Schmerzentstehung und Schmerzcharakteristik

Die genaue Pathophysiologie des Postthorakotomie-Schmerzsyndroms ist derzeit noch Gegenstand der Forschung. Da jedoch Parallelen mit der Entstehung anderer chronischer postoperativer Schmerzsyndrome wahrscheinlich sind, sollen im Folgenden zuerst allgemeine Mechanismen der Schmerzchronifizierung nach Operationen erläutert werden und mögliche (pharmakologische) Angriffspunkte für die Prävention dargestellt werden, um dann auf das PTPS im Speziellen einzugehen.

1.4.1 Postoperative Schmerzchronifizierung

Der chronische postoperative Schmerz beinhaltet eine Reihe unterschiedlicher Schmerzentitäten, deren Gemeinsamkeit das Auftreten nach Operationen im Gebiet des Eingriffs und eine pathologische Verlängerung und ggf. Veränderung des Wundschmerzes ist. In der neuen ICD-11-Klassifikation (international Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) wird der chronische postoperative Schmerz durch folgende Kriterien definiert: der Schmerz entwickelt sich nach einem Eingriff bzw. tritt nach dem Eingriff verstärkt auf, persistiert über den Heilungsprozess hinaus (>3 Monate), ist im Bereich des Eingriffs oder des Versorgungsgebiet eines betroffenen Nervs oder einer entsprechenden Head-Zone lokalisiert und hat oftmals eine neuropathische Charakteristik; ein Ausschluss anderer Ursachen soll vor Diagnosestellung erfolgen (Infektion, Malignom) (40).

Bestimmte chirurgische Eingriffe sind besonders mit dem Risiko einer Schmerzchronifizierung behaftet, dazu zählen Amputationen, orthopädische Eingriffe,

Hernien-Operationen, Mastektomien, herzchirurgische Eingriffe, Schnittentbindungen und nicht zuletzt Thorakotomien (5, 41, 42). Bei der Chronifizierung handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen, mit Einflussfaktoren von genetischer Prädisposition über chirurgische Aspekte bis hin zu psychosozialen Umständen (43).

Der primäre Schmerzreiz wird von den Nozizeptoren zunächst über zuerst myelinisierte A δ -Fasern und unmyelinisierte C-Fasern zu den Spinalganglien geleitet; im Hinterhorn des Rückenmarks erfolgt dann die Umschaltung auf Neurone der aufsteigenden Bahnen, wobei Glutamat und Substanz P eine Rolle als exzitatorische Neurotransmitter spielen. Die Weiterleitung zu übergeordneten Arealen des zentralen Nervensystems (Formatio reticularis, Thalamus, limbisches System, sensorischer Cortex) erfolgt über verschiedene Bahnen, unter anderem über den Tractus spinothalamicus (44).

Es wird angenommen, dass der chronische Schmerz durch Prozesse bzw. deren Zusammenspiel, die viele der oben genannten Ebenen betreffen können, entsteht (45). Peripher führen inflammatorische und immunologische Vorgänge zu einer erhöhten Sensibilität der örtlichen Nozizeptoren (= periphere Sensibilisierung) (5, 36). Auch geht man davon aus, dass durch freigesetzte Botenstoffe lokale Veränderungen im Bereich peripherer sensibler Nervenendigungen bzw. deren Gliazellen hervorgerufen werden, dies wiederum kann dazu führen, dass taktile Reize nun als Schmerzreize wahrgenommen werden (41). Einen weiteren relevanten Faktor stellt die Nervenschädigung während der Operation oder des Heilungsprozesses dar; es kommt zur Ausbildung von Kollateralen, als Folge können vergrößerte Schmerzareale, Allodynie und Hyperalgesie auftreten (42). Ebenso können auf der Ebene der ersten sensorischen Neuronen in den Spinalganglien molekulargenetische Veränderungen stattfinden, die letztendlich eine verstärkte Weiterleitung des Schmerzreizes bedingen (42, 46). Die zentrale Sensibilisierung findet in Bereichen wie dem Hinterhorn des Rückenmarks statt, ein bekannter Mechanismus ist hier die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren); durch starke, andauernde Schmerzreize mit gesteigerter Glutamat-Ausschüttung kommt es zu einem vermehrten Kalziumeinstrom in das Soma der Nervenzellen, was wiederum im Sinn einer Langzeitpotenzierung zu einer vermehrten Expression der Rezeptoren

resultiert (42, 44). Ein Subtyp der NMDA-Rezeptoren (NMDA nr2b) findet sich auch im cingulären Cortex, ein Teil des limbischen Systems, der unter anderem zur Bildung des „Schmerzgedächtnisses“ beiträgt (46). Bei chronischem (postoperativem) Schmerz wurde zudem eine Degeneration der schmerzhemmenden, absteigenden Bahnen festgestellt (44). Auch Veränderungen des entsprechenden Repräsentationsareals im sensorischen Cortex werden als ein relevanter Faktor bei der zentralen Sensibilisierung angenommen (5, 44).

Die oben angeführten Vorgänge bieten aus klinischer Sicht eine Vielzahl möglicher (medikamentöser) Angriffspunkte um periphere und zentrale Sensibilisierung zu unterdrücken und somit das Auftreten chronischer postoperativer Schmerzen zu verhindern. NSAR (Nicht-steroidale Antirheumatika) tragen zu einer Verminderung lokaler Entzündungs- und Schmerzmediatoren bei und könnten somit einen Beitrag zur Prävention zumindest der peripheren Sensibilisierung leisten; auch zentrale Effekte von COX-Inhibitoren wurden mittlerweile nachgewiesen (5). NMDA-Antagonisten und Gabapentinoide könnten auf spinaler und supraspinaler Ebene die Bahnung durch Hemmung der oben beschriebenen neuroplastischen Vorgänge vermindern (5, 46, 47). Alpha-2-Rezeptor Agonisten wie Clonidin und Dexmedetomidin entfalten ihre analgetische Wirkung unter anderem durch Verstärkung der hemmenden absteigenden Bahnen und könnten somit einen Beitrag zur Verhinderung zentraler Sensibilisierung leisten (46). Opioiden wird bei der Entstehung chronischer Schmerzen eine zwiespältige Rolle zugesprochen: einerseits handelt es sich dabei um die stärksten bekannten Schmerzmittel, welche im klinischen Einsatz bei starkem (postoperativem) Schmerz unverzichtbar sind, andererseits findet das Phänomen der Opioid-induzierten Hyperalgesie zunehmend Anerkennung (48). Verschiedene Mechanismen werden als ursächlich angesehen, z.B. Langzeitpotenzierung, Hemmung des endogenen Opioid-Systems bzw. Verstärkung des pro-nozizeptiven Systems sowie Verstärkung der Glutamat-Ausschüttung und folglich Hochregulation der NMDA-Rezeptordichte (46, 49). Studien zeigen, dass wohl eine niedrig dosierte Opioid-Gabe präventiv gegen das Auftreten chronischer postoperativer Schmerzen wirkt, eine hochdosierte Gabe jedoch das Gegenteil bewirken kann (46).

Eine besondere Stellung nehmen rückenmarksnahe bzw. regionale Anästhesieverfahren in der perioperativen Analgesie ein. Dabei erfolgt die Ausschaltung der Schmerzweiterleitung durch lokal (perineural / epidural / intrathekal) eingebrachte Lokalanästhetika welche spannungsabhängige Natriumkanäle blockieren (ggf. mit Zusatz von Opioiden bei rückenmarksnahen Verfahren). Eine präventive Wirkung auf den Sensibilisierungsprozess wird vermutet (45, 50).

Trotz der vielfältigen theoretischen Ansätze und einer beachtlichen Anzahl klinischer Studien zur Prävention des chronischen postoperativen Schmerzes, gibt es bisher keine eindeutigen Empfehlungen für bestimmte Substanzen / Verfahren bzw. deren Kombination (42, 43, 45, 47). Ein Grund dafür könnten die Spezifika der einzelnen chirurgischen Eingriffe sein – auf die einer Thorakotomie wird im Folgenden eingegangen.

1.4.2 Chronischer Schmerz nach thoraxchirurgischen Eingriffen

Eine Thorakotomie gehört, wie bereits erwähnt, zu den schmerzhaftesten chirurgischen Eingriffen und führt nicht selten zu chronischen postoperativen Schmerzen (29, 51). Ein Grund dafür könnte in der Manipulation der Rippen bzw. der darunterliegenden Intercostalnerven liegen (8, 52). So konnten Benedetti et al. einen signifikanten Zusammenhang der anhand von Reflexen quantifizierten Nervenschädigung mit dem Auftreten chronischer Schmerzen nach einer Thorakotomie feststellen (53). Als klinisches Korrelat der Nervenschädigung ist bei vielen Patient*innen mit PTPS eine neuropathische Schmerzkomponente mit Allodynie, Dysästhesie und einschießenden Schmerzen mit brennendem / stechendem Charakter festzustellen, auch Negativsymptome wie Hypästhesie und Hypalgesie können auftreten (10, 16, 54). Der Schmerz ist meist um den Bereich des Eingriffs bzw. der Narbe lokalisiert, die Dermatome Th5 und Th6 betreffend, in manchen Fällen aber auch an den Austrittsstellen der Thoraxdrainagen (8, 11).

Auf pathologischer Ebene sind bei manchen Patient*innen Neurome festzustellen, von welchen man annimmt, dass sie auch bei Phantomschmerzen nach Amputationen eine maßgebliche Rolle spielen (44, 52). Einen weiteren Aspekt des Postthorakotomie Schmerzsyndroms stellen myofasziale Schmerzen dar; diese

zeichnen sich durch andauernde, meist ziehende Schmerzen aus, die ggf. durch den Druck auf sogenannte Triggerpunkte ausgelöst werden können (54, 55). Zudem wird vermutet, dass auch pleurale Verwachsungen sowie anhaltende Entzündungsreaktionen zu der Schmerzentstehung und -chronifizierung beitragen können (52). Weiterhin wird den Verletzungen der Rippen selbst bzw. der costochondralen Gelenke eine Rolle beim PTPS zugeschrieben (52). Zusätzlich zur oben beschriebenen lokalen peripheren Sensibilisierung können diese ausgeprägten Schmerzreize zur zentralen Sensibilisierung und letztendlich zur Entstehung des PTPS in seinen heterogenen Ausprägungen beitragen (8, 26, 55, 56).

1.5 Verlauf und Konsequenzen eines PTPS

Nur wenige Arbeiten konnten den Verlauf der Erkrankung von Diagnosestellung über mehrere Jahre abbilden; Dajzman et al. untersuchten den Schweregrad der Erkrankung zu unterschiedlichen postoperativen Zeitpunkten; die Autor*innen identifizierten unter den Patient*innen, die Schmerzen über die ersten zwei postoperativen Monate hinaus angaben, drei Gruppen bezüglich der Schmerzqualität und -intensität: die größte Gruppe hatte in Ruhe keine Beschwerden, jedoch leichte Schmerzen beim Heben schwerer Objekte, zudem bestand bei vielen ein Taubheitsgefühl um den Bereich der Narbe. Die zweite Gruppe bestand aus Patient*innen, die einen leichten, aber konstanten Schmerz angaben, der sich bei körperlicher Aktivität verstärkte, jedoch für die Befragten keine größere Einschränkung bei der Ausübung ihrer täglichen Aktivitäten darstellte. In der dritten und kleinsten Gruppe war der Schmerz so stark, dass er die Patient*innen in ihrer Lebensführung einschränkte, häufig wurden in dieser Gruppe Schmerzmittel dauerhaft eingenommen. Die Prävalenz lag nach einem Jahr bei 73%, nach vier Jahren bei immerhin noch bei 30% (14). In einer neueren, bereits oben angeführten, retrospektiven Studie, stellten Arends et al. bei 63% der PTPS-Patient*innen neuropathische Schmerzen fest; die davon Betroffenen gaben auch insgesamt höhere Schmerzwerte an. 46% der PTPS-Patient*innen nahmen regelmäßig Schmerzmittel ein (16). In einer aktuellen Studie von Kar et al. nahm die Prävalenz von 58% ein Jahr postoperativ auf 26% vier Jahre postoperativ ab. Es überrascht wenig, dass die in der Studie ebenfalls erfasste Lebensqualität bei den PTPS-Patient*innen niedriger war (15).

Bei bereits bestehendem Postthorakotomie-Schmerzsyndrom gestaltet sich aufgrund der verschiedenen Schmerzkomponenten sowie deren individuell unterschiedlicher Ausprägung die Therapie komplex. So ist ca. die Hälfte der PTPS-Patient*innen auf die Einnahme von Analgetika angewiesen, ein nicht geringer Anteil darunter auch auf Opioide; die neuropathische Komponente wird meist durch Antikonvulsiva therapiert (16).

Auch wenn der Schmerz bei der Mehrzahl der Betroffenen nur leicht bis mäßig auftritt und oft eine Tendenz zur Besserung zeigt, bestehen bei einem Viertel bis zu einem Drittel starke Schmerzen die zu einer beträchtlichen Einschränkung des Lebens und ggf. psychischen Komorbiditäten führen. Zusätzlich stellt die dauerhafte Einnahme von Analgetika ein Gesundheitsrisiko dar.

Die Identifikation von wirksamen Präventionsmöglichkeiten ist daher von hoher klinischer Relevanz für die Anästhesie in der Thoraxchirurgie.

2 Material und Methoden

Diese Arbeit soll einen Überblick über qualitativ hochwertige Studien zur Prävention des Postthorakotomie-Schmerzsyndroms aus anästhesiologischer Perspektive bieten. Als Basis dient eine systematische Literaturrecherche, die Aufstellung präzise definierter Ein- und Ausschlusskriterien sowie ein sorgfältiger Screening-Prozess. Der Aufbau des Reviews orientiert sich an den Vorgaben des PRISMA-Statements (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (57)

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Da eine Eingrenzung auf thematisch relevante Studien erzielt werden soll, wurden folgende Kriterien, angelehnt an das PICOS-Schema – Population, Intervention, Control, Outcome, Study Design (siehe Tabelle 1), definiert:

Studiendesign:

Um Studienergebnisse mit einem möglichst hohen Evidenzgrad darzustellen, finden nur randomisiert-kontrollierte Studien (randomized controlled trials - RCT) Eingang in den Review. Zusätzlich sollten die eingeschlossenen Studien einen Jadad-Score von mindestens 3 Punkten erreichen; hier wird die Qualität anhand der Kriterien Randomisierung, Verblindung sowie die exakte Erfassung der in der Studie eingeschlossenen Patient*innen (Drop-Outs) bewertet (58).

Studienpopulation:

Die Studienpopulation beinhaltet alle Patient*innen über 18 Jahren, an welchen eine Thorakotomie (alle Zugangswege) oder ein videoassistierter thorakoskopischer Eingriff (VATS) durchgeführt wurde. Ausgeschlossen werden Studien an Patient*innen mit Sternotomie oder Mastektomie; ebenso werden Studien an Patient*innen mit bereits bestehendem PTPS ausgeschlossen. Des Weiteren werden Studien im pädiatrischen Kontext ausgeschlossen.

Interventionen:

Das Augenmerk des Reviews liegt auf der Untersuchung von präemptiven bzw. präventiven Verfahren. Ein Beginn der zu untersuchenden Intervention vor der Operation wurde auch von einem Expert*innengremium im Rahmen der IMMPACT recommendations (Research design considerations for chronic pain prevention clinical trials) empfohlen (59). Alle Studien mit Interventionen welche vor dem Hautschnitt beginnen und primär von Seiten der Anästhesie durchgeführt werden, werden inkludiert; hierbei werden Narkoseverfahren, Verfahren der Regionalanästhesie (rückenmarksnah und peripher) sowie medikamentöse Interventionen (enterale als auch parenterale Verabreichung) berücksichtigt. Ausgeschlossen werden Studien, die den Einfluss intra- oder postoperativer Verfahren auf das Auftreten bzw. PTPS untersuchen sowie Studien zu chirurgischen Maßnahmen.

Kontrolle:

Eingeschlossen werden Studien, in welchen die Intervention entweder mit einem Placebo oder einem anderen (etablierten) Verfahren verglichen wird. Die Vergleichsintervention kann entweder vor dem Schnitt oder intra- bzw. postoperativ erfolgen.

Outcome:

Berücksichtigt werden Studien, die das Auftreten bzw. die Persistenz von Schmerz mindestens 12 Wochen nach dem Eingriff erfassen; dies kann als primäres oder sekundäres Outcome dargestellt werden. Die IASP definiert zwar das Postthorakotomie-Schmerzsyndrom derzeit als über zwei Monate nach der Operation andauernden Schmerz (2), jedoch wurde 2019 in der Schmerzklassifikation zu chronischem posttraumatischem und postoperativem Schmerz (IASP-Taskforce für die ICD-11), dieser einheitlich als über drei Monate andauernd festgelegt; das PTPS ist hier mit eingeschlossen (40). Eine neue Definition (inklusive einer Dauer über drei Monaten) des chronischen postoperativen Schmerzes wurde bereits von mehreren Seiten gefordert (60). Um Aktualität und Vergleichbarkeit zu gewährleisten, werden daher auch in diesem Review nur Studien eingeschlossen, welche eine Schmerzerfassung über 12 Wochen bzw. 3 Monate aufweisen. Die Schmerzerfassung soll mittels gängiger und nachvollziehbarer Skalen (visuelle Analogskala - VAS, numerische Rating-Skala – NRS, etc.) erfolgen. Die Erfassung der neuropathischen Schmerzkomponente ist nicht obligat für den Einschluss, wird aber in der Darstellung und Bewertung der Studien berücksichtigt.

	EINSCHLUSSKRITERIEN	AUSSCHLUSSKRITERIEN
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> - >18 Jahre - Thorakotomie - VATS 	<ul style="list-style-type: none"> - Sternotomie - Mastektomie - Vorbestehendes PTPS
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> - Vor dem Eingriff durchgeführt - Anästhesiologische Maßnahme 	<ul style="list-style-type: none"> - Intra- oder postoperativ durchgeführt - Chirurgische Maßnahme
KONTROLLE	<ul style="list-style-type: none"> - Etablierte Verfahren - Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Kontrollintervention
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> - Schmerzerfassung > 3 Monate post-OP - Schmerzerfassung anhand gebräuchlicher Skalen 	<ul style="list-style-type: none"> - Schmerzerfassung < 3 Monate post-OP - Keine systematische Schmerzerfassung
STUDIENDESIGN	<ul style="list-style-type: none"> - Randomisiert-kontrollierte Studien 	<ul style="list-style-type: none"> - Keine bzw. ungenügende Randomisierung
SPRACHE	<ul style="list-style-type: none"> - Englisch - Deutsch 	<ul style="list-style-type: none"> - Nicht auf Englisch oder Deutsch verfügbar

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

2.2 Suchstrategie und Literatursuche

Um eine geeignete Suchstrategie zu entwickeln, wurde vor der Suche nach einzuschließenden Studien eine Recherche nach Übersichtsarbeiten und Reviews zum Thema „Postthorakotomie-Schmerzsyndrom“ vorgenommen. Im Austausch mit den Betreuenden der Diplomarbeit wurden daraufhin, basierend auf der vorangegangenen Literaturrecherche, folgende Schlagwörter für die Literatursuche festgelegt: „*thoracic surgery*“, „*thoracotomy*“, „*thoracostomy*“; „*prolonged pain*“, „*persitent pain*“, „*chronic pain*“, „*neuralgia*“, „*postthoracotomy*“, „*post thoracotomy*“.

Die Literatursuche wurde, um einen möglichst hohen Recall zu erreichen, in den Datenbanken Medline (mittels PubMed), Cochrane Library und Embase (mittels Ovid) im November 2020 durchgeführt. Titel und Abstracts wurden nach den oben genannten Suchbegriffen mittels boolescher Operatoren durchsucht um die Precision zu erhöhen (siehe Tabelle 2)

#6 #5 Filter: RCT

#5 #3 OR #4

#4 postthoracotomy OR „post thoracotomy“

#3 #1 AND #2

#2 „chronic pain“ OR „persistent pain“ OR „prolonged pain“ OR neuralgia

#1 thoracotomy OR thoracostomy OR „thoracic surgery“

Tabelle 2: Suchstrategie

Die Suchergebnisse wurden im Folgenden durch die Filterfunktion in den entsprechenden Datenbanken auf randomisiert-kontrollierte Studien begrenzt. Ein Update der Suche nach denselben Kriterien erfolgte im Mai 2023. Des Weiteren wurde in Reviews und Übersichtsarbeiten nach zusätzlichen relevanten randomisiert-kontrollierten Studien gesucht (Sekundärliteratur).

2.3 Screening-Prozess

Das Titel-Screening wurde, wie im „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ empfohlen (61), von zwei Personen durchgeführt, eine davon Expertin im Bereich Anästhesie und Schmerztherapie; bei Uneinigkeiten wurde die Meinung einer dritten Person (ebenfalls Experte im Bereich Anästhesie und Schmerztherapie) hinzugezogen. Studien die nicht in englischer oder deutscher

Sprache verfügbar waren, wurden nicht berücksichtigt. Es wurde ebenfalls festgelegt, Studien auszuschließen, die Denervationsverfahren wie z.B. die Kryoanalgesie behandeln, da diese primär von chirurgischer Seite durchgeführt werden.

Die nach dem ersten Schritt des Screenings verbliebenen Studien wurden daraufhin anhand des Abstracts beurteilt. Nach aussortieren der nicht den Einschlusskriterien entsprechenden Studien folgte das Volltext-Screening.

2.4 Datenextraktion

Die Datenextraktion der eingeschlossenen Studien erfolgte nach zuvor festgelegten Parametern; erfasst wurden zusätzlich zu primären und sekundären Outcomes, Erscheinungsjahr, Land, Studiendesign (RCT, Verblindung), Intervention und Kontrolle, sowie Populationsdaten (Altersspanne, chirurgischer Eingriff, ASA-Status – falls angegeben). Des Weiteren wurden Daten zu den angewandten Anästhesieverfahren als auch zur postoperativen Analgesie erfasst. Bei allen Studien wurde der Jadad-Score im Rahmen des Volltext-Screenings erhoben.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche und des Screenings

Die Suche anhand der obigen Kriterien ergab insgesamt 380Treffer in beiden Suchmaschinen; nach Entfernung der Duplikate verblieben 342 Studien für das Titelscreening. Hier wurden 141 Studien ausgeschlossen. Die weiteren 201 Arbeiten durchliefen das Abstract-Screening. Es verblieben 33 Studien für das Volltext-Screening, insgesamt 9 weitere Studien wurden hier ausgeschlossen. Zu den verbliebenen 24 Studien, die den Einschlusskriterien entsprachen kam noch eine passende Arbeit aus der Sekundärliteratur hinzu (siehe Abbildung 1).

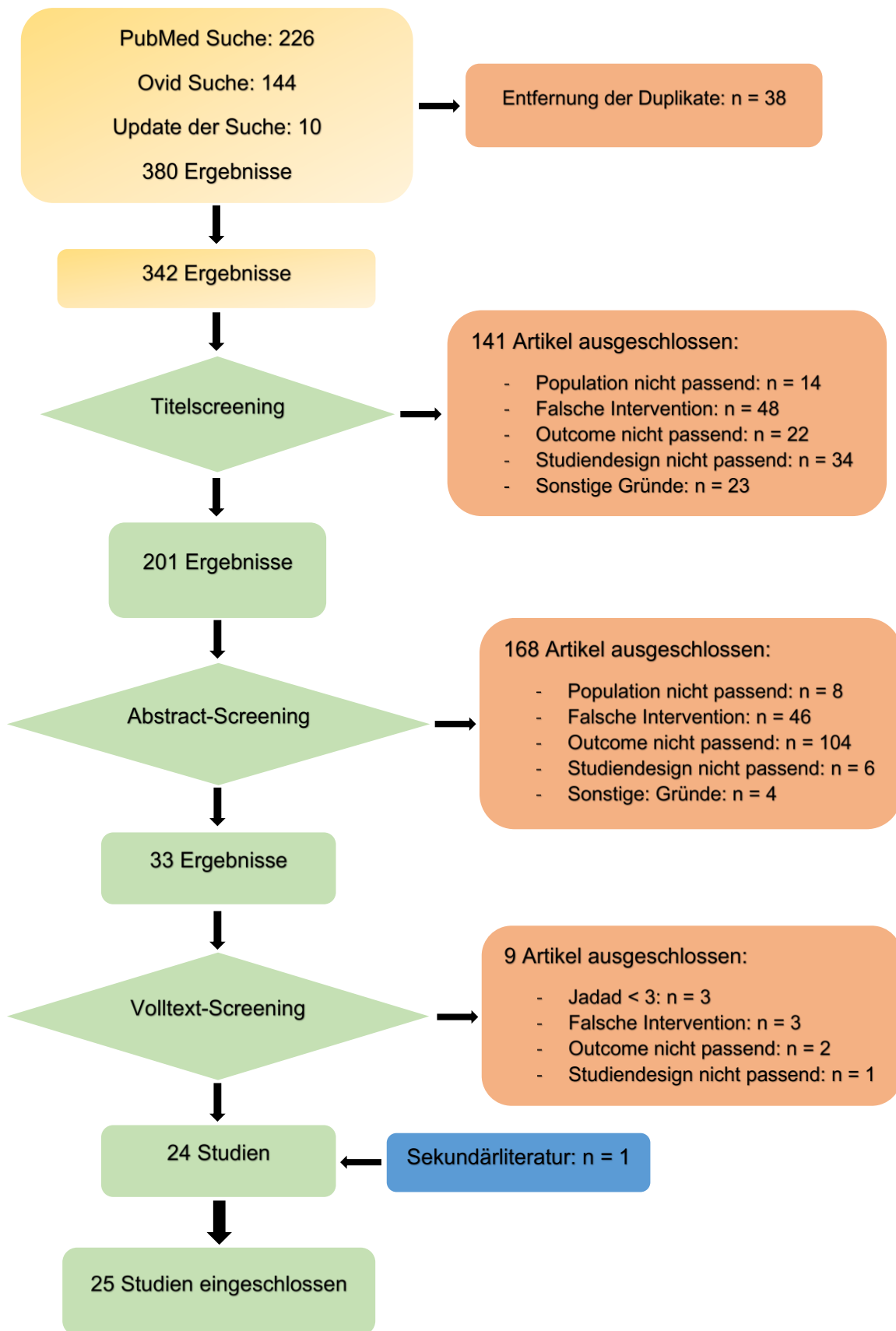


Abbildung 1: Screening

3.2 Überblick

Insgesamt wurden 25 Studien in den Review aufgenommen. Im Folgenden werden die Studien, gruppiert nach Art der Intervention, aufgeführt.

INTERVENTION	STUDIEN	ZEITRAUM	PATIENT*INNEN
MULTIMODALE ANALGESIE	1	1998	30
PERIDURALANÄSTHESIE	4	1999 – 2013	288
REGIONALE VERFAHREN	5	2018 – 2020	521
TIVA / INHALATIVE ANÄSTHESIE	1	2012	366
MEDIKAMENTÖSE PRÄVENTION	14	2006 – 2020	1574
GABAPENTINOIDE	4	2012 – 2015	391
KETAMIN / S-KETAMIN	8	2006 – 2019	726
ANDERE	2	2014 – 2020	457

Tabelle 3: Studienübersicht

3.3 Darstellung der Studienergebnisse nach Verfahren

Das Outcome der Studien wird bezogen auf die Auswirkung des Auftretens eines Postthorakotomie-Schmerzsyndroms (> drei Monate postoperativ) dargestellt. Ebenso werden neben Autor*innen, Studiendesign, Jahr und Ort der Publikation die Anzahl der Studienteilnehmenden, der Jadad-Score, die Intervention sowie die Vergleichsintervention, das Narkoseverfahren als auch die postoperative Analgesie angegeben.

3.3.1 Multimodale Präemptive Analgesie

Doyle et al. untersuchten die Effektivität der präemptiven Analgesie (Tabelle 4), unter anderem in Hinsicht auf die Prävention des chronischen Postthorakotomie-Schmerzes, in einer 1998 veröffentlichten, randomisiert-kontrollierten, verblindeten

Studie an 30 Thorakotomiepatient*innen (62). Ausschlusskriterien waren das Vorliegen chronischer Schmerzen sowie die dauerhafte Einnahme von Analgetika. Nach Zuordnung der Patient*innen in zwei Gruppen anhand zufällig generierter Zahlensequenzen erhielten die Teilnehmenden der Interventionsgruppe 20 Minuten vor Beginn des Eingriffs Morphin intravenös, Diclofenac intramuskulär sowie eine Intercostalnerve-Blockade (Th2 – Th11); in der Kontrollgruppe wurden alle obigen Maßnahmen nach Ende der Operation, vor Beendigung der Allgemeinanästhesie, durchgeführt. Beide Gruppen erhielten nach dem Ende bzw. vor Beginn Placebos und Placebo-Intercostalblockaden. Die Allgemeinanästhesie wurde mit Enfluran und Lachgas (N₂O) durchgeführt. Die Schmerzwerte der Studienteilnehmer*innen wurden in den ersten 48 Stunden sowie sechs und zwölf Monate postoperativ erfasst. Akut postoperativ traten in der Interventionsgruppe etwas geringere Schmerzwerte bei tiefer Inspiration auf; in Bezug auf Schmerzen in Ruhe als auch auf das Auftreten chronischer Schmerzen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

3.3.2 Präemptive Thorakale Periduralanästhesie

Vier der eingeschlossenen Studien befassen sich mit einer möglichen präventiven Wirkung einer präoperativ begonnenen thorakalen Periduralanästhesie (Tabelle 5):

In einer 2013 publizierten Studie an 60 Thorakotomie-Patient*innen (ASA I-II, ohne schwere Grunderkrankungen) untersuchten **Can et al.** den präventiven Effekt einer präoperativ begonnenen thorakalen Epiduralanästhesie auf das Auftreten chronischer Schmerzen nach einer Thorakotomie (63). Die Teilnehmenden, die alle präoperativ mit einem thorakalen Periduralkatheter versorgt wurden, wurden zufällig einer der drei Studiengruppen zugeteilt: in der ersten Gruppe wurde die PDA (L-Bupivacain) vor der Anästhesieeinleitung begonnen, in der zweiten Gruppe wurde die PDA nach Schnitt gestartet und in der Kontrollgruppe erhielten die Teilnehmenden intraoperativ kein Lokalanästhetikum über den Katheter. Die beiden letzten Gruppen erhielten bis zu Beginn der PDA Remifentanyl (0.25–0.50 µg/kg/h) i.v. Die Allgemeinanästhesie wurde mit Sevofluran aufrechterhalten. Zur postoperativen Analgesie erhielten die Patient*innen in den ersten 48 Stunden Morphin und

Fentanyl über den liegenden Periduralkatheter. Bei der Analyse der Schmerzwerte drei und sechs Monate postoperativ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen.

Obata et al. untersuchten bereits 1999 die Auswirkungen einer präoperativ begonnenen thorakalen Periduralanästhesie im Vergleich zu einer postoperativen PDA (64). Alle 70 eingeschlossenen Studienteilnehmer*innen wurden am Tag vor der Operation mit einem thorakalem Periduralkatheter versorgt. Nach Einleitung der Allgemeinanästhesie (Aufrechterhaltung mit Isofluran und N₂O) wurden die Proband*innen zufällig der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugewiesen. In der Interventionsgruppe wurde 20 Minuten vor Beginn des Eingriffs Mepivacain über den Katheter verabreicht; die Kontrollgruppe erhielt Mepivacain erst nach Ende der OP. In beiden Gruppen wurde die Periduralanästhesie über 72 Stunden beibehalten. Die Auswertung drei und sechs Monate postoperativ umfasste insgesamt 58 Datensätze. Nach drei Monaten litten in der Interventionsgruppe 50% unter Schmerzen, in der Kontrollgruppe 77% ($p = 0,035$); sechs Monate postoperativ waren noch 33% in der Interventionsgruppe bzw. 67% in der Kontrollgruppe betroffen ($p = 0,0086$). Neuropathische Schmerzkomponenten wurden in der Studie nicht systematisch erfasst.

Die größte der vier RCTs zur Periduralanästhesie wurde 2002 von **Ochroch et al.** veröffentlicht (65). In der doppelblinden, randomisierten Studie wurden insgesamt 157 Patient*innen mit geplanter Thorakotomie eingeschlossen, falls keine Ausschlusskriterien wie chronische Schmerzsyndrome, chronischer Analgetikaeinnahme, und schwere somatische oder neurologische Grunderkrankungen vorlagen. Alle Teilnehmenden wurde vor Narkoseeinleitung mit thorakalen Periduralkathetern versorgt; nach der Einleitung wurde die Anästhesie mit Isofluran aufrechterhalten. In der Interventionsgruppe wurde daraufhin Bupivacain und Fentanyl über den Katheter verabreicht, in der Kontrollgruppe wurde Kochsalzlösung gegeben. Die Patient*innen der Kontrollgruppe erhielten die wirksamen Substanzen erst am Ende des Eingriffs. Die postoperative Analgesie wurde durch eine PCEA (patient controlled epidural analgesia) gewährleistet, oral erhielten die Teilnehmenden Oxycodon, Ibuprofen und Paracetamol. Der Periduralkatheter wurde bis zur Entfernung der

Thoraxdrainagen belassen. Bezüglich der Akut- als auch der Langzeitschmerzwerte konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Gesamtprävalenz chronischer Postthorakotomie-Schmerzen lag bei 21% nach 48 Monaten bei Abschluss der Studie.

In einer zweiarmigen RCT von **Salengros et al.** aus dem Jahr 2010 wurde zusätzlich zur präoperativen Epiduralanästhesie (Ropivacain + Fentanyl) in der Interventionsgruppe Remifentanyl im Rahmen der TIVA niedrig dosiert (effect compartment concentration bis 2 ng/ml) verabreicht; in der Kontrollgruppe, in der die Periduralanästhesie nach Abschluss des Eingriffs gestartet wurde, erhielten die Proband*innen Remifentanyl in einer höheren Dosierung (effect compartment concentration bis 10 ng/ml) (66). In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 38 Patient*innen über 18 Jahren mit geplanter Thorakotomie. Nicht eingeschlossen wurden Personen, bei denen Kontraindikationen gegen die Anlage Periduralanästhesie vorlagen oder chronische Schmerzen in der Thorax-Region bestanden. Die postoperative Analgesie erfolgte mittels PCEA (bis 72h postoperativ) sowie mit Diclofenac und Paracetamol intravenös. Als primäres Outcome der Studie wurde die Fläche des von Allodynie betroffenen Areals um die Narbe festgelegt. Bezüglich der stationären postoperativen Schmerzwerte und der Schmerzwerte nach einem Monat unterschieden sich die Gruppen nicht, jedoch war das Allodynie Areal in der Kontrollgruppe signifikant größer innerhalb des ersten Monats. Auch war die Anzahl der Patient*innen, die nach drei bzw. sechs Monaten unter Schmerzen litten in der Kontrollgruppe größer (Interventionsgruppe: 28% / 28%; Kontrollgruppe: 75% / 80%). Bei der Mehrzahl lagen neuropathische Schmerzkomponenten vor. Bezüglich der Schmerzintensität zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. Aufgrund des Studiendesigns konnten die Autor*innen den Effekt nicht eindeutig einer Intervention (Epiduralanästhesie vor Schnitt oder niedriger dosiertem Remifentanyl) zuordnen.

3.3.3 Regionale Verfahren

Thorakale Paravertebralblockade

Die sogenannte Paravertebralblockade (PVB) ist ein regionales Anästhesieverfahren, welches bereits vor über 100 Jahren entdeckt wurde und dann zunehmend in Vergessenheit geriet; in den letzten Jahren erlebte diese Technik allerdings, insbesondere für die perioperative Analgesie bei Thorax- und Mammaeingriffen, eine Renaissance (9, 67). Der keilförmige, paravertebrale Raum wird ventral durch die Pleura, dorsal durch den Processus costo-transversalis und medial durch den Wirbelkörper bzw. die Bandscheibe begrenzt. Im Paravertebralraum verläuft der jeweilige Spinalnerv des Segments, umgeben von Bindegewebe. Das Verfahren kann in single-shot Technik durchgeführt werden, das Einbringen eines Katheters zur kontinuierlichen Zufuhr von Lokalanästhetika ist ebenso möglich. Die kraniokaudale Ausbreitung der Blockade erfolgt ipsilateral (im Gegensatz zur Epiduralanästhesie) und ist vor allem vom applizierten Volumen des Lokalanästhetikums abhängig (67).

Vier Studien, in denen die mögliche präventive Wirkung der Paravertebralblockade auf chronische Schmerzen nach Thorakotomien untersucht wurde, verblieben nach dem Screening (Tabelle 6).

In einer 2018 veröffentlichten doppelblinden, randomisiert-kontrollierten Studie von **Li et al.** wurden insgesamt 56 Patient*innen vor der Thorakotomie (Lungen- oder Ösophaguseingriffe) mittels computergenerierter Randomisierung in zwei Gruppen eingeteilt: die Interventionsgruppe erhielt vor Einleitung der Allgemeinanästhesie eine Paravertebralblockade in Single-Shot-Technik mit Ropivacain und Dexamethason, die Patient*innen der Vergleichsgruppe wurden einer Placebo-Prozedur unterzogen bei welcher lediglich eine Nadel an gleicher Stelle eingeführt wurde (68). Die Allgemeinanästhesie wurde mittels TIVA aufrechterhalten, vor der Naht wurde Parecoxib intravenös verabreicht. Patient*innen in beiden Gruppen erhielten zur postoperativen Analgesie eine PCIA (patient controlled intravenous analgesia) mit Sufentanil. Neben den akuten Schmerzwerten wurde auch das Auftreten von Schmerzen drei Monate postoperativ erfasst. Bezüglich des primären Outcomes (Schmerzwerte nach 24h) zeigte sich die PVB mit Ropivacain und Dexamethason

der Placebo-Intervention überlegen. Das Auftreten chronischer Schmerzen nach drei Monaten unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (65% in der PVB-Gruppe und 69% in der Placebogruppe), jedoch waren die angegebenen Schmerzwerte (VRS - Verbal Rating Scale) in der PVB-Gruppe signifikant niedriger ($1,7 \pm 0,7$ bzw. $2,6 \pm 1,5$; $p = 0,033$). Neuropathische Schmerzkomponenten wurden nicht erfasst. Die Autor*innen vermuten einen möglichen protektiven Effekt der PVB auf die Schmerzsensibilisierung.

Mao et al. veröffentlichten ebenfalls 2018 eine ähnliche RCT – auch hier wurde unter anderem das präventive Potential einer PVB mit Ropivacain und Dexamethason geprüft; hier wurden die Patient*innen vor der Thorakotomie in eine Interventionsgruppe sowie in zwei Kontrollgruppen mittels computergenerierter Zahlenfolgen eingeteilt. Die Gruppen erhielten vor Beginn der Anästhesie entweder eine Ropivacain- und Dexamethason Injektion, eine Ropivacain Injektion oder eine Kochsalzinjektion in die Paravertebrärräume Th3-Th6. Die Allgemeinanästhesie wurde mittels TIVA durchgeführt. Die postoperative Analgesie erfolgte mit Sufentanil (PCIA) und Flurbiprofen. Sowohl die postoperativen VAS-Werte und der Sufentanilbedarf waren in den Ropivacain + Dexamethason und Ropivacain-Gruppen signifikant niedriger. Bezüglich chronischer Schmerzen nach drei Monaten waren in den insgesamt 68 analysierten Datensätzen die Inzidenz in der Ropivacain + Dexamethason-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe (19% vs. 47.6%; $p = 0.05$). Das Auftreten neuropathischer Schmerzen wurde nicht erfasst.

Khoronenko et al. verglichen in ihrer 2018 publizierte Studie die Auswirkung der Paravertebralblockade zum einen mit einer thorakalen Epiduralanästhesie und zum anderen mit einer Intercostalnerve-Blockade (69). Eingeschlossen wurden 300 erwachsene ASA I-III Patient*innen mit geplanter Thorakotomie bei Lungenkarzinom. Ausschlusskriterien waren stattgehabte Narkosen innerhalb einer Woche sowie das Vorliegen kardialer Erkrankungen und chronischen Schmerzsyndromen. Die Teilnehmenden wurden mittels computergenerierter Randomisierung den jeweiligen Studiengruppen zugewiesen. In der PDA-Gruppe wurde vor Beginn des Eingriffs eine Infusion mit Ropivacain, Fentanyl und Adrenalin über den thorakalen Katheter begonnen, in der PVB-Gruppe erhielten die Proband*innen die gleiche

Substanzkombination ebenfalls vor Beginn der OP über den Paravertebralkatheter. Die postoperative Analgesie wurde in diesen beiden Gruppen in den ersten 48 Stunden ebenfalls mittels der Peridural- bzw. Paravertebralkatheter gewährleistet. In der Intercostalblock-Gruppe wurde die Intervention von chirurgischer Seite nach Resektion mit Ethanol und Novocain durchgeführt. In dieser Gruppe wurden die Intercostalblockaden postoperativ bei stärkeren Schmerzen transkutan wiederholt. Patient*innen aller Gruppen erhielten einen Tag vor dem Eingriff 75mg Pregabalin oral zwei Mal täglich. In allen Gruppen wurde die Narkose mit Sevofluran aufrechterhalten, intraoperativ wurde Fentanyl intravenös verabreicht. Die Schmerzwerte in Ruhe und bei Bewegung wurden sieben Tage, ein Monat und sechs Monate postoperativ erhoben, spezifisch neuropathische Schmerzqualitäten wurden nicht erfasst. Sechs Monate postoperativ gaben in den PDA-Gruppe signifikant weniger Patient*innen Schmerzen auf als in der Intercostalblock-Gruppe (23% bzw. 40%, $p = 0.01$). Die Inzidenz in der PVB-Gruppe lag bei 34%. Im Hinblick auf mittelgradige Schmerzen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

In einer Pilotstudie von **Yeung et al.** aus dem Jahr 2019 untersuchten die Autor*innen die mögliche Überlegenheit eines Paravertebralblock gegenüber der thorakalen PDA hinsichtlich der Schmerzprävention (70). Das Studienkollektiv umfasste 69 ASA I-III Patient*innen die sich einer offenen Thorakotomie unterzogen. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen von Gerinnungsstörungen, vorangegangene Thoraxoperationen sowie Kontraindikationen gegen die angewandten Verfahren. Der PVB sowie die thorakale PDA wurde mittels L-Bupivacain bzw. Bupivacain durchgeführt, bei der PDA kam zusätzlich Fentanyl zur Anwendung. Die Erfassung der Schmerzwerte erfolgte drei sowie sechs Monate postoperativ, mögliche neuropathische Komponenten wurden anhand der Neuropathic Pain Scale erhoben. Die PVB-Gruppe wies sechs Monate postoperativ einen geringeren Anteil an Patient*innen mit chronischen Thoraxschmerzen auf, der Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau. Die Ergebnisse der geplanten Multicenter-Studie stehen derzeit noch aus.

Serratus-anterior-plane Block

Der Serratus-anterior-Plane Block (SAPB) ist ein relativ neues regionales Anästhesieverfahren, das erstmals von Blanco und Mitarbeitenden 2013 vorgestellt wurde; das Prinzip des Serratus-anterior-plane Blocks ist die Anreicherung eines Lokalanästhetikums im anatomischen Raum unterhalb des M. serratus anterior, hierdurch soll eine ipsilaterale Schmerzausschaltung im Bereich der Intercostalnerven, ähnlich einer Paravertebralblockade erfolgen. Die Autor*innen sehen in dem Verfahren eine Alternative zur thorakalen PDA bzw. zum PVB (71).

Reyad et al. verglichen in einer 2020 erschienenen Studie die Wirkung des obigen Regionalanästhesieverfahrens mit der einer PCIA auf den akuten postoperativen Schmerz als auch auf das Auftreten chronischer Schmerzen nach einer Thorakotomie (72). Eingeschlossen wurden 89 Patient*innen über 18 Jahren, mit ASA-Status II – III und geplanter Lungenresektion. Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit einem BMI über 40, chronischen Schmerzen, schweren somatischem oder neuropsychiatrischen Grunderkrankungen, dauerhafter Analgetikaeinnahme sowie Substanzabusus. Die insgesamt 89 Teilnehmenden wurden zufällig entweder der SABP-Gruppe oder der PCIA-Gruppe zugewiesen. Nach Beginn der inhalativen Anästhesie wurde in der SABP-Gruppe die anatomischen Zielstrukturen sonographisch aufgesucht und nach fluoroskopischer Kontrolle, vor Beginn des Hautschnitts, 20ml 0,25% L-Bupivacain unterhalb des M. serratus anterior mittels eines Katheters eingebracht (Ausdehnung der Blockade ca. Th2 – Th9). In der PCIA-Gruppe erhielten die Patient*innen postoperativ eine Morphin/Ketorolac-PCIA. In beiden Gruppen wurden die Maßnahmen über die erste postoperative Woche fortgesetzt. Nach der zwölften postoperativen Woche lag die PTPS-Inzidenz (Vorhandensein neuropathischer Schmerzen anhand des Grading System for Neuropathic Pain – GSNP erfasst) in der PCIA-Gruppe bei 43%, in der SABP-Gruppe bei 22% und damit signifikant niedriger ($p = 0,035$) Auch war die Anzahl der Teilnehmer*innen die sich nach der 12. Postoperativen Woche in schmerztherapeutischer Behandlung befanden, in der SABP-Gruppe signifikant geringer (Tabelle 7).

3.3.4 Einfluss der Allgemeinanästhesie

Unter den eingeschlossenen Studien findet sich nur eine Arbeit, die explizit den Einfluss der Allgemeinanästhesie auf das Auftreten eines PTPS beleuchtet (Tabelle 7).

TIVA versus Inhalativ

In der vergleichsweisen großen, 2012 publizierten Studie mit insgesamt 366 eingeschlossenen Thorakotomie-Patient*innen im Alter von 18 bis 75 Jahren (Bronchial- oder Ösophagus-Karzinome) untersuchten **Song et al.** den Effekt der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) im Vergleich zur inhalativen Anästhesie (Sevofluran) auf die PTPS-Inzidenz (73). Als primärer Endpunkt wurde das Bestehen von Schmerzen im Sinne eines PTPS sechs Monate postoperativ gewählt. Ausgeschlossen wurden Patient*innen außerhalb der gewählten Altersspanne, mit Langzeit-Opiat-Gebrauch und schweren Herz- oder Lungenerkrankungen sowie mit Kontraindikationen gegen die Anlage einer Periduralanästhesie. Die Patient*innen wurden durch computergestützte Randomisierung zwei Gruppen zugeteilt: Gruppe I – TIVA (Propofol und Remifentanyl) oder Gruppe II – Inhalativ (Sevofluran). Patient*innen aus beiden Gruppen erhielten präoperativ eine thorakale Periduralanästhesie. In der TIVA-Gruppe bestanden bei 38,2% nach 3 Monaten bzw. bei 33,5% nach 6 Monaten chronische Schmerzen im Sinne eines PTPS, in der Vergleichsgruppe wies ein signifikant größerer Anteil der Patient*innen (56,5% bzw. 50,6%) Beschwerden auf ($p < 0,005$). Zusätzlich stellten die Autoren fest, dass in der TIVA-Gruppe das Neuauftreten von Schmerzen signifikant verringert war (29,3% versus 48,8%, $p = 0,03$). Das Auftreten einer Allodynie war ebenfalls in der TIVA-Gruppe signifikant vermindert. Die Autor*innen postulieren einen anti-neuropathischen Effekt von Propofol über die Wirkung an den GABA-A und Glyzin-Rezeptoren als auch einen generellen antioxidativen Effekt des Narkotikums.

3.3.5 Medikamentöse Prävention

Gabapentinoide

Die Medikamente Gabapentin und Pregabalin wurden ursprünglich als Antiepileptika entwickelt, werden jedoch vermehrt in der Schmerztherapie eingesetzt - insbesondere bei neuropathischen Schmerzen. Trotz ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu dem Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA) binden die Wirkstoffe nicht an dessen Rezeptor. Die Substanzen besetzen die $\alpha 2$ - δ -Untereinheit spannungsabhängiger Calcium-Kanäle und reduzieren so unter anderem die Freisetzung der Botenstoffe Glutamat und Substanz P (74). Insgesamt fanden sich vier randomisiert-kontrollierte Studien, die sich mit der präventiven Wirkung der oben genannten Substanzen beschäftigen (Tabelle 8).

Brulotte et al. untersuchten in ihrer doppelblinden, 2015 publizierten Arbeit den Einfluss von präoperativ verabreichtem Pregabalin auf das Auftreten eines PTPS (75). Die eingeschlossenen Patient*innen (18 – 80 Jahre, ASA I-III, keine Vormedikation mit Pregabalin / Gabapentin / NMDA-Rezeptor-Antagonisten / topischen Lokalanästhetika, keine chronischen Schmerzsyndrome, keine Kontraindikation gegen eine Epiduralanästhesie, keine bedeutende Einschränkung der Nierenfunktion) wurden mittels computergenerierter Randomisierung in zwei Gruppen eingeteilt: die Pregabalin-Gruppe erhielt 150mg Pregabalin zwei Mal täglich über vier Tage, beginnend eine Stunde vor Anästhesieeinleitung. Die Kontrollgruppe erhielt ein optisch identisches Placebo nach demselben Schema. Zusätzlich zur Allgemeinanästhesie erhielten alle Patient*innen eine thorakale Periduralanästhesie (Bupivacain + Fentanyl). Der Anteil der Patient*innen mit PTPS wurde drei Monate nach dem Eingriff telefonisch ermittelt, insgesamt wurden Daten von 99 Personen erhoben. Es zeigte sich ein signifikant höherer Anteil von PTPS in der Interventionsgruppe – 62% im Vergleich zu 37% in der Placebogruppe ($p = 0,01$). Die Schmerzintensität bei Auftreten eines PTPS war in der Placebo-Gruppe stärker ausgeprägt, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die neuropathische Charakteristik (erfasst mit Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale - LANSS) war hingegen in der Pregabalin-Gruppe signifikant seltener vertreten (26% Pregabalin / 67%

Placebo, $p = 0,01$). Die Autoren vermuten unter anderem den Einfluss von Störfaktoren (Confounder) auf die Ergebnisse, die im Widerspruch zu anderen Studien zu Pregabalin in der Prävention chronischer post-operativer Schmerzen stehen (76). Es wird z.B. der höhere Anteil von Frauen in der Pregabalin-Gruppe angeführt; dieses Merkmal stellt laut einigen Studien einen Risikofaktor für das Auftreten eines PTPS dar. Zudem wird darauf hingewiesen, dass die zuvor errechnete Zielstichprobengröße nicht erreicht wurde.

Matsutani et. al untersuchten ebenfalls den Einfluss perioperativer Pregabalin-Gabe auf die PTPS-Inzidenz (77). In der 2014 publizierte Arbeit wurde die Vergleichsgruppe mit dem nicht-selektiven Cyclooxygenase-Inhibitor Loxoprofen behandelt. Eingeschlossen wurden Thorakotomie-Patient*innen im Alter von 20-75 Jahren, ohne schwerwiegende systemische Grunderkrankungen und ohne aktuelle Anamnese einer Einnahme von Opioiden, NSAR, Antikonvulsiva sowie Antidepressiva. Die insgesamt 68 eingeschlossenen Patient*innen wurden mittels zufallsgenerierter Zahlensequenzen der Interventions- oder der Vergleichsgruppe zugeteilt. In der Interventionsgruppe erhielten die Patient*innen zwei Stunden vor Beginn des Eingriffs 75mg Pregabalin – die orale Gabe erfolgte postoperativ zwei Mal täglich; in der Kontrollgruppe erhielten die Studienteilnehmer*innen 60mg Loxoprofen ebenfalls zwei Stunden vor Beginn der Operation, dies wurde postoperativ drei Mal täglich verabreicht. Die Medikation wurde in beiden Gruppen über zwei Wochen fortgeführt. Alle Patient*innen erhielten zusätzlich zur Allgemeinanästhesie eine thorakale Epiduralanästhesie mit Ropivacain und Fentanyl.

In Bezug auf das primäre Outcome, die durchschnittlichen postoperativen NRS-Werte, zeigten sich in der Pregabalin-Gruppe allzeit signifikant geringere Werte. In der zwölften postoperativen Woche lag der Durchschnitt in der Interventionsgruppe bei 1, in der Kontrollgruppe bei 3 ($p < 0.05$). Ebenso waren die mittels LANSS erhobenen Werte bezüglich neuropathischer Schmerzen in der Interventionsgruppe signifikant niedriger, allerdings wurden diese wohl nur bis zur achten postoperativen Woche erfasst bzw. veröffentlicht. Anzumerken ist auch, dass in dieser Arbeit weder eine Verblindung der Patient*innen noch der Behandelnden erwähnt wird.

Grosen et. al prüften in ihrer 2014 veröffentlichten Arbeit die präventive Wirkung von Gabapentin auf das Auftreten eines PTPS drei bzw. sechs Monate nach der Operation (78). In der doppelt verblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie erhielten Thorakotomiepatient*innen (18-80 Jahre, keine vorbestehenden Schmerzen > 4 auf der NRS, keine vorangegangene Behandlung mit Opioiden, Antidepressiva oder NSAR, keine Schwangerschaft, keine Vorerkrankungen des Gastrointestinaltrakts, keine bedeutende Nierenfunktionseinschränkung, keine Allergie gegen die verabreichten Substanzen) der Interventionsgruppe zwei Stunden vor Beginn des Eingriffs 1200mg Gabapentin oral; die Verabreichung wurde über die folgenden fünf Tage fortgesetzt mit einer kumulativen Dosis von insgesamt 6300mg. Der Kontrollgruppe wurde ein optisch identisches Placebo-Präparat verabreicht. Patient*innen aus beiden Gruppen erhielten vor Einleitung eine thorakale Periduralanästhesie mit Bupivacain. Von den insgesamt 104 initial eingeschlossenen Patient*innen fanden 73 Eingang in die Auswertung nach drei Monaten bzw. 67 in die Auswertung nach sechs Monaten. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens chronischer Schmerzen als auch der Parameter Schmerzqualität und -intensität.

Der präventive Einfluss von Gabapentin, unter anderem auf die Inzidenz chronischer Schmerzen nach einer Thorakotomie, wurde auch von **Kinney et al.** untersucht (79). In der 2012 publizierte randomisiert-kontrollierte, doppelt verblindete Studie an insgesamt 120 Thorakotomie-Patient*innen im Alter von 45 bis 75 Jahren wurde in der Interventionsgruppe einmalig 600mg Gabapentin ca. zwei Stunden vor Beginn des Eingriffs verabreicht; die Vergleichsgruppe erhielt ein nicht vom Verum zu unterscheidendes aktives Placebo-Präparat (Diphenhydramin). Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit vorangegangenen Herz-, Thorax und Gastrointestinaleingriffen, täglicher Opioidaufnahme, Kontraindikationen gegen die Anlage einer PDA und schweren somatischen oder psychiatrischen Grunderkrankungen. Neben der Allgemeinanästhesie erhielten alle Patient*innen eine thorakale Periduralanästhesie mit Bupivacain und Hydromorphon.

Die als sekundäres Outcome erhobene Inzidenz eines PTPS drei Monate postoperativ stellt sich wie folgt dar: es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Auftreten chronischer Schmerzen – in der Interventionsgruppe waren 70%

betroffen, in der Vergleichsgruppe 66% ($p = 0.72$). Die Autor*innen konnten auch keinen signifikanten Effekt auf die akuten postoperativen Schmerzen feststellen. Daten zu neuropathischen Schmerzqualitäten wurden nicht erhoben.

Ketamin und S-Ketamin

Ketamin ist ein Abkömmling des früher bzw. in der Veterinärmedizin eingesetzten Narkotikums Phencyclidin. Ketamin bzw. dessen stärker wirksames S-Enantiomer wirken hauptsächlich durch nicht-kompetitive Bindung und Blockade am NMDA-Rezeptor, es wird auch eine Wirkung an Opiatrezeptoren vermutet. Ketamin erzeugt dosisabhängig analgetische, psychotrope und hypnotische Effekte („dissoziative Anästhesie“) (80)

In diesen Review finden insgesamt acht Studien aus dem Zeitraum von 2006 bis 2019 Eingang, die sich mit einer möglichen präventiven Wirkung von Ketamin bzw. S-Ketamin auf das Postthorakotomie-Schmerzsyndrom beschäftigen. Diese Gruppe der Intervention macht somit den größten Anteil der Studien aus (Tabellen 9 und 10).

Chumbley et al. verglichen in ihrer randomisiert-kontrollierten, doppelt verblindeten Arbeit aus dem Jahr 2019 die Wirkung von präoperativ intravenös verabreichtem Ketamin (Bolus 0,1mg/kg; Laufrate 0,1mg/kg/h) – mit einer Placebo-Infusion. Die Infusionen wurden zehn Minuten vor Anfang der Operation begonnen und über 96 Stunden fortgesetzt. Die Autor*innen rekrutierten Thorakotomie-Patient*innen über 18 Jahren ohne Anamnese einer vorherigen Einnahme von starken Opioiden, Antidepressiva und Antiepileptika. Die Studienteilnehmer*innen wurden anhand von computergenerierter, zufälliger Zahlensequenzen der Interventions- bzw. der Kontrollgruppe zugeordnet. Zur postoperativen Analgesie wurden eine Periduralanästhesie, ein Paravertebralblock oder eine PCIA eingesetzt. Insgesamt fanden Daten von 70 Patient*innen Eingang in die postoperative Auswertung. Als primäres Outcome wird der Schmerz-Score (NRS) sechs Wochen postoperativ angegeben, zusätzlich wurden die Schmerzen akut postoperativ sowie nach drei, sechs und zwölf Monaten als auch neuropathische Schmerzen (mittels sLANSS) erhoben. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Schmerz-Score und Auftreten

neuropathischer Schmerzen zwischen Interventions- und Placebogruppe nach drei, sechs und zwölf Monaten. Auch sechs Wochen postoperativ waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Lediglich in den ersten 48 Stunden nach dem Eingriff konnte ein zusätzlicher analgetischer und Opioid-sparender Effekt in der Interventionsgruppe beobachtet werden.

In einer 2008 veröffentlichten, randomisiert-kontrollierten und doppelt verblindeten Studie von **Dualé et al.** wurde die präventive Wirkung einer präoperativ begonnenen und über 24 Stunden beibehaltenen Ketamin-Infusion untersucht (81). Eingeschlossen wurden Thorakotomie-Patient*innen zwischen 20 und 75 Jahren. Ausschlusskriterien waren vorbestehende neuropathische Schmerzen, dauerhafte Medikation mit Analgetika, schlechter Allgemeinzustand und geplante Anlage einer Epiduralanästhesie oder eines Paravertebralblocks. Die Ketamin-Infusion wurde mit 1mg/kg fünf Minuten vor Schnitt begonnen, während der OP mit 1mg/kg/h und postoperativ mit 1mg/kg/24h fortgesetzt. Als zusätzliche Analgesie erhielten die Patient*innen der Interventions- als auch der Placebogruppe Wundrandinfiltration, Pleuraspalt-Lokalanästhesie, Paracetamol-, Nefopam- und Morphininfusionen. Die Daten von insgesamt 69 Thorakotomie-Patient*innen wurden vier Monate nach dem Eingriff ausgewertet. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Schmerz-Scores als auch des Auftretens neuropathischer Schmerzen zwischen der Ketamin- und der Placebogruppe festgestellt werden.

Hu et al. untersuchten ebenso eine mögliche präventive Wirkung von präoperativ intravenös verabreichtem Ketamin auf die Entwicklung chronischer Schmerzen nach einer Thorakotomie (82). In der 2014 veröffentlichten randomisiert-kontrollierten, doppelt verblindeten Studie erhielten die 81 eingeschlossenen Teilnehmer*innen entweder 1mg/kg Ketamin vor Beginn des Eingriffs, gefolgt von 2 µg/kg/min über die nächsten 72 Stunden oder eine Placebo-Infusion nach obigem Schema. Die Narkose wurde mittels Sevofluran und Propofol aufrechterhalten, die postoperative Analgesie erfolgte mittels PCIA mit Sufentanil. Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit ASA-Status > III, mit Dauermedikation mit Antiepileptika / Substanzen gegen neuropathische Schmerzen / Antidepressiva / NSAR / Opioiden, schwerer Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung und Diabetes mellitus. Die PTPS-

Inzidenz als auch die Schmerzintensität zeigten zwei und sechs Monate postoperativ keine signifikanten Unterschiede zwischen Ketamin- und Placebogruppe. Daten zu neuropathischen Schmerzen wurden nicht erhoben. Als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines PTPS identifizierten die Autor*innen inadäquate postoperative Schmerzkontrolle (VAS > 5), Chemotherapie sowie die Dauer der Rippenretraktion.

Joseph et al. veröffentlichen 2012 eine Arbeit, welche die Wirkung zusätzlich zur thorakalen Epiduralanästhesie eingesetzten intravenösen Ketamins auf das Auftreten eines PTPS untersuchte (83). Die randomisiert-kontrollierte, doppelt verblindete Studie wurde an 60 Thorakotomie-Patient*innen (lateraler oder postero-lateraler Zugang) über 18 Jahren durchgeführt. Ausgeschlossen wurden Patient*innen, wenn Kontraindikationen gegen die Anlage einer Epiduralanästhesie bestanden oder gegen den Einsatz NSAR vorlagen, bei chronischen Schmerzen und bei chronischem Alkohol- oder Drogenabusus. Die Interventionsgruppe erhielt 0.5mg/kg Ketamin während der Narkoseeinleitung, gefolgt von 3µg/kg/min intraoperativ und 1.5µg/kg/min postoperativ über 48 Stunden, die Kontrollgruppe erhielt eine Placebo-Infusion nach demselben Schema. Die Epiduralanästhesie mit Ropivacain und Sufentanil wurde ebenfalls präoperativ begonnen und postoperativ als PCEA fortgeführt. Die Narkose selbst erfolgte in beiden Gruppen durch totale intravenöse Anästhesie, die Narkosetiefe wurde anhand der BIS-Werte (Bispektralindex) gesteuert. Bei den insgesamt 37 Patient*innen, von denen Daten bezüglich fortbestehender Schmerzen ein bzw. drei Monate postoperativ erhoben wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Placebogruppe. Der NRS-Median lag drei Monate postoperativ bei 1.1 ± 2.1 in der Interventionsgruppe bzw. bei 0.3 ± 0.7 in der Placebogruppe. Angaben zur Inzidenz wurden nicht veröffentlicht.

In der 2006 von veröffentlichten, randomisiert-kontrollierten und doppelt-verblindeten Studie von **Suzuki et al.** wurde ebenfalls die Wirkung von intravenös appliziertem Ketamin in Kombination mit thorakaler Epiduralanästhesie auf die Inzidenz des PTPS untersucht (84). Eingang in die Studie fanden Thorakotomiepatient*innen unter 80 Jahren, mit einem BMI von $< 30\text{kg/m}^2$, ohne Diabetes mellitus und ohne

psychiatrische Erkrankungen. Die insgesamt 50 Patient*innen wurden mittels computergenerierter Randomisierung einer Interventions- und einer Placebogruppe zugewiesen. Die Patient*innen der Interventionsgruppe erhielten nach Intubation 0.05mg/kg/h Ketamin, in der Kontrollgruppe wurde eine Placebo-Infusion verabreicht. Beide Gruppen erhielten eine thorakale Periduralanästhesie (Ropivacain + Morphin). Die Narkose wurde mit Isofluran und Stickoxydul aufrechterhalten. Daten von insgesamt 44 Patient*innen wurden drei und sechs Monate postoperativ analysiert: bei drei Monaten zeigte sich ein Unterschied zwischen der Placebo- und der Interventionsgruppe, in der ersterer gaben 32% Schmerzen (NRS >1) an, in letzterer 64% ($p = 0.03$). Dieser Effekt war jedoch nach sechs Monaten nicht mehr signifikant. Insgesamt gaben 48% Schmerzen nach drei Monaten und 39% nach sechs Monaten an.

Mendola et al. untersuchten hingegen die mögliche präventive Wirkung des stärker wirksamen und wohl auch nebenwirkungsärmeren S-Ketamins in Kombination mit einer Epiduralanästhesie auf das Auftreten eines Postthorakotomie-Schmerzsyndroms in einer randomisiert-kontrollierten, doppelt verblindeten Studie aus dem Jahr 2012 (85). Insgesamt 66 Thorakotomie-Patient*innen, 18 – 80 Jahre, ASA I-III und mit einem BMI von $< 30 \text{ kg/m}^2$ wurden für die Studie rekrutiert. In der Interventionsgruppe wurde kurz vor Beginn des Eingriffs eine intravenöse Infusion mit S-Ketamin, 0.1mg/kg/h, gestartet; die Kontrollgruppe erhielt eine Placebo-Infusion. Patient*innen aus beiden Gruppen erhielten ebenfalls vor Beginn der Einleitung eine thorakale PDA. Die Narkose wurde standardisiert als TIVA (Propofol und Remifentanil) mit BIS-Monitoring durchgeführt. Zur postoperativen Analgesie wurde die Epiduralanästhesie als PCEA beibehalten. Nach drei bzw. sechs Monaten wurden Daten hinsichtlich des Auftretens von Schmerzen von 61 bzw. 57 Teilnehmer*innen erhoben, hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Placebogruppe, auch hinsichtlich einer neuropathischen Komponente (NPSI - Neuropathic Pain Symptom Inventory). Insgesamt gaben 31% nach drei Monaten respektive 23% nach 6 Monaten Schmerzen im Sinne eines PTPS an.

Zwei eingeschlossene Studien untersuchten die Wirksamkeit von präoperativ epidural verabreichtem Ketamin auf die Entwicklung chronischer post-thorakotomie

Schmerzen. **Tena et al.** verglichen in ihrer 2014 erschienenen randomisiert-kontrollierten, doppelt verblindeten Arbeit den Einfluss sowohl epidural verabreichten Ketamins als auch intravenös verabreichten Ketamins mit einer Placebo-Intervention (86). In der dreiarmligen Studie an insgesamt 104 Thorakotomie-Patient*innen über 18 Jahren und ASA-Status I-III wurden die Teilnehmer*innen anhand eines computergestützten Randomisierungsprozesses drei Gruppen zugewiesen: in allen Gruppen wurde präoperativ ein Periduralkatheter angelegt (Ropivacain + Fentanyl). In der Gruppe Ketamin-Epidural wurde vor Beginn des Eingriffs 0.5 mg/kg als Bolus verabreicht, postoperativ dann 0.25 mg/kg/h, zudem wurde eine Placeboinfusion präoperativ begonnen; in der Gruppe Ketamin-Intravenös wurde vor der Operation ein Bolus von 0.5 mg/kg verabreicht, postoperativ dann 0.25 mg/kg/h, zudem erhielten die Patient*innen eine epidurale Placebo-Infusion; In der Placebogruppe erhielten die Teilnehmenden eine intravenöse als auch eine epidurale Placebo-Infusion. Die Interventionen wurden für die ersten 48 postoperativen Stunden beibehalten. Die Narkose wurde mit Desfluran und Remifentanyl aufrechterhalten. Zur postoperativen Analgesie wurden zusätzlich zur PCEA/PCIA Paracetamol und Metamizol verabreicht. Die Analyse drei und sechs Monate postoperativ zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der PTPS-Inzidenz; insgesamt lag sie bei 20% sechs Monate nach dem Eingriff.

Auch **Ryu et al.** verglichen in einer 2011 publizierten Arbeit ebenfalls die Wirksamkeit einer Periduralanästhesie mit dem Zusatz von Ketamin mit der einer PDA ohne Ketamin (Kontrollgruppe) (87). Insgesamt wurden 209 Thorakotomie-Patient*innen zwischen 19 und 81 Jahren, ohne vorherige Thorax-OP, ohne psychiatrische, neurologische oder kardiovaskuläre Grunderkrankung und ohne Vorliegen von Kontraindikationen gegen die Anlage einer Periduralanästhesie in die randomisiert-kontrollierte doppelt verblindete Studie eingeschlossen. Alle Teilnehmer*innen erhielten eine thorakale Periduralanästhesie (L-Bupivacain + Fentanyl), diese wurde nach Ankunft im OP gestartet. In der Interventionsgruppe mit dem Zusatz von Ketamin (Bolus von 1,2mg, dann 1,2mg/h). Die Narkoseführung erfolgte mit Desfluran oder Sevofluran. Die PDA wurde als PCEA bis zum dritten postoperativen Tag beibehalten. In der Analyse drei Monate postoperativ wurden Daten von 133 Patient*innen erfasst; es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich PTPS-Inzidenz

und der erfassten neuropathischen Komponenten (Allodynie, Taubheitsgefühl) zwischen den Gruppen. Insgesamt gaben 47% der Patient*innen Schmerzen in Ruhe an.

Dexmedetomidin

Dexmedetomidin ist ein selektiver α_2 -Agonist, dessen hypnotische Wirkung über Adrenorezeptoren im Locus coeruleus im Hirnstamm vermittelt wird. Zusätzlich besteht eine antinozizeptive Wirkung auf spinaler und supraspinaler Ebene (80).

Mao Y. et al. untersuchten in der 2020 publizierte, randomisiert-kontrollierte und doppelt verblindete Studie den Effekt von perioperativ verabreichtem Dexmedetomidin an Thorakotomie-Patient*innen (Ösophaguskarzinom) von 18 bis 75 Jahren auf das opioidsparende Potential und die postoperative analgetische Wirkung (88). Eingeschlossen wurden 62 ASA I – III Patient*innen, die Kontraindikationen gegen die Anwendung eines regionalen Anästhesieverfahrens aufwiesen. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen verschiedener Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, chronische Schmerzen sowie neurologische und psychiatrische Grunderkrankungen. Die Zuteilung zu Interventions- und Placebogruppe erfolgte mittels computergenerierter Zahlensequenzen. Die Interventionsgruppe erhielt zehn Minuten vor Beginn der Einleitung 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Dexmedetomidin intravenös, 0,2–0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ bis zum Ende der OP und daraufhin 0,06 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ über die ersten fünf postoperativen Tage. In der Kontrollgruppe wurde eine Placebo-Infusion verabreicht. In der Analyse drei Monate nach dem Eingriff wurden Daten von 56 Patient*innen berücksichtigt. Es zeigten sich bezüglich des Auftretens chronischer Schmerzen keine Unterschiede zwischen Interventions- und Placebogruppe. Daten zur Gesamtinzidenz des PTPS und zu neuropathischen Schmerzen wurden nicht veröffentlicht (Tabelle 11).

Dextrometorphan

Dextrometorphan wird klassischerweise als Antitussivum eingesetzt, es ist das Stereoisomer zu dem Opioid-artig wirkendem Levometorphan. Im Gegensatz zu

diesem besitzt es kaum Wirkung an Opioidrezeptoren, sondern wirkt antagonistisch an NMDA-Rezeptoren (80).

In der vierarmigen, von **Nosotti et al.** 2014 publizierten, randomisiert-kontrollierten und doppelt verblindeten Studie an insgesamt 395 Thorakotomie-Patient*innen wurde die Wirksamkeit einer präoperativen Gabe von Dextromethorphan (kombiniert mit entweder prä- oder postoperativem Intercostalblock) untersucht (89). Eingeschlossen wurden Personen von 18 – 75 Jahren, bei Ablehnung oder Kontraindikationen gegen eine Epiduralanästhesie. Ausgeschlossen wurden unter anderem Patient*innen mit vorangegangenem Thoraxtrauma oder Thorax-OP und kontinuierlichem Analgetika-Gebrauch. In Gruppe A wurden vor Beginn des Eingriffs 1,5mg/kg Dextromethorphan per Os verabreicht und ein Intercostalblock (Bupivacain) angelegt. In Gruppe B wurden präoperativ ein Placebopräparat verabreicht und ebenfalls ein Intercostalblock angelegt. In Gruppe C wurden 1,5mg/kg Dextromethorphan per Os verabreicht und ein Placebo-Intercostalblock ausgeführt (nach Ende der OP mit Bupivacain). In Gruppe D wurde präoperativ ein Placebopräparat verabreicht und ein „Placeboblock“ durchgeführt (postoperativ mit Bupivacain). Die Narkose wurde mittels inhalativer Narkotika aufrechterhalten. In Gruppe A war der postoperative Analgetikabedarf signifikant vermindert. Sechs und zwölf Monate postoperativ konnten jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens chronischer Schmerzen zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die PTPS-Inzidenz aller Patient*innen betrug 22% nach sechs Monaten und 20% nach zwölf Monaten (Tabelle 11).

3.3.6 Tabellarische Darstellung

Präemptive Multimodale Analgesie

Titel	Pre-emptive effect of multimodal analgesia in thoracic surgery
Erstautor*in Jahr Land	Doyle 1998 UK
Design Jadad-Score Teilnehmer*innen Population	RCT, einfachblind 4 30 Thorakotomie 30 – 79 J
Intervention(en)	Präoperativ Morphin i.v., Diclofenac i.m., Inter-costalblock
Kontrolle(n)	Perioperativ, wie Intervention
Anästhesieverfahren Analgesie post-OP	Allgemeinanästhesie (balanciert) Morphin, Diclofenac, Dihydrocodein
Outcome in Bezug auf PTPS-Inzidenz und - Schweregrad (primär/sekundär)	VAS Monat 6 und 12 (primär): kein signifikanter Unterschied zwischen den Verfahren
Neuropathie erfasst	nein

Tabelle 4: präemptive multimodale Analgesie

Thorakale PDA

Titel	The effects of pre-operative single-dose thoracic paravertebral block on acute and chronic pain after thoracotomy	Efficacy of perineural dexamethasone with ropivacaine in thoracic paravertebral block for postoperative analgesia in elective thoracotomy	Influence of Regional Anesthesia on the Rate of Chronic Postthoracotomy Pain Syndrome in Lung Cancer Patients	Randomised controlled trial to investigate the effectiveness of thoracic epidural and paravertebral blockade in reducing chronic post-thoracotomy pain
Erstautor*in Jahr Land	Li 2018 China	Mao 2018 China	Khoronenko 2018 Russland	Yeung 2019 UK
Design Jadad-Score Teilnehmer*innen Population	RCT, einfachblind 5 56 Thorakotomie, ASA I-III	RCT, doppelblind 5 96 Thorakotomie bei Lungen- u. Ösophaguskarzinomen, 18 – 75 J	RCT, einfachblind 4 300 Thorakotomie, ASA I-III	RCT, einfachblind 4 69 Thorakotomie, ASA I-III
Intervention(en)	Paravertebralblock (Ropivacain + Dexamethason)	Paravertebralblock (Ropivacain + Dexamethason)	Paravertebralblock (Ropivacain + Fentanyl) PDA (Ropivacain + Fentanyl)	Paravertebralblock prä-OP (L-Bupivacain)
Kontrolle(n)	Placebointervention	Paravertebralblock (Ropivacain) Placebointervention (NaCl)	Intercostalblock (intraoperativ)	tPDA prä-OP (L-Bupivacain+Fentanyl)
Anästhesieverfahren Analgesie post-OP	TIVA PCIA (Sufentanil)	TIVA PCIA (Sufentanil, Flurbiprofen)	Allgemeinanästhesie (balanciert) Morphin	Keine Angaben Keine Angaben
Outcome in Bezug auf PTPS-Inzidenz und -Schweregrad (primär/sekundär)	Inzidenz und Intensität Monat 3 (sekundär): Kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz, jedoch niedrigere Schmerzwerte in der Interventionsgruppe	Inzidenz Monat 3 (sekundär): Signifikante Reduktion der PTPS-Rate in der Ropivacain + Dexamethason-Gruppe	Inzidenz Monat 6 (primär): Signifikant verringertes Aufkommen in der PDA-Gruppe (23% PDA, 34% PVB, 40% INB)	PTPS nach 3 u. 6 Monaten (sekundär): Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
Neuropathie erfasst	nein	nein	nein	nein

Tabelle 5: präemptive thorakale PDA

Paravertebralblock

Titel	The effects of pre-operative single-dose thoracic paravertebral block on acute and chronic pain after thoracotomy	Efficacy of perineural dexamethasone with ropivacaine in thoracic paravertebral block for postoperative analgesia in elective thoracotomy	Influence of Regional Anesthesia on the Rate of Chronic Postthoracotomy Pain Syndrome in Lung Cancer Patients	Randomised controlled trial to investigate the effectiveness of thoracic epidural and paravertebral blockade in reducing chronic post-thoracotomy pain
Erstautor*in Jahr Land	Li 2018 China	Mao 2018 China	Khoronenko 2018 Russland	Yeung 2019 UK
Design Jadad-Score Teilnehmer*innen Population	RCT, einfachblind 5 56 Thorakotomie, ASA I-III	RCT, doppelblind 5 96 Thorakotomie bei Lungen- u. Ösophaguskarzinomen, 18 – 75 J	RCT, einfachblind 4 300 Thorakotomie, ASA I-III	RCT, einfachblind 4 69 Thorakotomie, ASA I-III
Intervention(en)	Paravertebralblock (Ropivacain + Dexamethason)	Paravertebralblock (Ropivacain + Dexamethason)	Paravertebralblock (Ropivacain + Fentanyl) PDA (Ropivacain + Fentanyl)	Paravertebralblock prä-OP (L-Bupivacain)
Kontrolle(n)	Placebointervention	Paravertebralblock (Ropivacain) Placebointervention (NaCl)	Intercostalblock (intraoperativ)	tPDA prä-OP (L-Bupivacain+Fentanyl)
Anästhesieverfahren	TIVA	TIVA	Allgemeinanästhesie (balanciert)	Keine Angaben
Analgesie post-OP	PCIA (Sufentanil)	PCIA (Sufentanil, Flurbiprofen)	Morphin	Keine Angaben
Outcome in Bezug auf PTPS-Inzidenz und -Schweregrad (primär/sekundär)	Inzidenz und Intensität Monat 3 (sekundär): Kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz, jedoch niedrigere Schmerzwerte in der Interventionsgruppe	Inzidenz Monat 3 (sekundär): Signifikante Reduktion der PTPS-Rate in der Ropivacain + Dexamethason-Gruppe	Inzidenz Monat 6 (primär): Signifikant verringertes Aufkommen in der PDA-Gruppe (23% PDA, 34% PVB, 40% INB)	PTPS nach 3 u. 6 Monaten (sekundär): Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
Neuropathie erfasst	nein	nein	nein	nein

Tabelle 6: Paravertebralblock

SABPTIVA

Titel	The impact of ultrasound-guided continuous serratus anterior plane block versus intravenous patient-controlled analgesia on the incidence and severity of post-thoracotomy pain syndrome	Incidence of post-thoracotomy pain: a comparison between total intravenous anaesthesia and inhalation anaesthesia
Erstautor*in Jahr Land	Reyad 2020 Ägypten	Song 2012 Korea
Design Jadad-Score Teilnehmer*innen Population	RCT, einfachblind 4 89 Posterolaterale Thorakotomie, ASA II, III; > 18 J	RCT, einfachblind (?) 4 366 Thorakotomie bei Lungen- u. Ösophaguskarzinom, ASA I-II, 18 – 75 J
Intervention(en)	Serratus anterior plane Block (L-Bupivacain) nach Einleitung bis 1 W post-OP	TIVA (Propofol+Remifentanyl)
Kontrolle(n)	PCIA: Morphin, Ketorolac bis 1 W post-OP	Inhalative Anästhesie (Sevofluran)
Anästhesieverfahren Analgesie post-OP	Allgemeinanästhesie (balanciert) SABP-Katheter / PCIA	Zusätzlich PDA (Ropivacain+Sufentanyl) PCEA
Outcome in Bezug auf PTPS-Inzidenz und -Schweregrad (primär/sekundär)	Inzidenz Woche 12 (primär): signifikante Reduktion der PTPS-Rate in der SABP-Gruppe: 24%; PCA: 43%	Inzidenz Monat 3 u. 6 (primär): Signifikante Reduktion der PTPS-Rate in der TIVA-Gruppe
Neuropathie erfasst	GSNP	Auftreten von Allodynie

Tabelle 7: Serratus-anterior-plane-Block / TIVA

Gabapentinoide

Titel	Impact of Pregabalin on the Occurrence of Postthoracotomy Pain Syndrome	Pregabalin reduces post-surgical pain after thoracotomy: a prospective, randomized, controlled trial	Perioperative gabapentin for the prevention of persistent pain after thoracotomy	Preoperative Gabapentin for Acute Post-thoracotomy Analgesia
Erstautor*in Jahr Land	Brulotte 2015 Kanada	Matsutani 2015 Japan	Grosen 2014 Dänemark	Kinney 2012 USA
Design Jadad-Score Teilnehmer*innen Population	RCT, doppelblind 5 99 Thorakotomie, ASA I-III, 18 – 80 J	RCT, nicht verblindet 3 68 Thorakotomie 20 – 75 J	RCT, doppelblind 5 104 Thorakotomie 20 – 79 J	RCT, doppelblind 5 120 Thorakotomie 45 – 75 J
Intervention(en)	Pregabalin oral prä-OP bis 4d post-OP	Pregabalin oral prä-OP bis 2W post-OP	Gabapentin oral 2h prä-OP bis 5d post-OP	Gabapentin oral 2h prä-OP
Kontrolle(n)	Placebo	Loxoprofen oral prä-OP bis 2W post-OP	Placebo	aktives Placebo
Anästhesieverfahren	Allgemeinanästhesie + PDA	Allgemeinanästhesie + PDA	Allgemeinanästhesie + PDA	Allgemeinanästhesie + PDA
Analgesie post-OP	Hydromorphon, Paracetamol	Fentanyl (PCA), Diclofenac	Morphin/Oxycodon, Paracetamol, Ibuprofen	Fentanyl, Ketorolac, Paracetamol
Outcome in Bezug auf PTPS-Inzidenz und -Schweregrad (primär/sekundär)	Inzidenz u. Schweregrad Monat 3 (primär): Inzidenz in der Pregabalin-Gruppe höher, jedoch signifikant niedrigeres Schmerzniveau u. neuropath. Schmerz	NRS Woche 12 (primär): signifikante Reduktion der NRS-Werte in der Pregabalin-Gruppe	Inzidenz Monat 3 und 6 (primär): kein signifikanter Unterschied zwischen den Verfahren	Inzidenz Monat 3 (sekundär): kein signifikanter Unterschied zwischen den Verfahren
Neuropathie erfasst	ja	LANSS	nein	nein

Tabelle 8: Gabapentinoide

Ketamin

Titel	Ketamine infusion for 96 hr after thoracotomy: Effects on acute and persistent pain	Perioperative ketamine does not prevent chronic pain after thoracotomy	Chronic Postthoracotomy Pain and Perioperative Ketamine Infusion	Is there any benefit to adding intravenous ketamine to patient-controlled epidural analgesia after thoracic surgery?
Erstautor*in Jahr Land	Chumbley 2019 UK	Dualé 2008 Frankreich	Hu 2014 China	Joseph 2012 Frankreich
Design Jadad-Score Teilnehmer*innen Population	RCT, doppelblind 5 70 Thorakotomie oder VATS, 26 – 87 J	RCT, doppelblind 5 86 Thorakotomie, 20 – 74 J	RCT, doppelblind 4 81 Thorakotomie, ASA I-III	RCT, doppelblind 5 60 Thorakotomie, 24 – 80 J
Intervention(en)	Ketamin i.v. prä-OP über 96h	Ketamin i.v. prä-OP über 24h	Ketamin i.v. prä-OP über 72h	Ketamin i.v. prä-OP über 48h
Kontrolle(n)	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Anästhesieverfahren Analgesie post-OP	Allgemeinanästhesie + PDA Tramadol/Oxycodon	Allgemeinanästhesie (balanciert) Paracetamol, Nefopam, Morphin	Kombinationsnarkose Sufentanil	TIVA + PDA PCEA, Nefopam, Ketoprofen
Outcome in Bezug auf PTPS-Inzidenz und -Schweregrad (primär/sekundär)	NRS post-OP Monat 3, 6, 12 (sekundär): kein signifikanter Unterschied zwischen den Verfahren	Schmerz Monat 4 (primär): kein signifikanter Unterschied zwischen den Verfahren	Inzidenz Monat 6 (primär): kein signifikanter Unterschied zwischen den Verfahren	Schmerz Monat 3 (sekundär): kein signifikanter Unterschied zwischen den Verfahren
Neuropathie erfasst	S-LANSS	NPSI	nein	nein

Tabelle 9: Ketamin

Ketamin / S-Ketamin

Titel	Low-dose Intravenous Ketamine Potentiates Epidural Analgesia after Thoracotomy	S(+)-ketamine for control of perioperative pain and prevention of Post Thoracotomy Pain Syndrome	Perioperative Epidural or Intravenous Ketamine Does Not Improve the Effectiveness of Thoracic Epidural Analgesia for Acute and Chronic Pain After Thoracotomy	Preemptive Low-dose Epidural Ketamine for Preventing Chronic Postthoracotomy Pain
Erstautor*in Jahr Land	Suzuki 2006 Japan	Mendola 2012 Italien	Tena 2014 Spanien	Ryu 2011 Korea
Design Jadad-Score Teilnehmer*innen Population	RCT, doppelblind 5 50 Thorakotomie, < 80 J	RCT, doppelblind 5 66 Posterolaterale Thorakotomie, ASA I-III, 18 – 80 J	RCT, doppelblind 5 104 Posterolaterale Tho- rakotomie, ASA I-II, > 18 J	RCT, doppelblind 5 209 Posterolaterale Tho- rakotomie 19 – 81 J
Intervention(en)	Ketamin i.v. prä-OP über 72h	S-Ketamin i.v. prä- OP über 60h	Ketamin i.v. Ketamin epidural prä-OP über 48h	PDA (L-Bupivacain, Fentanyl, Ketamin) über 72h
Kontrolle(n)	Placebo	Placebo	Placebo	PDA (L-Bupivacain, Fentanyl) über 72h
Anästhesieverfahren	Allgemeinanästhesie (balanciert) + PDA	Allgemeinanästhesie + PDA	Allgemeinanästhesie (balanciert) + PDA	Allgemeinanästhesie (balanciert)
Analgesie post-OP	PCEA, NSAID	PCEA, Codein, Paracetamol	PCEA / PCIA, Metamizol (keine NSAID)	PCEA
Outcome in Bezug auf PTPS-Inzidenz und -Schweregrad (primär/sekundär)	Schmerz Monat 3 u. 6 (primär): Monat 3: reduzierte NRS-Werte; Monat 6: kein signifikanter Unterschied	Schmerz/Neuropathie Monat 3 u. 6: Kein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe	PTPS Monat 3 und 6 (primär): Kein signifikanter Unterschied zwischen den Verfahren	PTPS Monat 3 (primär): Kein signifikanter Unterschied zwischen den Verfahren
Neuropathie erfasst	ja	NPSI	NPSI	Allodynie

Tabelle 10: Ketamin / S-Ketamin

Dexmedetomidin / Dextrometorphan

Titel	Perioperative Dexmedetomidine Fails to Improve Postoperative Analgesic Consumption and Postoperative Recovery in Patients Undergoing Lateral Thoracotomy for Thoracic Esophageal Cancer	Preventive analgesia in thoracic surgery
Erstautor*in Jahr Land	Mao 2020 China	Nosotti 2014 Italien
Design Jadad-Score Teilnehmer*innen Population	RCT, doppelblind 5 62 laterale Thorakotomie bei Ösophaguskarzinom, 18 – 75 J	RCT, doppelblind 5 395 Thorakotomie, 18 – 75 J, keine PDA-Anlage möglich
Intervention(en)	Dexmedetomidin 10 min prä-OP über 5d	Dextromethorphan + Intercostalblock prä-OP
Kontrolle(n)	Placebo	Placebo prä-OP + Intercostalblock prä-OP Dextromethorphan prä-OP + Intercostalblock post-OP Placebo prä-OP + Intercostalblock post-OP
Anästhesieverfahren Analgesie post-OP	TIVA PCIA (Sufentanil), Flurbiprofen	Allgemeinanästhesie (balanciert) Morphin, Ketorolac, Paracetamol
Outcome in Bezug auf PTPS-Inzidenz und -Schweregrad (primär/sekundär)	Inzidenz Monat 3 (sekundär): kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen	Inzidenz Monat 3, 6, 9, 12 (sekundär): kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
Neuropathie erfasst	nein	nein

Tabelle 11: Dexmedetomidin / Dextrometorphan

4 Diskussion

Bei der Identifikation von anästhesiologischen Verfahren, welche das Auftreten bzw. den Schweregrad chronischer Schmerzen nach Thoraxeingriffen vermindern, zeigte sich, dass in der Forschung zu dieser Thematik verschiedene Ansätze existieren. Die eingeschlossenen Studien lassen sich folgenden Übergruppen zuordnen: Einfluss multimodaler präemptiver Verfahren, Einfluss der Narkoseführung, Wirkung von präoperativen regionalen bzw. neuraxialen Verfahren sowie der umfangreichsten Gruppe der pharmakologischen Interventionen. Einige Arbeiten weisen Überschneidungen der Interventionsverfahren auf. Im Hinblick auf die zeitliche Entwicklung der Forschung fiel auf, dass bei den ausgewählten Studien in den letzten Jahren der Schwerpunkt vermehrt auf der Verabreichung von Pharmaka sowie auf regionalen Verfahren lag.

Präemptive multimodale Analgesie

Die Multimodale präemptive Analgesie (NSAR, Opioid und Intercostalblock), mit einer Studie aus dem Jahr 1999 vertreten, konnte in Bezug auf chronische Schmerzen keinen Vorteil gegenüber der Kontrolle (obige Maßnahmen nach dem Eingriff) zeigen. Letztendlich kann durch diese relativ alte Studie mit nur 30 Teilnehmenden keine abschließende Erkenntnis gezogen werden. Das Ausbleiben positiver Ergebnisse könnte unter anderem daran liegen, dass auch hier nicht alle Schmerzafferenzen blockiert wurden. Die Frage, ob die präemptive Analgesie einen greifbaren Benefit gegenüber einer postoperativ begonnenen Analgesie bietet, ist noch nicht endgültig geklärt (37, 90). Wie bereits oben beschrieben, wurde das Konzept der präemptiven Analgesie durch die präventive Analgesie abgelöst. Die multimodale Analgesie hat sich mittlerweile etabliert.

Periduralanästhesie und regionale Verfahren

Die Periduralanästhesie und regionale Verfahren stellen eine große Gruppe unter den untersuchten Verfahren dar. Die vier Studien zur präventiven thorakalen PDA zeigen uneinheitliche Ergebnisse: zwei Studien (Obata, 1999; Salengros, 2010) konnten eine signifikante Reduktion der PTPS-Rate zeigen, in den weiteren zwei

Studien (Can, 2013; Ochroch, 2002) konnte kein signifikanter Vorteil gegenüber einer postoperativ begonnenen PDA festgestellt werden. Hier ist zu erwähnen, dass in der Studie von Salengros in der Interventionsgruppe im Rahmen der TIVA niedrig dosiertes Remifentanyl appliziert wurde, in der Kontrollgruppe höher dosiertes Remifentanyl. Der Zusatz von Ketamin zur Periduralanästhesie konnte in den zwei untersuchten Studien (Ryu, 2011; Tena, 2014) keinen signifikanten Vorteil gegenüber dem herkömmlichen Verfahren zeigen.

Die Frage, ob eine vor dem Schnitt gestartete PDA einen Beitrag zur Prävention des PTPS leistet, lässt sich in diesem Review nicht abschließend beantworten. Bong et al. kamen in ihrer Metaanalyse mit sechs Studien zur präventiven PDA bei Thorakotomien zu ähnlichen Ergebnissen (91): die akuten postoperativen Schmerzwerte konnten durch die präoperative PDA verringert werden, es zeigte sich jedoch kein signifikanter Einfluss auf das Outcome sechs Monate postoperativ. Laut einem Cochrane-Review von Andreae et al. zur Prävention chronischer Schmerzen durch regionale Verfahren hat die Periduralanästhesie einen positiven Einfluss auf die Schmerzentwicklung nach chirurgischen Eingriffen (38); die Relevanz des Zeitpunkts der Intervention (prä- bzw. postoperativ) wurde in diesem Review jedoch nicht explizit untersucht. Da die Anlage des Periduralkatheters in aller Regel bereits vor Einleitung der Allgemeinanästhesie stattfindet, ist diese Fragestellung daher, hämodynamische Stabilität vorausgesetzt, möglicherweise eher von akademischem Interesse. Die S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ spricht sich mit dem Empfehlungsgrad „A“ für die intraoperative und postoperative PDA bei Thoraxeingriffen aus (7). Ein Schwachpunkt der thorakalen PDA ist in dieser Hinsicht, dass nicht alle Schmerzafferenzen aus dem Bereich des Eingriffs blockiert werden können, so werden z.B. die sensiblen Anteile des N. phrenicus und des N. vagus in weiter cranial liegenden Zentren umgeschaltet (92).

Klinisch besonders relevant ist die Wirkung anderer regionaler Verfahren im Vergleich zur Periduralanästhesie, da diese eine Alternative bei Kontraindikationen gegen eine PDA darstellen können beziehungsweise ein günstigeres Risikoprofil aufweisen. In diesem Review ist eine Studie vertreten, die eine thorakale PDA mit

einem Paravertebralblock als auch mit einer intraoperativen Intercostalblockade vergleicht (Khoronenko, 2018). Die PDA war hier bezüglich des Auftretens eines PTPS nach sechs Monaten dem Intercostalblock signifikant überlegen (23% bzw. 40%). In der Gruppe der Patient*innen mit Paravertebralblock lag die Inzidenz bei 34%. In den beiden anderen Studien zur Paravertebralblockade (Li, 2018; Mao, 2018) wurde die Intervention unter Zusatz von Dexamethason zum Lokalanästhetikum durchgeführt, als Kontrolle dienten eine Placebointervention bzw. eine Placebointervention und der PVB ohne Zusatz von Dexamethason. In der Studie von Li zeigte sich zwar keine Reduktion der PTPS-Rate gegenüber der Kontrollgruppe, die Betroffenen hatten jedoch signifikant niedrigere Schmerzwerte; bei Mao war die PTPS-Inzidenz in der Interventionsgruppe signifikant reduziert. Der Stellenwert von Dexamethason als Adjuvans ist noch unklar – derzeit stellt die perineurale Anwendung einen Off-Label Use dar. Ob der Paravertebralblock der PDA möglicherweise überlegen ist, konnte nicht gezeigt werden (Yeung, 2019).

Mit einer Studie mit 89 Patient*innen ist die Technik des Serratus-anterior-plane Blocks vertreten: Im Vergleich zur intravenösen Analgesie war nach 12 Wochen die Anzahl der PTPS-Fälle signifikant niedriger (Reyad, 2020).

Die Aussagekraft des Reviews bezüglich regionaler Verfahren bleibt aufgrund der wenigen Studien mit einer relativ geringen Anzahl von Patient*innen begrenzt. Der Beobachtungszeitraum war zudem in den Studien zum Paravertebralblock und zum SAPB bis auf eine Ausnahme auf nur drei Monate beschränkt – die längerfristige Auswirkung der Verfahren wäre jedoch auch von großem Interesse. Die Auswirkung der Glucocorticoid-Anwendung bei regionalen Verfahren auf die Prävention chronischer Schmerzen erfordert noch weitere Forschung.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sowohl die thorakale PDA als auch geeignete Regionalanästhesieverfahren einen wichtigen Baustein in der Prävention des chronischen Postthorakotomieschmerz darstellen – diese Aussage wird unter anderem durch einen Cochrane Review zur präventiven Wirkung der Regionalanästhesie von Andreae et al. untermauert (38). Schmerzfreiheit über die Heilungsphase hinaus kann jedoch auch durch diese Verfahren nicht garantiert werden.

TIVA und volatile Anästhetika

Der Einfluss der Allgemeinanästhesie auf chronische Schmerzen wurde in einer vergleichsweise großen Studie mit > 180 Patient*innen in der Interventionsgruppe untersucht (Incidence of post-thoracotomy pain: a comparison between total intravenous anaesthesia and inhalation anaesthesia, Song et al. 2012). Die Zielkonzentration von Remifentanyl wurde in dieser Studie mittels TCI auf 4–10 ng/ml titriert. Die totale intravenöse Anästhesie zeigte sich bezüglich des Auftretens chronischer Schmerzen im dritten und sechsten postoperativen Monat der inhalativen Anästhesie überlegen. Anzumerken ist, dass sich die Gruppen hinsichtlich des akuten postoperativen Schmerzes nicht unterschieden; in beiden Gruppen wurde eine präoperative PDA angelegt. Dieses Ergebnis ist insofern beachtlich, da Propofol traditionell keine analgetischen Effekte zugeschrieben werden (im Gegensatz zu volatilen Anästhetika) und das bei der TIVA verwendete ultrakurz-wirksame Opioid Remifentanyl im Verdacht steht, nach Beendigung der Infusion eine gesteigerte Schmerzwahrnehmung hervorzurufen (Opioid-induzierte Hyperalgesie).

Ähnliche Ergebnisse erhielten Forschende auch bei anderen chirurgischen Eingriffen: Cho et al.: Mastektomie (93) sowie Orgulu et al.: Hysterektomie (94). Die derzeitige Datenlage erlaubt jedoch noch keine definitive Aussage über den Vorteil einer totalen intravenösen Anästhesie hinsichtlich des Auftretens chronischer postoperativer Schmerzen. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die oben bereits genannte Studie von Salengros et al. zur präemptiven Anwendung der Periduralanästhesie (66); hier wurde in der Interventionsgruppe Remifentanyl im Low-Dose-Bereich (1.99 ± 0.02 ng/mL) verabreicht, in der Kontrollgruppe (PDA post-OP) wurden höhere Konzentrationen (5.61 ± 0.84 ng/mL) angewendet. Es zeigte sich ein signifikant geringeres Aufkommen chronischer Schmerzen in der Interventionsgruppe – ob dies der präemptiven PDA, der niedrigeren Remifentanyldosis oder eines synergistischen Effekts zuzuschreiben ist bleibt offen. Der Einfluss der Anästhesie auf die Schmerzentwicklung stellt derzeit noch eine Blackbox dar: hat Propofol antihyperalgetische Eigenschaften, die der Opioid-induzierten Hyperalgesie entgegenwirken bzw. kann es Sensibilisierungsprozesse verringern? Begünstigen volatile Anästhetika eine Schmerzchronifizierung? Die Beantwortung dieser klinisch

relevanten Fragen anhand von randomisierten, (Placebo-)kontrollierten Studien ist nicht einfach.

Pharmakologische Interventionen

Die insgesamt 14 Studien zur pharmakologischen Prävention beinhalten Arbeiten zu Ketamin / S-Ketamin, zu Gabapentinoide sowie jeweils einer Studie zu Dexmedetomidin bzw. zu Dextromethorphan.

Die vier Studien zur prä- und perioperativen Verabreichung von Pregabalin bzw. Gabapentin zeigten uneinheitliche Ergebnisse. Brulotte und Matsutani untersuchten die Wirkung oralen Pregabalins bis 4 bzw. 14 Tage postoperativ und stellten nach drei Monaten niedrigere NRS-Werte in den Interventionsgruppen fest (75, 77). Kinney und Grosen konnten in ihren Studien zu Gabapentin jedoch keinen Vorteil gegenüber Placebopräparaten feststellen (78, 79). Die abweichenden Ergebnisse können vielfältige Ursachen haben. Die kumulative Dosis und die Dauer der Verabreichung variieren beträchtlich unter den Studien. Anzumerken ist hier jedoch auch, dass obwohl in der Studie von Kinney et. al einmalig 600mg Gabapentin, in der von Grosen insgesamt 6300mg über fünf Tage verabreicht wurden, hinsichtlich des PTPS-Outcomes keine nennenswerten Unterschiede bestanden. Ein weiterer Grund für die mögliche schmerzreduzierende Wirkung in den beiden Studien zu Pregabalin könnte in unterschiedlichen Pharmakodynamik- und Kinetik der Substanzen liegen, wobei Pregabalin sich durch eine höhere orale Bioverfügbarkeit und wohl auch eine bessere antineuropathische Wirkung auszeichnet (95).

Interessanterweise waren in den Studien zu Pregabalin die NRS-Werte bzw. neuropathische Schmerzen in den Interventionsgruppen reduziert, nicht jedoch die Gesamtinzidenz (bei Brulotte lag diese sogar über der der Placebogruppe). Da Gabapentinoide antineuropathisch wirken, das PTPS jedoch auch andere Schmerzqualitäten beinhaltet, liegt die Vermutung nahe, dass zumindest Pregabalin ein gewisses präventives Potential bezüglich der neuropathischen Komponente besitzt. Um evidenzbasierte Aussagen treffen zu können, sind größer angelegte Studien erforderlich, deren Studiendesign die Pharmakokinetik und -dynamik in Hinblick auf die Pathophysiologie der PTPS-Entstehung berücksichtigt. Limitierende Faktoren bei

diesen Substanzen sind jedoch die teilweise ausgeprägten Nebenwirkungen wie Schwindel und Sedierung bei höherer Dosierung sowie ein gewisses Abhängigkeitspotenzial bei längerer Einnahme.

Obwohl der Wirkmechanismus von NMDA-Rezeptor-Antagonisten viel theoretisches Potential bezüglich Schmerzprävention birgt und in einigen Arbeiten sich ein positiver Effekt bezüglich der akuten postoperativen Schmerzen zeigte (hier nicht systematisch erfasst), spiegelte sich dies nicht im Outcome, bezogen auf den chronischen Schmerz nach Thoraxeingriffen, wider. In den acht Studien, die sich mit einer präventiven Wirkung von perioperativ verabreichtem Ketamin bzw. S-Ketamin (zwei davon als Zusatz in der Periduralanästhesie) beschäftigten, zeigte nur eine Studie (Low-dose Intravenous Ketamine Potentiates Epidural Analgesia after Thoracotomy, Suzuki 2006) einen signifikanten Benefit bezüglich der Prävention eines PTPS, wobei dieser Effekt auf die Inzidenz im dritten postoperativen Monat beschränkt blieb (Interventionsgruppe: 32% Placebogruppe 64% ($p = 0.03$)) und sich die Inzidenzen der Studiengruppen im sechsten postoperativen Monat nicht signifikant unterschieden. Die eingeschlossenen Arbeiten weisen bezüglich der Intervention (und möglicher Einflussfaktoren) ein heterogenes Studiendesign auf: die i.v. Verabreichung des Wirkstoffs erstreckt sich von 24 Stunden postoperativ bis zu 96h postoperativ (epidural 48h bzw. 72h); auch hinsichtlich der Narkoseverfahren (balancierte Anästhesie bzw. TIVA), der Anlage sowie Dauer einer Periduralanästhesie und der postoperativen Analgesie unterscheiden sich die Studien. Die Dosierungen hingegen bewegten sich für die intravenöse Verabreichung in ähnlichen Bereichen um 1mg/kg/h prä- bzw. intraoperativ und 0.1mg/kg/h postoperativ (subanästhetischer Dosisbereich). Übersichtsarbeiten zur präventiven Wirkung von Ketamin bzw. S-Ketamin bezüglich chronischer Schmerzen nach Thorakotomien (96) und anderen chirurgischen Eingriffen (97, 98) kamen zu ähnlich Ergebnissen. Neue, aussagekräftige Erkenntnisse könnte hier die derzeit in der klinischen Phase befindliche ROCKet Studie (Reduction Of Chronic Post-surgical Pain with Ketamine), eine Multicenter-RCT mit ca. 5000 Patient*innen, liefern (99). Darüber hinaus ist eine mögliche Bedeutung des Ketamins / S-Ketamins in der Prävention einer Opioid-induzierten Hyperalgesie denkbar (48, 49).

Dextromethorphan, eine Substanz die ebenfalls eine NMDA-antagonistische Wirkung aufweist, wurde in einer eingeschlossenen Studie in Kombination mit einer Intercostal-Blockade (prä-OP / post-OP) untersucht. Vorteile gegenüber Ketamin sind die orale Verabreichung sowie geringer ausgeprägte psychotrope Nebenwirkungen. Im Follow-Up (Monat 3 – 12 postoperativ) zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppen. Eine denkbare Ursache für das Ausbleiben einer nachweisbaren präventiven Wirkung der NMDA-Rezeptor-Antagonisten könnte in der Dauer der Verabreichung liegen; in einem Review von Suzuki et al. zur Wirkung von NMDA-Antagonisten bei postoperativem Schmerz diskutieren die Autor*innen einen potentiellen Nutzen der perioperativen Applikation von Ketamin, gefolgt von Memantin über einen längeren Zeitraum (100). Die Studienlage hierzu ist jedoch noch sehr dünn.

Dexmedetomidin, ein alpha-2 Agonist, ist in einer der eingeschlossenen Studien vertreten. Die Substanz zeigte hier keinen Vorteil im Vergleich zum Placebo bezüglich akuter postoperativer Schmerzen als auch hinsichtlich einer präventiven Wirkung auf das Auftreten chronischer Schmerzen. Einige Studien legen einen positiven Effekt auf chronische postoperative Schmerzen bei Mastektomien, abdominalen Eingriffen und Kraniotomien nahe (101-103), definitive Aussagen über den Stellenwert von Dexmedetomidin in der Schmerzprävention sind derzeit jedoch nicht möglich.

Limitationen

Die Aussagekraft des Reviews wird durch bestimmte Faktoren wie die eingeschränkte Verfügbarkeit einiger Artikel sowie die sprachliche Eingrenzung limitiert. So existieren zum Beispiel randomisiert-kontrollierte Studien zu Coxiben in der Prävention des Postthorakotomie-Schmerzsyndroms, die aufgrund der sprachlichen Limitation keinen Eingang in den Review fanden. Auch die in einigen Studien auf maximal drei Monate beschränkte Beobachtungszeit schränkt die Aussagekraft zu bestimmten Verfahren ein. Des Weiteren ist bei manchen vielversprechenden Studien die Evidenz aufgrund der kleinen Studienpopulation eingeschränkt. Eventuelle Nebenwirkungen der Interventionen wurden nicht systematisch erfasst. Maßnahmen,

die sich in der postoperativen Phase möglicherweise positiv auf das Outcome auswirken, wurden in diesem Review nicht untersucht.

Ausblick

Die perioperative Prävention chronischer Schmerzen ist noch ein relatives neues Forschungsgebiet mit vielfältigen Ansätzen. Insbesondere bei Thorakotomien – vermutlich der komplexen Schmerzentstehung geschuldet – erweist sich dies als besonders anspruchsvoll. Interventionen, die bei anderen Eingriffen untersucht wurden, könnten sich jedoch möglicherweise auch bei Thoraxoperationen als vorteilhaft erweisen. So konnte die intravenöse Verabreichung von Lidocain bei Nephrektomien und Mastektomien die Inzidenz chronischer postoperativer Schmerzen reduzieren (104).

5 Conclusio

Abschließend ist festzustellen, dass derzeit noch kein Patentrezept gegen die Entstehung chronischer postoperativer Schmerzen nach Thorakotomien existiert. Multimodale Analgesiekonzepte, wie sie bereits vielfach praktiziert werden, leisten womöglich insbesondere durch die Anwendung regionaler Verfahren die präoperativ begonnen und postoperativ fortgeführt werden, einen wichtigen Beitrag zu Vorbeugung einer Schmerzchronifizierung. Der präoperative Beginn dieser Maßnahmen könnte sich als vorteilhaft erweisen, wobei die Studienlage diesbezüglich noch keine eindeutigen Schlüsse zulässt. Als Alternative zur thorakalen Periduralanästhesie ist der Paravertebralblock hervorzuheben. Trotz ihrer Wirksamkeit in der Behandlung eines PTPS fehlt für den perioperativen Einsatz von Pharmaka (Ketamin, Gabapentinoide) in der Prävention derzeit noch die Evidenz. Lediglich Pregabalin erzielte in den beiden eingeschlossenen Studien eine Verringerung der PTPS-Fälle bzw. der Schmerzwerte. Empfehlungen bezüglich des Zeitraums der Verabreichung und Dosierung dieser Pharmaka stehen noch aus. Die Anwendung ist zudem durch die Nebenwirkungen sowie durch das Suchtpotential der Substanzen limitiert. Ein interessanter Aspekt ist der mögliche Einfluss des Narkoseverfahrens – ob die totale intravenöse Anästhesie im Vergleich zur Narkose mit volatilen Anästhetika

tatsächlich das Auftreten chronischer postoperativer Schmerzen reduziert bedarf jedoch noch eingehender Untersuchung. Bei der Narkoseführung und bei der postoperativen Analgesie sollte ein Augenmerk auf der Vermeidung einer Opioid-induzierten Hyperalgesie liegen.

Insbesondere bei erwartet hohem Risiko für das Auftreten eines PTPS ist interdisziplinäres Management sowie Kommunikation der Problematik gefragt, um für die entsprechenden Patient*innen ein optimales chirurgisches als auch anästhesiologisches Vorgehen zu gewährleisten.

Um aussagekräftigere Erkenntnisse bezüglich des Stellenwerts einzelner Verfahren oder Substanzen zu gewinnen sind größer angelegte, randomisiert-kontrollierte Studien mit einem Beobachtungszeitraum über 3 Monate hinaus und systematischer Erfassung der Schmerzcharakteristik nötig.

6 Literaturverzeichnis

1. Statistik Austria. Gesundheitsversorgung stationär: Medizinische Leistungen 2021 [Available from: <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/gesundheit/gesundheitsversorgung-und-ausgaben/gesundheitsversorgung-stationaer-medizinische-leistungen>].
2. International Association for the Study of Pain. Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised) 2011 [Available from: <https://www.iasp-pain.org/publications/free-ebooks/classification-of-chronic-pain-second-edition-revised/>].
3. Blades B, Dugan DJ. WAR WOUNDS OF THE CHEST: Observed at the Thoracic Surgery Center, Walter Reed General Hospital. Journal of Thoracic Surgery. 1944;13(4):294-306.
4. Bayman EO, Brennan TJ. Incidence and Severity of Chronic Pain at 3 and 6 Months After Thoracotomy: Meta-Analysis. The Journal of Pain. 2014;15(9):887-97.
5. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. The Lancet. 2006;367(9522):1618-25.
6. Larsen R. Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. 8 ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012.
7. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI). S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ 2021 [4.0: [Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-0251_S3_Behandlung-akuter-perioperativer-posttraumatischer-Schmerzen_2022-03.pdf].
8. Offner K, Loop T. Schmerztherapie in der Thoraxchirurgie – Schmerzpathophysiologie und -epidemiologie bei thorakalen Eingriffen. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2012;47(09):568-75.
9. Loop T. Schmerztherapie in der Thoraxchirurgie – Regionale und systemische Analgesie bei thorakalen Eingriffen. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2012;47(09):576-84.
10. Karmakar MK, Ho AM. Postthoracotomy pain syndrome. Thorac Surg Clin. 2004;14(3):345-52.
11. Perttunen K, Tasmuth T, Kalso E. Chronic pain after thoracic surgery: a follow-up study. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 1999;43(5):563-7.
12. Gotoda Y, Kambara N, Sakai T, Kishi Y, Kodama K, Koyama T. The morbidity, time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain. Eur J Pain. 2001;5(1):89-96.

13. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain*. 1996;12(1):50-5.
14. Dajczman E, Gordon A, Kreisman H, Wolkove N. Long-term postthoracotomy pain. *Chest*. 1991;99(2):270-4.
15. Kar P, Sudheshna KD, Padmaja D, Pathy A, Gopinath R. Chronic pain following thoracotomy for lung surgeries: It's risk factors, prevalence, and impact on quality of life - A retrospective study. *Indian J Anaesth*. 2019;63(5):368-74.
16. Arends Sa, Bohmer ABb, Poels Mb, Schieren Mb, Koryllos Ac, Wappler Fb, et al. Post-thoracotomy pain syndrome: seldom severe, often neuropathic, treated unspecific, and insufficient. *PAIN Reports* March/April. 2020;5(2).
17. Ochroch EA, Gottschalk A, Troxel AB, Farrar JT. Women suffer more short and long-term pain than men after major thoracotomy. *Clin J Pain*. 2006;22(5):491-8.
18. Mongardon N, Pinton-Gonnet C, Szekely B, Michel-Cherqui M, Dreyfus JF, Fischler M. Assessment of chronic pain after thoracotomy: a 1-year prevalence study. *Clin J Pain*. 2011;27(8):677-81.
19. Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36(1):170-80.
20. Chidambaran V, Gang Y, Pilipenko V, Ashton M, Ding L. Systematic Review and Meta-Analysis of Genetic Risk of Developing Chronic Postsurgical Pain. *J Pain*. 2020;21(1-2):2-24.
21. Mauck Ma, Van de Ven Tb, Shaw ADb. Epigenetics of chronic pain after thoracic surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2014;27(1):1-5.
22. Montes A, Roca G, Sabate S, Lao JI, Navarro A, Cantillo J, et al. Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and Thoracotomy: A Two-year Multicenter Cohort Study. *Anesthesiology*. 2015;122(5):1123-41.
23. Zwißler B, Rossaint R, Werner C, Engelhard K. *Chirurgie Für Anästhesisten : Operationsverfahren Kennen - anästhesie Optimieren*. Berlin, Heidelberg, GERMANY: Springer Berlin / Heidelberg; 2020.
24. Landreneau RJ, Pigula F, Luketich JD, Keenan RJ, Bartley S, Fetterman LS, et al. Acute and chronic morbidity differences between muscle-sparing and standard lateral thoracotomies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112(5):1346-50; discussion 50-1.
25. Homma T, Doki Y, Yamamoto Y, Ojima T, Shimada Y, Kitamura N, et al. Risk factors of neuropathic pain after thoracic surgery. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(5):2898-907.

26. Reuben SS, Yalavarthy L. Preventing the Development of Chronic Pain After Thoracic Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2008;22(6):890-903.
27. Die Schmerztherapie interdisziplinäre Diagnose- und Behandlungsstrategien. 3., überarb. Aufl. ed. Diener H-C, editor. München: Elsevier; 2008.
28. Gerner P. Postthoracotomy pain management problems. *Anesthesiol Clin*. 2008;26(2):355-67, vii.
29. Ochroch EA, Gottschalk A. Impact of acute pain and its management for thoracic surgical patients. *Thorac Surg Clin*. 2005;15(1):105-21.
30. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA, Jr., Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *Jama*. 2003;290(18):2455-63.
31. Pöpping DM, Van Aken H, Wenk M. Update on thoracic epidural analgesia. *Anästhesie und intensivmedizin Online*. 2015(56):274-86.
32. Kalso E, Perttunen K, Kaasinen S. Pain after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992;36(1):96-100.
33. Pluijms WA, Steegers MAH, Verhagen AFTM, Scheffer GJ, Wilder Smith OHG. Chronic post-thoracotomy pain: a retrospective study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2006;50(7):804-8.
34. Sittl R, Irnich D, Lang PM. Update zur präemptiven Analgesie. *Der Anaesthesist*. 2013;62(10):789-96.
35. Nau C. Von der präemptiven zur präventiven Analgesie. *Der Anaesthesist*. 2013 10(62):787-8.
36. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*. 2002;96(3):725-41.
37. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005;100(3):757-73.
38. Andrae MH, Andrae DA. Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013;111(5):711-20.
39. Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(3):331-8.

40. Schug SAa, Lavand'homme Pb, Barke Ac, Korwisi Bc, Rief Wc, Treede R-Dd, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*. 2019;160(1):45-52.
41. Reddi D, Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgrad Med J*. 2014;90(1062):222-7; quiz 6.
42. Lopes A, Seligman Menezes M, Antonio Moreira de Barros G. Chronic postoperative pain: ubiquitous and scarcely appraised: narrative review. *Braz J Anesthesiol*. 2021;71(6):649-55.
43. Bruce J, Quinlan J. Chronic Post Surgical Pain. *Rev Pain*. 2011;5(3):23-9.
44. Benrath J, Hatzenbühler MF, Michael , Heck M. Repetitorium Schmerztherapie zur Vorbereitung auf die Prüfung "Spezielle Schmerztherapie". 3., vollst. überarb. Aufl. ed. Benrath J, Hatzenbühler M, Fresenius M, Heck M, editors. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012.
45. Rosenberger DC, Pogatzki-Zahn EM. Chronic post-surgical pain - update on incidence, risk factors and preventive treatment options. *BJA Educ*. 2022;22(5):190-6.
46. Steyaert A, De Kock M. Chronic postsurgical pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25(5):584-8.
47. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet*. 2019;393(10180):1537-46.
48. Koppert W. Opioid-induzierte Hyperalgesie. *Der Anaesthesist*. 2004;53(5):455-66.
49. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14(2):145-61.
50. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, Andreae DA, Chao JY, Johnson M, et al. Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):Cd007105.
51. Loan WB, Morrison JD. The incidence and severity of postoperative pain. *Br J Anaesth*. 1967;39(9):695-8.
52. Rogers ML, Duffy JP. Surgical aspects of chronic post-thoracotomy pain. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2000;18(6):711-6.
53. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Filosso PL, Molinatti M, Oliaro A, et al. Postoperative pain and superficial abdominal reflexes after posterolateral thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 1997;64(1):207-10.

54. Maloney J, Wie C, Pew S, Covington S, Maita M, Kozinn R, et al. Post-thoracotomy Pain Syndrome. *Current Pain and Headache Reports*. 2022;26(9):677-81.
55. Hazelrigg SR, Cetindag IB, Fullerton J. Acute and chronic pain syndromes after thoracic surgery. *Surg Clin North Am*. 2002;82(4):849-65.
56. Khelemsky Y, Noto CJ. Preventing post-thoracotomy pain syndrome. *Mt Sinai J Med*. 2012;79(1):133-9.
57. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
58. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
59. Gewandter JS, Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Fillingim RB, Gilron I, et al. Research design considerations for chronic pain prevention clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2015;156(7):1184-97.
60. Werner MU, Kongsgaard UE. I. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? *Br J Anaesth*. 2014;113(1):1-4.
61. Lasserson TJ TJ, Higgins JPT. Chapter 1: Starting a review. In: Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 63* Cochrane; 2022.
62. Doyle E, Bowler GM. Pre-emptive effect of multimodal analgesia in thoracic surgery. *Br J Anaesth*. 1998;80(2):147-51.
63. Can A, Erdem AF, Aydin Y, Ahiskalioglu A, Kursad H. The effect of preemptive thoracic epidural analgesia on long-term wound pain following major thoracotomy. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2013;43(4):515-20.
64. 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(12):1127-32.
65. Ochroch EA, Gottschalk A, Augostides J, Carson KA, Kent L, Malayaman N, et al. Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology*. 2002;97(5):1234-44.
66. Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, Faraoni D, Marsala C, Barvais L, et al. Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: Low-dose remifentanil plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanil with postsurgical epidural analgesia. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2010;24(4):608-16.

67. Byhahn C, Meininger D. Thorakale Paravertebralblockade. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2009;44(07/08):530-42.
68. Li X-LMD, Zhang YMM, Dai TMM, Wan LMD, Ding G-NMD. The effects of preoperative single-dose thoracic paravertebral block on acute and chronic pain after thoracotomy: A randomized, controlled, double-blind trial. *Medicine.* 2018;97(24):e11181.
69. Khoronenko V, Baskakov D, Leone M, Malanova A, Ryabov A, Pikin O, et al. Influence of Regional Anesthesia on the Rate of Chronic Postthoracotomy Pain Syndrome in Lung Cancer Patients. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia.* 2018;24(4):180-6.
70. Yeung J, Middleton L, Tryposkiadis K, Kerr A, Daniels J, Naidu B, et al. Randomised controlled trial to investigate the effectiveness of thoracic epidural and paravertebral blockade in reducing chronic post-thoracotomy pain (TOPIC): a pilot study to assess feasibility of a large multicentre trial. *BMJ open.* 2019;9(7):e023679.
71. Blanco R, Parras T, McDonnell JG, Prats-Galino A. Serratus plane block: a novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block. *Anaesthesia.* 2013;68(11):1107-13.
72. Reyad RM, Shaker EH, Ghobrial HZ, Abbas DN, Reyad EM, Abd Alrahman AAM, et al. The impact of ultrasound-guided continuous serratus anterior plane block versus intravenous patient-controlled analgesia on the incidence and severity of post-thoracotomy pain syndrome: A randomized, controlled study. *Eur J Pain.* 2020;24(1):159-70.
73. Song J-G, Shin JW, Lee EH, Choi DK, Bang JY, Chin JH, et al. Incidence of post-thoracotomy pain: a comparison between total intravenous anaesthesia and inhalation anaesthesia. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2012;41(5):1078-82.
74. Beubler E. *Kompendium der Medikamentösen Schmerztherapie: Wirkungen, Nebenwirkungen und Kombinationsmöglichkeiten.* 7 ed. Heidelberg: Springer 2020.
75. Brulotte V, Ruel MM, Lafontaine E, Chouinard P, Girard F. Impact of pregabalin on the occurrence of postthoracotomy pain syndrome: a randomized trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(3):262-9.
76. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundera DN, Katz J. The Prevention of Chronic Postsurgical Pain Using Gabapentin and Pregabalin: A Combined Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthesia & Analgesia.* 2012;115(2):428-42.

77. Matsutani N, Dejima H, Takahashi Y, Kawamura M. Pregabalin reduces post-surgical pain after thoracotomy: a prospective, randomized, controlled trial. *Surg Today*. 2015;45(11):1411-6.
78. Grosen Ka, Drewes AMbc, Hojsgaard Aa, Pfeiffer-Jensen Md, Hjortdal VEa, Pilegaard HKa. Perioperative gabapentin for the prevention of persistent pain after thoracotomy: a randomized controlled trial. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014;46(1):76-85.
79. Kinney MA, Mantilla CB, Carns PE, Passe MA, Brown MJ, Hooten WM, et al. Preoperative gabapentin for acute post-thoracotomy analgesia: a randomized, double-blinded, active placebo-controlled study. *Pain Pract*. 2012;12(3):175-83.
80. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker. 11., überarbeitete Auflage ed. Aktories K, Förstermann U, editors. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013.
81. Dualé C, Sibaud F, Guastella V, Vallet L, Gimbert YA, Taheri H, et al. Perioperative ketamine does not prevent chronic pain after thoracotomy. *Eur J Pain*. 2009;13(5):497-505.
82. Hu J, Liao Q, Zhang F, Tong J, Ouyang W. Chronic postthoracotomy pain and perioperative ketamine infusion. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014;28(2):117-21.
83. Joseph C, Gaillat F, Duponq R, Lieven R, Baumstarck K, Thomas P, et al. Is there any benefit to adding intravenous ketamine to patient-controlled epidural analgesia after thoracic surgery? A randomized double-blind study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(4):e58-65.
84. Suzuki M, Haraguti S, Sugimoto K, Kikutani T, Shimada Y, Sakamoto A. Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology*. 2006;105(1):111-9.
85. Mendola C, Cammarota G, Netto R, Cecci G, Pisterna A, Ferrante D, et al. S(+)-ketamine for control of perioperative pain and prevention of post thoracotomy pain syndrome: a randomized, double-blind study. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(7):757-66.
86. Tena B, Gomar C, Rios J. Perioperative epidural or intravenous ketamine does not improve the effectiveness of thoracic epidural analgesia for acute and chronic pain after thoracotomy. *Clin J Pain*. 2014;30(6):490-500.
87. Ryu H-GMD, Lee C-JMD, Kim Y-TMD, Bahk J-HMDP. Preemptive Low-dose Epidural Ketamine for Preventing Chronic Postthoracotomy Pain: A Prospective, Double-blinded, Randomized, Clinical Trial. *Clinical Journal of Pain*. 2011;27(4):304-8.

88. Mao Y, Sun X, Si L, Chen L, Liu X, Zhang Z, et al. Perioperative Dexmedetomidine Fails to Improve Postoperative Analgesic Consumption and Postoperative Recovery in Patients Undergoing Lateral Thoracotomy for Thoracic Esophageal Cancer: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pain research & management*. 2020;2020(4145893).
89. Nosotti M, Rosso L, Tosi D, Palleschi A, Mendogni P, Righi I, et al. Preventive analgesia in thoracic surgery: controlled, randomized, double-blinded study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(3):428-33; discussion 34.
90. Clarke H, Poon M, Weinrib A, Katznelson R, Wentlandt K, Katz J. Preventive analgesia and novel strategies for the prevention of chronic post-surgical pain. *Drugs*. 2015;75(4):339-51.
91. Bong CL, Samuel M, Ng JM, Ip-Yam C. Effects of preemptive epidural analgesia on post-thoracotomy pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005;19(6):786-93.
92. Singariya G, Kamal M, Paliwal B. Pain after thoracotomy: Conquered or to be conquered? *Indian J Anaesth*. 2023;67(Suppl 1):S12-s4.
93. Cho AR, Kwon JY, Kim KH, Lee HJ, Kim HK, Kim ES, et al. The effects of anesthetics on chronic pain after breast cancer surgery. *Anesth Analg*. 2013;116(3):685-93.
94. Ogurlu M, Sari S, Küçük M, Bakis M, Ugur B, Eshraghi YE, et al. Comparison of the effect of propofol and sevoflurane anaesthesia on acute and chronic postoperative pain after hysterectomy. *Anaesth Intensive Care*. 2014;42(3):365-70.
95. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(10):661-9.
96. Moyses DW, Kaye AD, Diaz JH, Qadri MY, Lindsay D, Pyati S. Perioperative Ketamine Administration for Thoracotomy Pain. *Pain Physician*. 2017;20(3):173-84.
97. Humble SR, Dalton AJ, Li L. A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. *Eur J Pain*. 2015;19(4):451-65.
98. Carley ME, Chaparro LE, Choinière M, Kehlet H, Moore RA, Van Den Kerkhof E, et al. Pharmacotherapy for the Prevention of Chronic Pain after Surgery in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2021;135(2):304-25.

99. Schug SA, Peyton P. Does perioperative ketamine have a role in the prevention of chronic postsurgical pain: the ROCKet trial. *Br J Pain*. 2017;11(4):166-8.
100. Suzuki M. Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(5):618-22.
101. Bielka K, Kuchyn I, Babych V, Martycshenko K, Inozemtsev O. Dexmedetomidine infusion as an analgesic adjuvant during laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiology*. 2018;18(1):44.
102. Jain G, Bansal P, Ahmad B, Singh DK, Yadav G. Effect of the perioperative infusion of dexmedetomidine on chronic pain after breast surgery. *Indian J Palliat Care*. 2012;18(1):45-51.
103. Zeng M, Xu X, Li R, Zhang X, Ma T, Cui Q, et al. Dexmedetomidine Prevents Chronic Incisional Pain After Brain Tumor Resection: A Secondary Analysis of the Randomized Control Trial. *Anesth Analg*. 2023.
104. Ramos LMF. The Role of Intravenous Lidocaine in Preventing Chronic Post-Operative Pain. *Res Pract Anesthesiol Open J*. 2021(5(1)):1-4.