

Diplomarbeit

Rückenmarksnahe Analgesie bei PatientInnen mit Multipler Sklerose Literaturrecherche

eingereicht von

Frederike Toft

04.12.1982

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

ao. Univ.-Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling

und

Dr. Helmar Bornemann-Cimenti

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 12.05.2014

Frederike Toft

Danksagungen

Zunächst gilt mein Dank Herrn Dr. Helmar Bornemann-Cimenti für die Bereitstellung des Themas sowie für die stetige geduldige und kompetente Unterstützung.

Ferner gilt mein besonderer Dank meinen Freunden, insbesondere Anna Bauer – Mehren, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose zählt zu den häufigsten demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Zur Verwendung von zentralen Leitungsanästhesien bei diesen PatientInnen existieren keine klaren Leitlinien. Die vorliegende Arbeit versucht zu erörtern, ob rückenmarksnahe Analgesieverfahren den klinischen Verlauf der Multiplen Sklerose beeinflussen. Um einen Überblick über die gegenwärtige Datenlage zu erhalten, wurde die medizinische Datenbank PubMed für den Zeitraum von 1970 bis September 2013 durchforscht. Zusätzlich wurden Referenzen relevanter Artikel hinzugenommen. Es konnten siebzehn relevante Publikationen identifiziert und analysiert werden. Ein Überwiegen einzelner Fallberichte konnte dabei festgestellt werden. Nur wenige Fallserien und Kohortenstudien existieren. Die Mehrzahl der AutorInnen berichten über keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik nach rückenmarksnahen Techniken. Die Aussagekraft einzelner Fallberichte ist jedoch limitiert. Auch die statistische Signifikanz der Ergebnisse von Studien ist zumeist auf Grund der geringen PatientInnenpopulation gemindert. Ferner beeinflussen zahlreiche Faktoren den klinischen Verlauf der Multiplen Sklerose, was eine klare Abgrenzung zu anästhesieinduzierten Symptome erschwert. Dennoch scheint es, in der Zusammenschau aller gefundenen Daten, dass rückenmarksnahe Analgesieverfahren keinen negativen Einfluss auf die Progredienz der Erkrankung haben.

Schlagwörter: Multiple Sklerose; rückenmarksnahe Analgesie; Lokalanästhetika; Schubrate

Abstract

Multiple Sclerosis is a common demyelinating disease of the central nervous system. There is a lack of uniformed guidelines on the use of regional anesthesia techniques in these patients. This thesis is trying to evaluate if the use of neuraxial techniques has an effect on the clinical course of multiple sclerosis. The current data on this topic was collected through the medical database PubMed for the period from 1970 to September 2013. Relevant articles from references were included. Seventeen relevant publications were identified and analyzed. A predominance in case reports was observed. Few case series and cohort studies exist. Most of the studies did not report of any worsening neurologic symptoms after neuraxial techniques. However the statistical power on single case reports is limited. Even in the larger studies the statistical significance of the results is restricted due to small patient populations. Furthermore there are various contributing factors to the clinical course of multiple sclerosis which makes it difficult to isolate the effect of anesthetic techniques on the neurologic outcome. Nevertheless in conclusion of the collected data neuraxial techniques are considered to be relatively safe in patients with multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis; neuraxial analgesia; local anesthetics; relapse rate

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1. Einleitung	10
1.1. Multiple Sklerose	11
1.1.1. Definition.....	11
1.1.2. Epidemiologie.....	11
1.1.3. Äthiologie	11
1.1.4. Pathogenese	12
1.1.5. Verlauf.....	13
1.1.6. Klinische Symptomatik	13
1.1.7. Diagnostik.....	14
1.1.8. Therapeutische Möglichkeiten	15
1.1.9. Multiple Sklerose und Schwangerschaft	16
1.2. Rückenmarksnahe Analgesieverfahren.....	18
1.2.1. Definition.....	18
1.2.2. Anatomie des Spinalkanals.....	18
1.2.3. Epiduralanästhesie	19
1.2.4. Spinalanästhesie	20
1.2.5. Kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie	21
1.2.6. Anwendungsgebiete von Epidural- und Spinalanästhesien.....	22
1.2.7. Komplikationen bei Epidural- und Spinalanästhesien.....	22
1.2.8. Kontraindikationen für Epidural- und Spinalanästhesien.....	23
1.2.9. Lokalanästhetika.....	24
2. Methoden.....	25
3. Ergebnisse.....	27
3.1. Publikationen einzelner Fallberichte	27
3.1.1. Fallberichte zu Epiduralanästhesien	27
3.1.2. Fallberichte zu Spinalanästhesien.....	29
3.1.3. Fallbericht über eine kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie.....	31
3.1.4. Spezialfall – MS Diagnose nach Spinalanästhesie	31
3.2. Publikationen größerer Studien	35
3.2.1. Studien über Epiduralanästhesien.....	35
3.2.2. Studie über Spinalanästhesien	40
3.2.3. Studien über Epidural- und Spinalanästhesien	40
4. Diskussion.....	46
5. Literaturverzeichnis	50

Abkürzungsverzeichnis

CES	Cauda Equina Syndrom
CSE	Combined Spinal and Epidural anesthesia
EDSS	Extended Disability Status Scale
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
KIS	Klinisch Isoliertes Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
PCA	Patient Controlled Analgesia
PDA	Periduralanästhesie
PPMS	Primary Progressive Multiple Sclerosis
PRMS	Progressive Relapsing Multiple Sclerosis
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis
TNS	Transitorische neurologische Symptome
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MRT einer 29 Jahre alten MS Patientin, transversale Aufnahme des Schädels und sagittale Aufnahme der Wirbelsäule, T2 gewichtet aus (18)	15
Abbildung 2: Schubrate anhand der Trimester vor, während und nach der Schwangerschaft aus (23).....	17
Abbildung 3: Horizontalschnitt eines lumbalen Wirbelkörpers aus (26).....	19
Abbildung 4: Darstellung der Dermatome aus (28)	21
Abbildung 5: schematische Darstellung der Literatursuche.....	26
Abbildung 6: Korrelation Schubrate – Schwangerschaftstrimester modifiziert aus Pastó et al. (46)	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Fallberichte	33
Tabelle 2: Durchschnittliche Anzahl von Schüben vor, während und nach der Schwangerschaft modifiziert aus Confavreux et al. (23)	38
Tabelle 3: Für die Epiduralanästhesie verwendete Art und Dosierung des Lokalanästhetikums modifiziert aus Bader et al. (49)	39
Tabelle 4: Übersicht - Studien	43

1. Einleitung

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um eine chronische demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Sie zählt in der westlichen Welt zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Für das präoperative Management stellt sich die Herausforderung einer bestmöglichen Versorgung, ohne den Verlauf der Erkrankung negativ zu beeinflussen. Erfahrungen zu Durchführung und Ergebnis von rückenmarksnahen Analgesieverfahren bei diesen PatientInnen sind, auf Grund ihrer Seltenheit im klinischen Alltag des einzelnen Anästhesisten, limitiert.

Ob PatientInnen mit Multipler Sklerose einer Spinal- oder Epiduralanästhesie unterzogen werden sollten wird kontrovers diskutiert. Im Raum steht die Annahme, dass die durch die Erkrankung demyelinisierten Nerven eine ungeschützte Angriffsfläche bieten für die teilweise toxisch wirkenden Lokalanästhetika. Es obliegt einem jeden Anästhesisten im Konsens mit dem / der PatientIn die Vor- und Nachteile im individuellen Fall abzuwägen und danach zu handeln.

Die Studienlage bis dato ist wenig aussagekräftig. Vereinzelt Fallberichte und wenige Studien bestimmen die Datenlage, was dazu führt dass keine klinischen Leitlinien zu diesem Thema existieren.

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist, neben der Vermittlung des aktuellen Wissenstandes über Multiple Sklerose und die zentralen regionalen Anästhesieverfahren, einen Überblick über die aktuellen Studienergebnisse zu zeigen, die sich mit MS PatientInnen und rückenmarksnahen Analgesieverfahren beschäftigen.

In der Diskussion werden die Ergebnisse der Studien gewertet und es wird erörtert, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung einer rückenmarksnahen Analgesie und einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik der Multiplen Sklerose besteht.

1.1. Multiple Sklerose

1.1.1. Definition

Die Multiple Sklerose, auch als Encephalomyelitis disseminata oder in den romanischen Sprachen als „Sclerose en plaque“ bezeichnet, wurde im 19. Jahrhundert von Jean – Martin Charcot erstmals detailliert beschrieben. Es handelt es sich um eine multifokale demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die mit einer progressiven Neurodegeneration einhergeht. MS zeigt einen unvorhergesehenen und variablen klinischen Verlauf, die sichere Ursache der Erkrankung ist bis heute ungeklärt. Die Erkrankung zählt zu den häufigsten chronisch – entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems in Mitteleuropa und ist die häufigste Ursache für Invalidität bei jungen Erwachsenen.

1.1.2. Epidemiologie

Die Krankheit manifestiert sich am häufigsten im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt, wobei Frauen doppelt so häufig betroffen sind wie Männer (1).

Zudem lässt sich eine familiäre Häufung beobachten; So haben Geschwister von Erkrankten eine 3-5 % Wahrscheinlichkeit ebenfalls an MS zu erkranken, im Gegensatz zur Gesamtbevölkerung, die einen Wert von 0,1 % aufweist (2).

Die Inzidenz im deutschsprachigen Raum beträgt 4-6 Fälle pro 10.000 Einwohner. Die Prävalenz liegt in Österreich bei 98,5 pro 100.000 (3).

Weißer zeigen ein höheres Erkrankungsrisiko als andere Ethnien, wodurch sich ein Nord-Südgefälle bei MS Erkrankungen ergibt (4). Die Erkrankungshäufigkeit nimmt bei der weißen Bevölkerung auf der nördlichen Halbkugel mit zunehmender Entfernung vom Äquator zu. Über die Ursache dieser geographischen Verteilung herrscht noch Unklarheit (5).

1.1.3. Ätiologie

Der eigentliche Auslöser der Multiplen Sklerose ist weiterhin unbekannt. Der Erkrankung liegt eine komplexe multifaktorielle Genese zu Grunde, wobei ein Zusammenspiel genetischer Faktoren, Umweltfaktoren und des Immunsystems angenommen wird.

Genetische Faktoren sind prädisponierend. Hierbei konnte eine Assoziation mit dem humanen Leukozytenantigen HLA-DR15, Haplotyp im Haupthistokompatibilitätskomplex, festgestellt werden (6). Es wird angenommen, dass nicht nur ein Gen, sondern das Zusammenspiel mehrerer Gene für die genetische Prädisposition verantwortlich ist.

Die unter 1.1.2 erwähnte ungleiche geographische Verteilung lässt darauf schließen, dass Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle spielen.

Hierbei wurden pathogene Viren mit Multipler Sklerose in Verbindung gebracht. Der Epstein-Barr-Virus zeigt hier die größte Evidenz (7) (8), aber auch das humane Herpesvirus 6 und andere Viren werden als Trigger der MS erachtet (9).

Neueste Studien beschäftigen sich zudem mit dem Zusammenhang zwischen Vitamin D Level bzw. Sonnenexposition und MS Erkrankung. Bei geringem Vitamin D oder geringer Sonnenexposition tritt die MS Erkrankung häufiger auf. Dies könnte auch eine Erklärung für das charakteristische Nord-Südgefälle in der Prävalenz der Erkrankung liefern. In Regionen der Äquatorialzone tritt demnach MS weit weniger auf als in Regionen mit niedrigerer Sonnenexposition (10). Zusätzlich gibt es Hinweise, dass Ernährungsgewohnheiten und Nikotinabusus eine Rolle spielen (11).

1.1.4. Pathogenese

Als gesichert gilt, dass autoimmunbedingte Entzündungen zum Untergang von Axonen und Neuronen in der weißen Substanz des ZNS führen. Wie es zu dieser Entzündungsreaktion kommt, ist noch nicht vollständig geklärt. Eine mögliche Erklärung liefert die These, dass genetische und umweltbedingte Faktoren die Wanderung aktivierter CD4+ T – Zellen aus der Peripherie ins ZNS, durch Unterbrechung der Blut-Hirnschranke, ermöglichen. Die im ZNS reaktivierten T – Zellen leiten in der Folge entzündungsfördernde Reaktionen ein, wobei unter anderem toxische Faktoren freigesetzt werden die zur Zerstörung der Myelinscheiden führen (12).

Es kommt zu einer herdförmigen Schädigung oder Auflösung der Myelinscheiden, was die Nervenleitung erschwert oder komplett unterbricht. Diese Entmarkungsherde, auch Plaques genannt, verteilen sich über das gesamte ZNS. Je nach Lokalisation und nach Größe der Herde kann dies zu entsprechenden Funktionsausfällen führen. Am häufigsten finden sich Herde an den Nervi optici, in der periventriculären weißen Substanz des Gehirns, im Hirnstamm, Kleinhirn und in der weißen Substanz des Rückenmarks (13)

1.1.5. Verlauf

Die Multiple Sklerose zeigt einen individuellen Verlauf. Hierbei können folgende Verlaufsformen unterschieden werden

- Relapsing Remitting MS (RRMS): Häufigste Verlaufsform mit etwa 80-85 % der Fälle; verläuft schubförmig, wobei sich die Symptome nach einem Schub meist zurückbilden, jedoch in späteren Phasen als residuelle Ausfälle bestehen bleiben können; 50 % dieser PatientInnen entwickeln innerhalb von 10 Jahren eine sekundär progrediente MS
- Secondary Progressive MS (SPMS): Der Beginn der SPMS ist schubförmig, jedoch schließt sich eine Phase der kontinuierlichen Verschlechterung mit oder ohne Schübe an
- Primary Progressive MS (PPMS): Von Beginn an kontinuierliche Verschlechterung, ohne dass Schübe im eigentlichen Sinn auftreten; ca. 10 – 15 %
- Progressive Relapsing MS (PRMS): Von Beginn an progrediente Verschlechterung, es treten jedoch mitunter auch Schübe auf; ca. 5 % (12)

1.1.6. Klinische Symptomatik

Die Entmarkungsherde der weißen Substanz können im gesamten ZNS auftreten und somit zu unterschiedlichsten neurologischen Symptomen motorischer oder sensibler Ausprägung führen.

Zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr treten meist die Erstsymptome auf. Diese Frühsymptome äußern sich häufig als klinisch isoliertes Symptom (KIS).

Dies tritt am zahlreichsten in Form einer Retrobulbärneuritis, in Form von Doppelbildern als Folge einer Abducensparese, als Sensibilitätsstörungen wie Parästhesien oder Dysästhesien, vor allem der Extremitäten sowie durch Auftreten eines positiven Nackenbeugezeichens auf (13). In dieser Phase können bereits Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT) sichtbar sein. Diese PatientInnen entwickeln in 80 % der Fälle in der Folge eine definitive MS (15).

Bei der am häufigsten vorkommenden Form der RRMS folgen dem KIS weitere Krankheitsschübe. Die genannten Frühsymptome treten auch im zunehmenden Krankheitsverlauf auf. Hinzukommen, vor allem bei Fortschreiten der Erkrankung, Blasen- und Mastdarmstörungen, vor allem der imperative Harndrang, Ataxie, epileptische

Anfälle, spastische Paraparesen und gesteigerte Muskeleigenreflexe. Abgesehen von den neurologischen Symptomen leiden viele PatientInnen unter kognitiven Defiziten, unter Fatigue, einer besonderen Form der Erschöpfung sowie unter manifesten Depressionen.

1.1.7. Diagnostik

Treten Frühsymptome (KIS) auf, so muss bei der Diagnosefindung an eine Multiple Sklerose gedacht werden. Die betroffenen PatientInnen erfüllen jedoch noch nicht die entscheidenden Kriterien für eine finale MS Diagnose. Diese Kriterien sind in den seit 2001 begründeten und 2010 neu modifizierten McDonalds Kriterien festgelegt und schließen neben klinischen Befunden auch insbesondere die bildgebenden Verfahren und die Ergebnisse der Liquoruntersuchung ein. Der Schwerpunkt liegt dabei in der Beweisführung einer zeitlichen und räumlichen Dissemination der Läsionen und im Ausschluss von Differentialdiagnosen (16).

Die EDSS – Skala (extended disability status scale) nach John F. Kurtzke dient der Einordnung der neurologischen Defizite bzw. des Schweregrades der Behinderung eines / einer MS PatientIn.

Hierbei wird die Einschränkung in folgenden funktionalen Systemen gemessen: Pyramidenbahn, Cerebellum, Hirnstamm, Sensorium, Blasen– und Mastdarmfunktionen, Sehfunktionen und cerebrale Funktionen. Die Skala umfasst einen Bereich von 0,0 (normale neurologische Untersuchung) bis 10,0 (Tod durch MS).

1.1.7.1. Bildgebung

Das MRT ist zur Diagnosestellung unverzichtbar (17). Hier zeigen sich, wie in Abbildung 1 erkennbar, typischer Weise periventrikulär und im Corpus Callosum gelegene Signalanomalien im Marklager. Insbesondere das MRT des Rückenmarks ist ein wichtiges Hilfsmittel, um zwischen MS und anderen neurologischen Erkrankungen zu differenzieren (18).

Im Rückenmark finden sich die Läsionen bevorzugt in den Hintersträngen und auf Halshöhe und ziehen sich selten länger als einen Wirbelkörper (Siehe Abbildung 1)

Frische entzündliche Läsionen nehmen für 4 – 6 Wochen Kontrastmittel auf. Des Weiteren ist schon im Stadium des KIS eine Hirnatrophie zu beobachten.

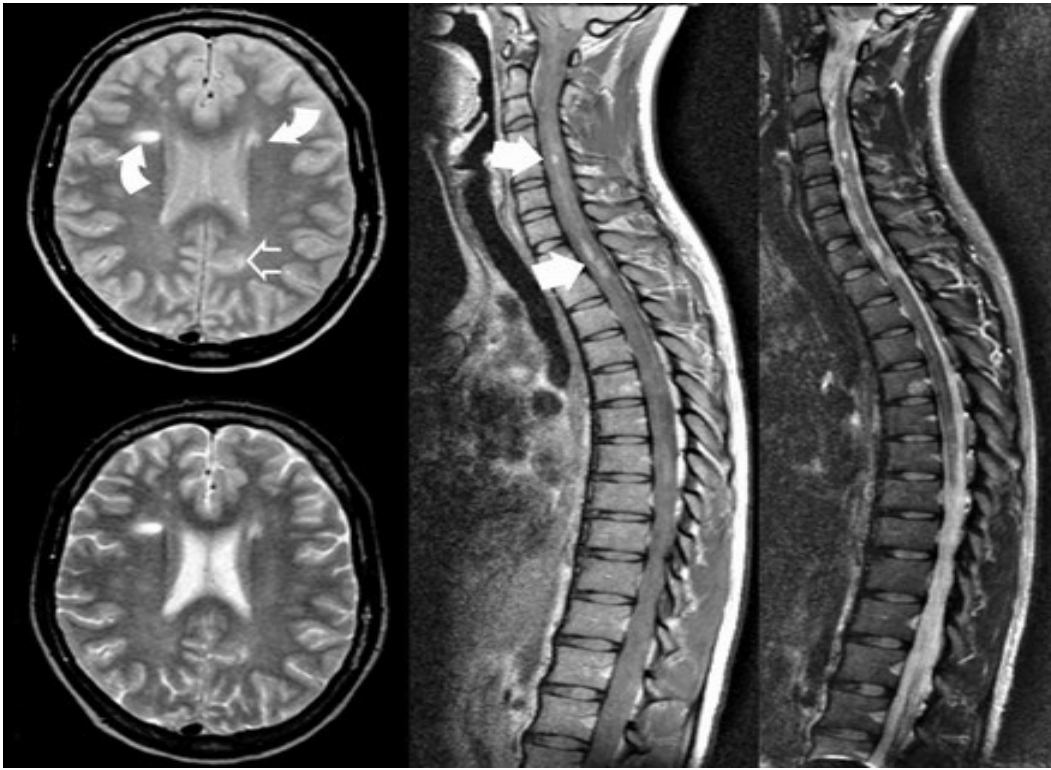


Abbildung 1: MRT einer 29 Jahre alten MS Patientin, transversale Aufnahme des Schädels und sagittale Aufnahme der Wirbelsäule, T2 gewichtet aus (18)

1.1.7.2. Liquordiagnostik

In mehr als 90 % der Fälle ist der Liquor pathologisch verändert. Liquorspezifische oligoklonale Banden lassen sich mit Hilfe isoelektrischer Fokussierung nachweisen.

Außerdem fällt immunoelektrophoretisch eine statistisch signifikante IgG – Vermehrung auf. Diese beiden Befunde sind beweisend für die, bei MS spezifische, intrathekale Antikörperproduktion.

Ebenso finden sich in zweidrittel der Fälle Plasmazellen im Liquor, die beim Gesunden fehlen. Dies ist jedoch nicht pathognomonisch und findet sich ebenfalls bei anderen entzündlichen Erkrankungen des ZNS (4).

1.1.8. Therapeutische Möglichkeiten

Die Erkrankung ist bis heute nicht heilbar. Möglichkeiten der Therapie bestehen in der Behandlung des akuten Schubes, in der Langzeitbehandlung als auch in der Therapie einzelner Symptome.

Die Behandlung des akuten Schubes erfolgt standardmäßig mit hoch dosierten Steroiden. Hierbei kann beispielsweise an drei bis fünf Tagen 500 bis 1000 mg Methylprednisolon täglich intravenös verabreicht werden. Tritt nach zwei Wochen keine Besserung ein, kann eine erhöhte Dosis für weitere fünf Tage gegeben werden. Bei schweren steroidresistenten Schüben ist eine Plasmapherese in Erwägung zu ziehen (19).

Bei der langfristigen oder prophylaktischen Therapie unterscheidet man zwischen der Basisbehandlung und der Eskalationstherapie.

Die Basisbehandlung sollte so frühzeitig wie möglich begonnen werden und erfolgt beim KIS und der RRMS durch die Gabe von Immunmodulatoren. Zur Anwendung kommen dabei Interferon β -1a (Avonex™, Rebif®), Interferon β -1b (Betaferon®, Extavia®) oder Glatirameracetat (Copaxone®). Placebo – kontrollierte Studien belegen, dass eine Interferon – Gabe schon bei Auftreten eines KIS den Zeitpunkt der klinisch endgültigen MS nach hinten verschieben kann (20) (21). Glatirameracetat ist ebenfalls bei frühzeitiger Gabe prognosefördernd (22).

Bei der SPMS erfolgt die Basistherapie mit Interferon β , solange noch Schübe vorhanden sind. Bei Fehlen von Schüben ist das Zytostatikum Mitoxantron Mittel der Wahl.

Bei Versagen der Basistherapie kommt als Eskalationstherapie Fingolimod, ein S1P1 – Rezeptor Modulator und Natalizumab, ein monoklonaler Antikörper zum Einsatz (19). Diese beiden Substanzen sind auch zur Therapie der rasch fortschreitenden, schweren, schubförmig remittierenden MS einsetzbar.

Die symptomatische Therapie dient der Wiederherstellung oder Verbesserung der funktionellen Fähigkeiten der PatientInnen, die durch ein oder mehrere Symptome beeinträchtigt sind. Eine Steigerung der Lebensqualität soll auf diese Weise erreicht werden.

1.1.9. Multiple Sklerose und Schwangerschaft

Etwa zwei Drittel aller MS PatientInnen sind Frauen im gebärfähigen Alter. Über Jahrzehnte wurde diesen Frauen von einer Schwangerschaft abgeraten. Man ging davon aus, dass die Schwangerschaft sich negativ auf den Krankheitsverlauf auswirkt.

Mehrere Studien belegen jedoch, dass eine Schwangerschaft die Progredienz der Erkrankung nicht negativ beeinflusst. Eine europäische, multizentrische, prospektive Studie konnte beispielsweise zeigen, dass es zu einer kontinuierlichen Abnahme der Schubfrequenz während der Schwangerschaft, vor allem im dritten Trimester, kommt (23).

In den ersten drei Monaten post partum zeigt sich zwar eine stark erhöhte Schubrate im Vergleich zum Jahr vor der Schwangerschaft, die jedoch, wie in Abbildung 2 zu erkennen, nach Ablauf der ersten drei Monate nach der Schwangerschaft wieder auf den Wert vor der Schwangerschaft zurückkehrt. Basierend auf diesen Ergebnissen ist die Multiple Sklerose demnach keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft. Allerdings sollte eine möglichst enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Neurologen und Gynäkologen vor, während als auch nach der Schwangerschaft bestehen.

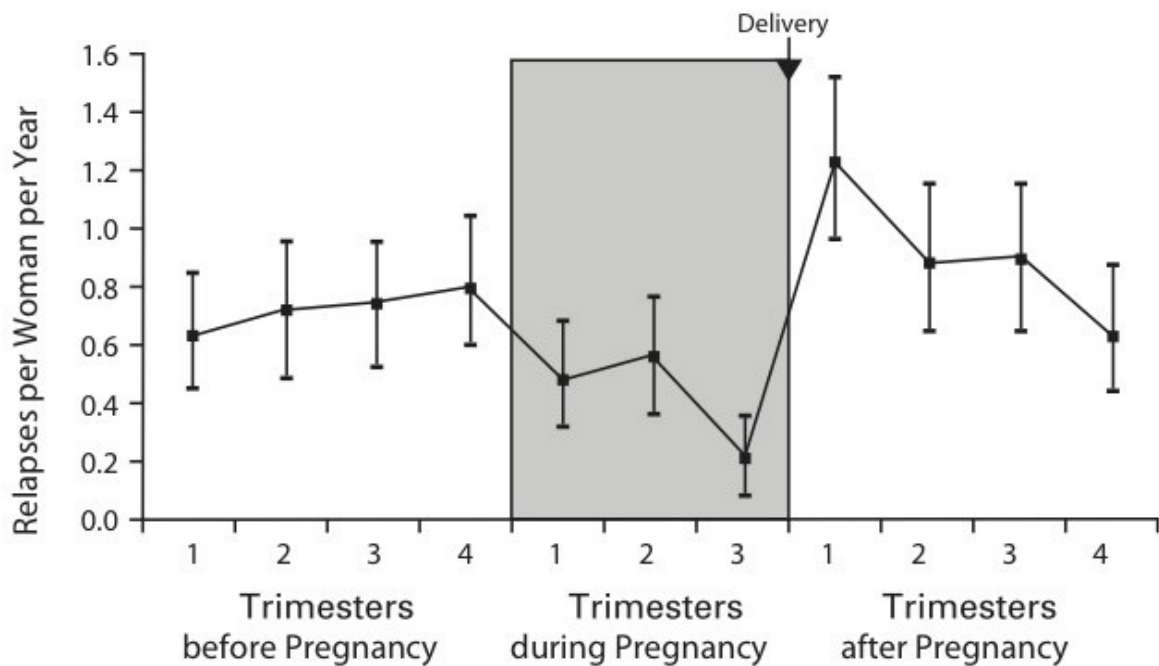


Abbildung 2: Schubrate anhand der Trimester vor, während und nach der Schwangerschaft aus (23)

1.2. Rückenmarksnahe Analgesieverfahren

1.2.1. Definition

Hierunter versteht man Regionalanästhesieverfahren, auch als zentrale Leitungsanästhesien bezeichnet. Unterschieden werden hierbei die Spinalanästhesie, die Epiduralanästhesie und eine Kombination dieser beiden Verfahren. Durch Einspritzen eines Lokalanästhetikums kommt es zur Schmerzausschaltung in den betreffenden Gebieten.

1.2.2. Anatomie des Spinalkanals

Das Rückenmark ist an Bändern in der Mitte des Spinalkanals aufgehängt und wird von Rückenmarksflüssigkeit, dem Liquor cerebrospinalis, umspült. Das Rückenmark endet beim Erwachsenen auf Höhe der Lendenwirbel I/II. Kaudal schließt sich die Cauda equina an. Umgeben ist das Rückenmark von Rückenmarkshäuten, den Meningeën. Die äußerste Hülle stellt die Dura mater dar. Sie besteht aus straffem faserreichen Bindegewebe und hat direkten Kontakt zur Wand des Spinalkanals (24). Sie teilt sich am Foramen magnum in zwei Schichten, einem periostalen Blatt, welches der Wand des Spinalkanals als Periost dicht anliegt und einem meningealen Blatt, das Kontakt zur Arachnoidea aufnimmt.

Zwischen diesen beiden Blättern befindet sich der Epiduralraum (siehe Abbildung 3). Dieser enthält die vorderen und hinteren Spinalnervenwurzeln, Venenplexus, Lymphgefäße und lockeres Bindegewebe. Der Rauminhalt des Epiduralraums beträgt beim Erwachsenen zwischen 130 und 150 ml (25).

Der Innenseite der Dura liegt die Arachnoidea direkt an. Zwischen der Arachnoidea und der Pia Mater befindet sich der Subarachnoidalraum, der mit Liquor cerebrospinalis gefüllt ist. Dort finden sich auch die zahlreichen oberflächlichen Venen und Arterien des Rückenmarks. Die Pia mater ist mit dem ZNS direkt verbunden und lässt sich von ihm nicht abgrenzen.

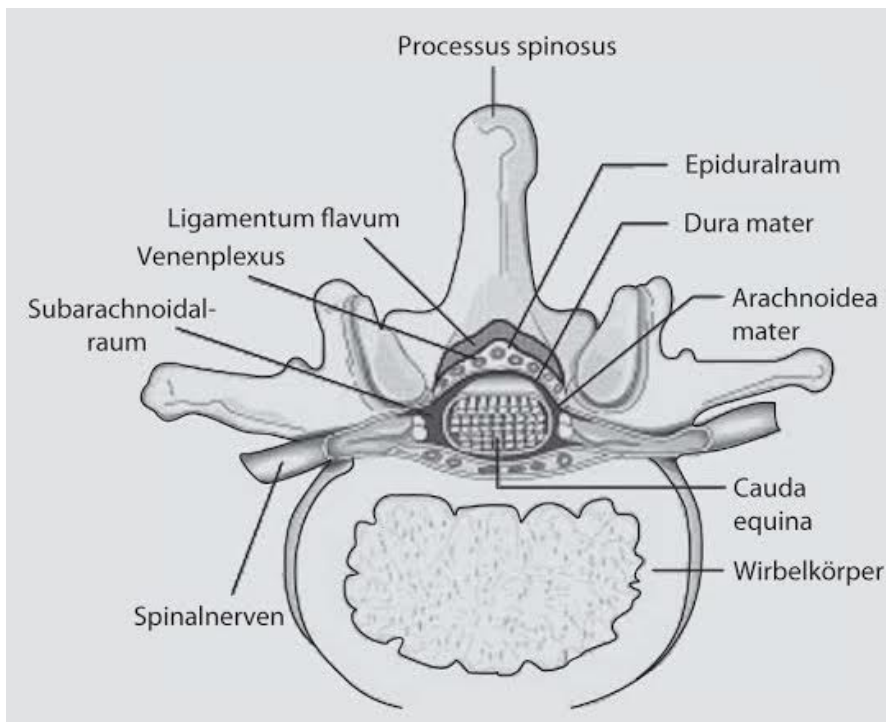


Abbildung 3: Horizontalschnitt eines lumbalen Wirbelkörpers aus (26)

1.2.3. Epiduralanästhesie

Die Epiduralanästhesie, auch Periduralanästhesie genannt, wurde 1901 erstmals mit einem kaudalen Zugangsweg von Siccard und Cathelin beschrieben. Der lumbale Zugang wurde 1921 beschrieben. Durch die Entwicklung der Tuohy – Nadel Ende der 40er Jahre war schließlich eine einfache Handhabe und eine kontinuierliche Epiduralanästhesie möglich (25). Durch Einbringen eines Lokalanästhetikums in den Epiduralraum kommt es zu einer bilateralen Blockade von Spinalnerven und dadurch zu einer Anästhesie der unteren Körperhälfte.

Die Epiduralanästhesie kann auf jeglicher Höhe durchgeführt werden. Dabei sollte die Punktion in jenem Segment platziert werden, das im Zentrum der chirurgischen Stimulation liegt.

Das Lokalanästhetikum entfaltet seine Wirkung durch unterschiedliche Mechanismen im Epiduralraum. Zunächst wird ein geringer Teil über die Epiduralvenen resorbiert. Durch Perfusion durch die Foramina paravertebralia blockiert ein weiterer Anteil des Lokalanästhetikums hier die Spinalnerven. In der Folge diffundiert das Lokalanästhetikum im Bereich der lateralen Spinalnerven durch die Dura mater in den Subarachnoidalraum und somit in den Liquor und entfaltet so eine Spinalanästhesie (25).

Da die Wirkung des Lokalanästhetikums sich nur zum Teil im Subarachnoidalraum direkt entfalten kann und der übrige Anteil erst die Spinalnerven schützenden Strukturen überwinden muss, ergibt sich ein verzögerter Wirkungseintritt und damit eine bessere Steuerbarkeit im Gegensatz zur Spinalanästhesie. Ursächlich dafür ist hauptsächlich die histologische und physiologische Verschiedenheit der unterschiedlichen Nervenfasertypen. Aus diesem Grund findet die Diffusion der Lokalanästhetika bei der Epiduralanästhesie dissoziiert statt.

Die unmyelinisierten C-Fasern, die für dumpfen Schmerz sowie für das Temperaturempfinden zuständig sind, weisen den geringsten Durchmesser auf, weshalb die Konzentration der Lokalanästhetika dort am Höchsten ist und sie somit als Erstes blockiert werden. In der weiteren Folge werden die etwas dickeren B-Fasern, präganglionäre vegetative Fasern, blockiert und zuletzt schalten sich die A α -Fasern aus, die efferent zur Muskulatur und afferent von den Sehnenorganen und Muskelspindeln verlaufen. Die Rückbildung der Anästhesie findet in entgegengesetzter Reihenfolge statt (25).

Die Periduralanästhesie bietet die Möglichkeit einen Verweilkatheter im Epiduralraum zu belassen und somit bei lang andauernden Operationen eine kontinuierliche Gabe des Lokalanästhetikums zu ermöglichen. Der Verweilkatheter kann außerdem zur postoperativen oder chronischen Schmerztherapie verwendet werden.

1.2.4. Spinalanästhesie

Die Spinalanästhesie wurde 1899 von dem Kieler Chirurgen August Bier zum ersten Mal vorgestellt, danach jedoch wegen der Gefahren für Jahrzehnte vernachlässigt. Anfang der 40er Jahre wurden diese Techniken dann weiter erprobt. Die Spinalanästhesie zählt heute zu den am häufigsten eingesetzten Regionalverfahren überhaupt. Sie zeichnet sich durch eine einfache Handhabung, eine hohe Erfolgsrate und einen raschen Wirkeintritt aus (27).

Hierzu wird meist der Raum zwischen dem 3. und 4. Lendenwirbelkörper aufgesucht, unterhalb des Conus medullaris, wodurch die Gefahr einer Rückenmarkspunktion am geringsten ist. Nach Erreichen des Epiduralraums wird die Dura mater durchstoßen und ein Lokalanästhetikum in den mit Liquor gefüllten Subarachnoidalraum eingebracht. Die Verabreichung des Lokalanästhetikums bei der Spinalanästhesie geschieht üblicherweise mittels „single shot“ Technik, also einer einzigen Injektion (25).

Das Lokalanästhetikum umspült zunächst die Spinalnervenwurzeln in der Nähe der Einstichstelle, diffundiert dann in dieselbigen und blockiert dann nach und nach entferntere Segmentnerven.

Bei der Spinalanästhesie ist es ebenfalls möglich über einen liegenden Katheter kontinuierlich fraktionierte Dosen zu applizieren, auch kontinuierliche Spinalanästhesie genannt. Für die Spinalanästhesie sind, im Gegensatz zur Epiduralanästhesie, geringere Mengen an Lokalanästhetika für eine vergleichbare Ausbreitungshöhe notwendig.

Durch die, wie in Abbildung 4 zu erkennende, segmentale Anordnung der somatischen Innervation, lässt sich das Anästhesieniveau durch Prüfung der Sensibilität in den Dermatomen überprüfen.

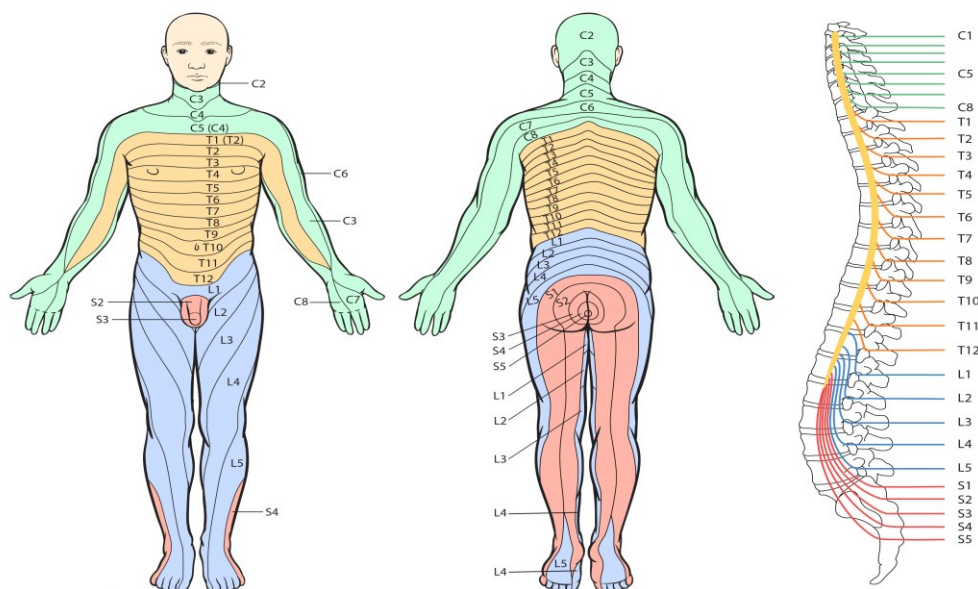


Abbildung 4: Darstellung der Dermatome aus (28)

1.2.5. Kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie

Bei der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie, auch CSE (Combined Spinal and Epidural) genannt, wird nach Erreichen des Periduralraumes eine Kanüle belassen, durch die bis in den Spinalraum vorgestochen wird. Nach Durchführung einer Spinalanästhesie wird ein Periduralkatheter in den Periduralraum eingeführt.

Dieses technisch anspruchsvolle Verfahren wird insbesondere in der Geburtshilfe und der Orthopädie angewandt. Der Vorteil besteht in der schnellen Anschlagszeit der

subarachnoidalen Lokalanästhetikagabe und der Möglichkeit, bei Bedarf über den im Epiduralraum liegenden Katheter fraktionierte Dosen zu injizieren (29).

1.2.6. Anwendungsgebiete von Epidural- und Spinalanästhesien

Spinalanästhesien finden bevorzugt Anwendung bei Operationen im Unter – und Mittelbauch, am Hüftgelenk und der unteren Extremität, bei peripheren gefäßchirurgischen Operationen sowie bei urologischen und gynäkologischen Eingriffen.

Profitieren können PatientInnen mit respiratorischen Vorerkrankungen oder bei zu erwartenden Intubationsschwierigkeiten. Eine der häufigsten Indikationen besteht in der Verwendung bei Kaiserschnitten. Dadurch ist es möglich, die Aspirationsgefahr bei Intubationsnarkose der, zumeist nicht nüchternen, Kreisenden zu umgehen (30).

Die lumbale Epiduralanästhesie kann, wie auch die Spinalanästhesie, für Operationen der unteren Körperhälfte verwendet werden. Goldstandard der lumbalen Epiduralanästhesie ist die Verwendung in der Geburtshilfe in Kombination mit einem Opioid zur Wehenschmerzlinderung. Die Verwendung als postoperativer Schmerzkatheter kommt ebenfalls häufig zur Anwendung.

Die thorakale Epiduralanästhesie wird in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie als perioperative Schmerztherapie bei ausgedehnten Eingriffen am Thorax oder des Oberbauchs angewendet. Hier liegt der Vorteil in einer Unterdrückung der sympathikusinduzierten Stressreaktion durch Blockade nozizeptiver Rezeptoren. Eine exzellente postoperative Schmerzbekämpfung lässt sich dadurch erreichen (26).

1.2.7. Komplikationen bei Epidural- und Spinalanästhesien

Die häufigste unerwünschte Nebenwirkung der Spinalanästhesie, mit einer Inzidenz von 70 %, stellt der postspinale Kopfschmerz dar. Dieser entwickelt sich nach 24-28 Stunden durch Verlust von Liquor aus der Perforationsstelle der Dura und hält für einige Tage an (31). Diese Nebenwirkung kann auch nach akzidenteller Duraperforation bei der Epiduralanästhesie beobachtet werden. Die Verwendung dünnerer Nadeln konnte die Inzidenz postspinaler Kopfschmerzen deutlich senken (32).

Sowohl bei der Spinal-, als auch bei der Epiduralanästhesie kann die schnell einsetzende Sympathikusblockade zu einem raschen Blutdruckabfall führen. Die kardiozirkulatorischen

Effekte können hierbei bei der Spinalanästhesie schneller und gravierender ausfallen. Eine engmaschige Kreislaufkontrolle ist daher obligat.

Neben Rückenmarksverletzungen bei zu hoher Punktion, kann es weiters bei zu hohem Aufsteigen der Spinalanästhesie, durch Blockade der Atemhilfsmuskulatur und der Interkostalmuskulatur zu einer insuffizienten Atmung bis hin zur Ateminsuffizienz kommen. Die schwerwiegendste, wenn auch seltene Komplikation, ist das Auftreten eines periduralen Hämatoms, welches im Extremfall zur Kompression des Rückenmarks und damit zu einer Querschnittssymptomatik führen kann. Neben Rückenmarksverletzungen stellen auch bakterielle Infektionen eine Komplikation dar (25).

Die Rate neurologischer Komplikationen beläuft sich auf 0,04 % (33). Darunter fallen transitorische neurologische Symptome (TNS) und das Cauda equina Syndrom (CES). Die TNS äußern sich fast ausschließlich nach Spinalanästhesien 24 Stunden postoperativ durch dumpfe Rückenschmerzen, die sich bis in die Glutealregion ziehen können und für ein bis drei Tage bestehen. Eine sehr seltene, aber verheerende Komplikation, stellt das CES dar. Hierbei kommt es nach Abklingen der Spinalanästhesie zu schlaffen Paresen bis hin zu Plegien der Beine, Reithosen-Parästhesien sowie zu Blasen – und Mastdarmstörungen, die sich in den meisten Fällen nach einigen Monaten zurückbilden. In seltenen Fällen können residuelle Störungen bestehen bleiben (34).

Hirnnervenparesen, besonders Abducensparesen, stellen weiters eine seltene neurologische Komplikation dar (35).

1.2.8. Kontraindikationen für Epidural- und Spinalanästhesien

Die folgenden Gegenanzeigen bestehen sowohl für die Spinal-, als auch für die Epiduralanästhesie. Die Verfahren eignen sich nicht für NotfallpatientInnen, da für die Durchführung bis zum Einsetzen der Anästhesie ein Zeitaufwand bis zu 15 min einberechnet werden muss. Um weitere Kontraindikationen handelt es sich bei Hautinfektionen im Punktionsgebiet, Allergien gegen Lokalanästhetika, Sepsis, einer ausgeprägten Hypovolämie sowie Gerinnungsstörungen bzw. eine medikamentöse Gerinnungshemmung (25).

1.2.9. Lokalanästhetika

Die Wirkung von Lokalanästhetika beruht auf einer reversiblen Blockade der Fortleitung von Nervenaktionspotentialen. Erreicht wird dies durch eine Hemmung des Natriumeinstroms durch Blockade der Natriumkanäle.

Wie schon unter 1.2.3 erwähnt, beginnt die Blockierung schneller, je dünner die Nervenfasern sind und je stärker sie myelinisiert sind. Die präganglionären sympathischen Fasern, die für die Gefäßengstellung zuständig sind, werden demnach zuerst blockiert. Es kommt zu einer Gefäßweitstellung, was als Wärmegefühl empfunden wird. Zuletzt werden die motorischen Fasern ausgeschaltet (29).

Die am häufigsten verwendeten Lokalanästhetika sind im mittellangwirksamen Bereich das Lidocain und im lang wirksamen Bereich Bupivacain, Levobupivacain und Ropivacain.

Bupivacain wird in der Geburtshilfe am häufigsten verwendet, da es nur gering plazentagängig ist. Gebräuchlich sind hierbei Konzentrationen von 0,5 % beim Kaiserschnitt und bis zu 0,125 % bei vaginaler Entbindung. Letztere Konzentration bedarf einer Kombination mit einem Opioid, um eine angemessene Schmerzausschaltung zu gewährleisten. Der Zusatz von Opioiden führt zu einer verstärkten und verlängerten Wirkung von Lokalanästhetika. Ferner bedient man sich häufig eines Vasokonstriktors als Zusatz, vor allem Epinephrin, um eine verlängerte Wirkdauer zu erreichen.

Toxische Nebenwirkungen treten zumeist bei artifizieller Überdosierung oder unbeabsichtigter intravasaler Injektion auf (34). Hierbei kann zwischen systemischer und lokaler Toxizität unterschieden werden.

Neben dem Wirkort am Neuron, wird ein Teil des Lokalanästhetikums in den Blutkreislauf absorbiert. Nach Übergang in den Systemkreislauf wird ein Großteil an Proteine gebunden. Der freie Teil kann jedoch in der Folge aus dem Blut diffundieren und toxische Reaktionen, zentralnervöser oder kardiovaskulärer Art, auslösen.

Ferner können Lokalanästhetika lokal zytotoxisch auf neuronale Strukturen einwirken und so, wenn auch selten, zu den unter 1.2.7 beschriebenen neurologischen Komplikationen führen (36).

Es wird eine Abhängigkeit zwischen Dosis und Konzentration des Lokalanästhetikums und der Entwicklung neuronaler Schäden vermutet (37). Die exakten Mechanismen dieser Neurotoxizität sind jedoch noch nicht vollständig geklärt.

2. Methoden

Die wissenschaftlichen Datenbank PubMed des NCBI (National Centre for Biotechnology Information) wurde nach relevanter Literatur über rückenmarksnahe Analgesie bei PatientInnen mit Multipler Sklerose durchforstet.

Die Suche erfolgte für den Zeitraum von 1970 bis Ende September 2013 mit den Schlagwörtern „anesthesia, analgesia, epidural, peridural, spinal, subarachnoid, intrathecal“ in Kombination mit „multiple sclerosis“. Es wurden nur Artikel auf Englisch, Deutsch oder Französisch berücksichtigt. Zudem wurden nur Studien eingeschlossen, die sich auf menschliche Daten berufen.

Bei einem ersten Titel screening wurden zahlreiche Studien ausgeschlossen, die im Titel nicht die entscheidenden Schlagwörter enthielten (siehe *Titel screening* Abbildung 5). Dabei wurden Reviews nicht mit einbezogen. Es folgte ein Abstract – und Volltext screening. Die Kriterien hierzu sind in Abbildung 5 dargestellt.

Am Ende dieses Prozesses wurden die verbliebenen Publikationen einem kompletten Studium zugeführt (siehe *Volltext screening* Abbildung 5) und zwischen einzelnen Fallberichten und Studien differenziert. Ferner wurden Arbeiten über Epiduralanästhesien, Spinalanästhesien, kombinierte Spinal-Epiduralanästhesien sowie Arbeiten über beide Verfahren separat betrachtet.

Abbildung 5 fasst den Ablauf der Literaturrecherche zusammen.

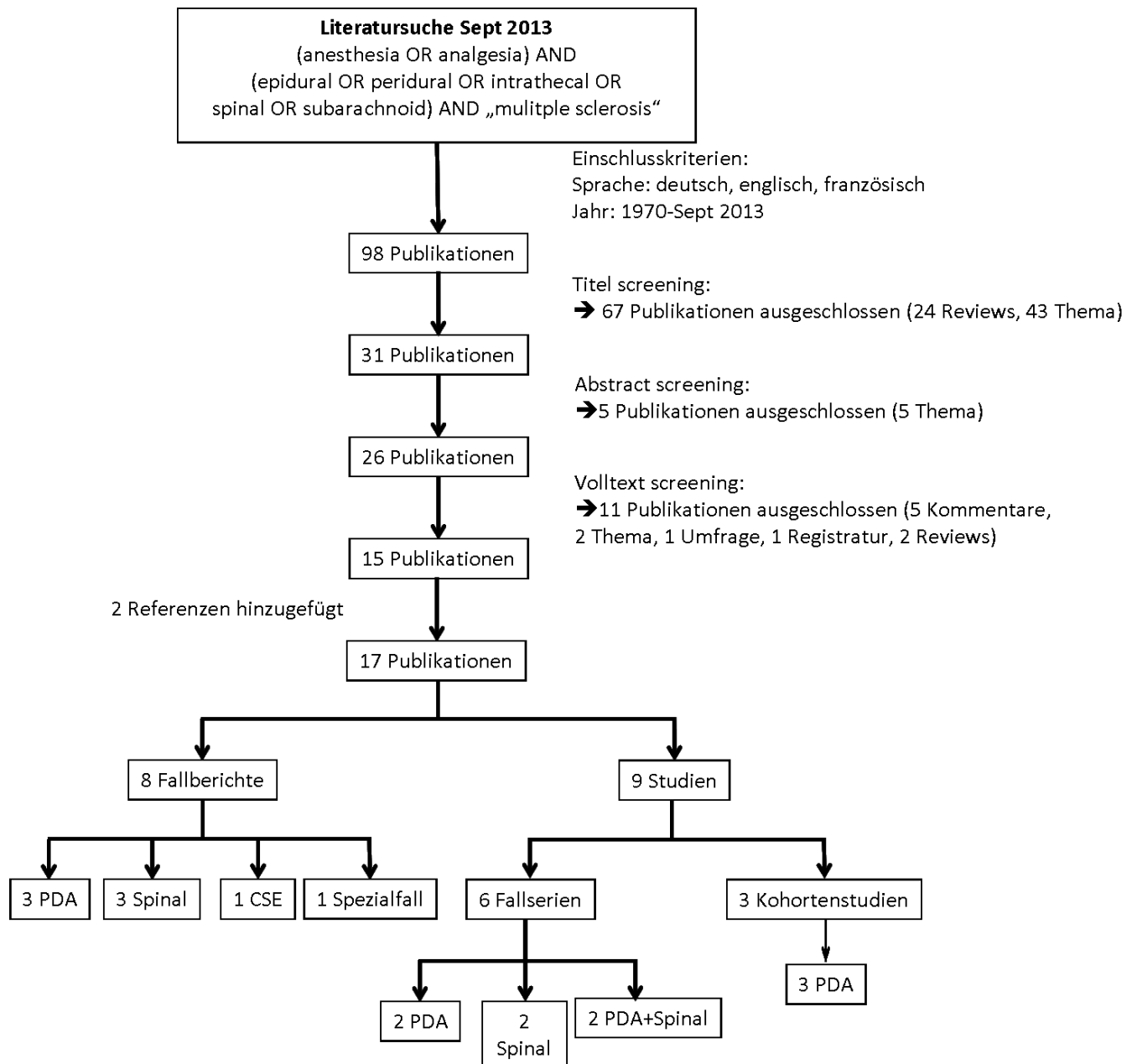


Abbildung 5: schematische Darstellung der Literatursuche

3. Ergebnisse

Die letzte Suche über die Datenbank PubMed erfolgte am 30.09.2013. Dabei konnten 98 Publikationen mit den in der Methodik genannten Schlagwörtern und Einschlusskriterien identifiziert werden. Nach Titel- und Abstractscreening verblieben 26 Arbeiten, die gänzlich durchgearbeitet wurden.

Am Ende konnten 17 Studien herausgefiltert werden, die relevante Informationen zum gesuchten Thema enthielten. Es wurden Referenzlisten durchforstet und relevante Artikel hinzugenommen (Siehe Abbildung 5).

Es folgte, wie erwähnt, eine Unterteilung in Publikationen, die einzelne Fälle beschreiben und in Publikationen größerer Studien sowie eine Einteilung nach Art der Anästhesie.

In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Studien und Fallberichte nach Erscheinungsjahr vorgestellt und detailliert beschrieben.

3.1. Publikationen einzelner Fallberichte

Insgesamt konnten drei Arbeiten identifiziert werden, die sich auf die Verwendung von Epiduralanästhesien bei PatientInnen mit MS beziehen. Vier Fallberichte beschreiben die Anwendung einer Spinalanästhesie, eine Arbeit widmet sich der Verwendung einer CSE (siehe Abbildung 5). Zuletzt wird über einen Fall berichtet, bei der die Erkrankung der Multiplen Sklerose erst nach der Durchführung einer Spinalanästhesie diagnostiziert wurde. Am Ende dieses Abschnitts sind die Studien als Übersicht in einer Tabelle zusammengefasst.

3.1.1. Fallberichte zu Epiduralanästhesien

Fallbericht von Marshak et al. aus dem Jahr 2006

Der Fallbericht von Marshak et al. (38) beschreibt, als einer der wenigen (zum Zeitpunkt dieser Arbeit), die Durchführung und das Resultat einer thorakalen Epiduralanästhesie bei einer MS Patientin. Aufgrund eines diagnostizierten Adenokarzinoms Grad IIIa der Lunge wurde eine 61-jährige, seit vier Jahren an MS erkrankte Patientin einer Bronchoskopie mit rechtsseitiger Thorakotomie und Biopsie unterzogen. Im Anschluss an die Operation in Allgemeinanästhesie, sollte die postoperative Analgesie über einen thorakalen

Epiduralkatheter gewährleistet werden. Hierfür wurden mittels PCA (patient-controlled analgesia) 0,1 % Bupivacain und 5 µg/ml Fentanyl verabreicht. Der Epiduralkatheter wurde am dritten postoperativen Tag entfernt. Bei der folgenden neurologischen Untersuchung konnte keine Exazerbation neurologischer Symptome festgestellt werden. Hier wurde also kein Zusammenhang zwischen der Epiduralanästhesie und einer Verschlechterung der vorhandenen Symptome, oder der Bildung neuer Symptome sichtbar.

Fallbericht von Kohler et al. aus dem Jahr 1999

Kohler et al. (39) schildern den Fall einer 29-jährigen MS Patientin, die für eine vaginale Entbindung einer Epiduralanästhesie unterzogen wurde. Die Patientin litt seit vier Jahren an MS und befand sich seit neun Monaten in Remission. Nach Punktion auf Höhe L2/L3 wurden 2 ml 0,125 % Bupivacain appliziert. Weitere 8 ml sowie 5 ml folgten in ein paar minütigen Abständen. Nach weiteren zwei Reinjektionen von 12 ml ergab sich eine Gesamtdosis von 39 ml Bupivacain.

Die Geburt erfolgte komplikationslos und sowohl direkt postoperativ als auch bis zu fünf Monate nach der Entbindung wurde über keine neuen neurologischen Komplikationen berichtet.

Fallbericht von Warren et al. aus dem Jahr 1982

Im Fallbericht von Warren et al. (40) wird die Verwendung eines lumbalen Epiduralblocks zu zwei separaten Anlässen beschrieben.

Eine 21-jährige Patientin, mit einer dreijährigen MS Vorgeschichte, wurde mit frühgeburtlichen Wehen einer 32-wöchigen Schwangerschaft eingeliefert. Zu diesem Zeitpunkt war die Patientin symptomfrei.

Ein lumbaler Epiduralkatheter wurde bei L2/L3 gesetzt. Nach einer Testdosis von 2 ml 0,5 % Bupivacain, wurde in fünf minütigem Abstand 8 ml 2-Chloroprocain appliziert. Eine ausreichende Analgesie konnte erreicht werden.

Eine Stunde nach der Entbindung hatte die Wirkung des Blocks vollständig nachgelassen. 18 Stunden später bemerkte die Patientin ein Taubheitsgefühl am inneren rechten Oberschenkel. Dieses Hypästhesieareal weitete sich über die nächsten drei Tage aus und reichte von der Leiste über den gesamten Oberschenkel bis zum Knie. Nach weiteren sieben Tagen war die Sensibilität wieder vollständig hergestellt.

Vier Jahre später wurde dieselbe Patientin mit einer 28-wöchigen Schwangerschaft hospitalisiert. Seit der letzten Schwangerschaft hatten mehrere ein- bis zweimonatige Episoden von Hypästhesien am rechten Oberschenkel stattgefunden. Die Patientin war zum Zeitpunkt der Einlieferung jedoch symptomfrei.

Ein Epiduralkatheter wurde bei L3/L4 gesetzt und insgesamt 55 ml 0,5 % Bupivacain verabreicht. Die Entbindung mittels Kaiserschnitt erfolgte in Allgemeinnarkose. Nach dem Aufwachen und der vollständigen Auflösung des Epiduralblocks bestand erneut ein Hypästhesieareal an selbiger Stelle und persistierte für sieben Wochen.

3.1.2. Fallberichte zu Spinalanästhesien

Fallbericht von Martucci et al. aus dem Jahr 2011

Der Fallbericht von Martucci et al. (41) beschreibt die Spinalanästhesie bei einer 29-jährigen Patientin, die vor sieben Jahren mit MS diagnostiziert wurde. Bei dieser Patientin sollte in der 39. Schwangerschaftswoche ein geplanter Kaiserschnitt durchgeführt werden. Mit Berücksichtigung auf die Standardbehandlung bei Kaiserschnitten, sowie fehlender Kontraindikationen und unter Berücksichtigung des Wunsches der Patientin, bei Bewusstsein zu bleiben, wurde der Kaiserschnitt in einer Spinalanästhesie durchgeführt. Die Punktion erfolgte auf Höhe L2/L3 und 10 mg 0,5 % Bupivacain wurden verabreicht. Die Intervention verlief komplikationslos und eine zufriedenstellende Analgesie konnte für die Dauer der Operation erreicht werden. Eine verlängerte Anästhesiewirkung konnte nicht beobachtet werden und war vergleichbar mit der von nicht an MS erkrankten Patientinnen. Sowohl direkt postoperativ als auch bei den dreimonatigen Kontrollen bis ein Jahr postpartal zeigten sich keine neuen neurologischen Defizite.

Ein Zusammenhang zwischen Spinalanästhesie und einer Exazerbation neurologischer Symptome konnte in diesem Fall nicht festgestellt werden.

Fallbericht von Leigh et al. aus dem Jahr 1990

Leigh et al. (42) erläutern in ihrem Fallbericht die Verwendung einer Spinalanästhesie bei einem 43-jährigen, seit 13 Jahren an MS leidenden, Patienten.

Die Erkrankung des Patienten war bereits erheblich fortgeschritten und hatte zu Bewegungsunfähigkeit aller Extremitäten sowie zu einer Paralyse der Interkostalmuskulatur geführt. Ein Sigmoidvolvulus machte eine Sigmoid-Kolektomie

notwendig. Aufgrund der respiratorischen Situation des Patienten wurde von einer Allgemeinanästhesie Abstand genommen und alternativ die Operation in einer Spinalanästhesie vollzogen.

Zwischen L3/L4 wurde eine Lumbalpunktion vorgenommen und 2,5 ml 0,5 % Amethocain über einen Zeitraum von 30 Sekunden verabreicht. Anschließend wurde ein Intrathekalkatheter gelegt, über den dem Patienten 1 mg Diamorphin in einem Milliliter Kochsalzlösung appliziert wurde. Die postoperative Schmerztherapie erfolgte mit Injektionen von insgesamt 4 mg Diamorphin über den liegenden Katheter.

Sowohl die Operation als auch die postoperative Betreuung verliefen komplikationslos.

Eine Verschlechterung der MS-spezifischen Symptomatik des Patienten konnte nicht beobachtet werden.

Fallbericht von Berger und Ontell aus dem Jahr 1987

In einem Fallbericht von Berger und Ontell (43) wird die Durchführung und das Resultat einer Spinalanästhesie in Kombination mit einer inhalativen Allgemeinnarkose bei einem 53-jährigen Patienten beschrieben. Die Erkrankung der MS bestand bei diesem Patienten seit 13 Jahren.

Nach Absprache der Nutzen und Risiken mit dem Patienten wurde die Wahl einer Spinalanästhesie für die elektive Einbringung einer Penisprothese als geeignet erachtet.

Nach Punktion auf Höhe L3/L4 erhielt der Patient 10 mg Tetracain in 100 mg Dextrose 10 % und 0,5 mg Morphin intrathekal.

Die Operation erfolgte in Allgemeinnarkose unter Medikation mit Thiopental 100 mg, Diazepam 10 mg sowie Enfluran über die Maske. Nach komplikationslosem intraoperativen Verlauf, stellte sich drei Stunden postoperativ die vollkommene Motorik und Sensibilität der unteren Extremitäten wieder ein. Eine verlängerte Dauer des Spinalblocks konnte demnach nicht beobachtet werden.

Unter weiterer Überwachung über die folgenden 24 Stunden blieb der Patient schmerzfrei und wies keine neuen neurologischen Defizite auf.

Die Kontrollen nach einem bzw. nach sechs Monaten ergaben ebenso keine Exazerbation seiner MS spezifischen Symptome.

3.1.3. Fallbericht über eine kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie

Fallbericht von Vadalouca und Moka aus dem Jahr 2002

Der Fallbericht von Vadalouca und Moka (44) beschreibt die Verwendung einer CSE bei einer 56 Jahre alten Patientin mit zehnjähriger MS Anamnese. Auf Grund eines Endometrialadenokarzinoms wurde die Patientin einer totalen Hysterektomie unterzogen. Die Patientin äußerte den Wunsch bei der Operation bei Bewusstsein zu bleiben. Somit fiel die Entscheidung, in Absprache mit der Patientin, für eine kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie.

Nach Punktion auf Höhe von L2/L3, wurden intrathekal 3 ml 0,75 % Ropivacain und 25 µg Fentanyl verabreicht und ein Epiduralkatheter in Position gebracht. Um die gewünschte Analgesie aufrecht zu erhalten mussten nach einer Stunde ergänzend 8 ml 0,75 % Ropivacain und 100 µg Fentanyl epidural gegeben werden.

Postoperativ wurden zur Schmerztherapie 4 ml/h Ropivacain 0,2 % und Morphin 3,3 µg/ml appliziert. Weder während des 12-tägigen Krankenhausaufenthaltes, noch während eines sechsmonatigen Betreuungszeitraumes wurde über Exazerbationen neurologischer Symptome berichtet.

3.1.4. Spezialfall – MS Diagnose nach Spinalanästhesie

Fallbericht von Levesque et al. aus dem Jahr 1988

Ein Fallbericht von Levesque et al. (45) präsentiert den Fall einer 33-jährigen Patientin, bei der kurz nach der Intervention eine MS Diagnose gestellt wurde.

Die Patientin wurde für einen orthopädischen Eingriff zur Entfernung eines Morton Neurinoms vorstellig. Die Anästhesie erfolgte mittels Punktion bei L3/L4 und 100 mg Prilocain wurden appliziert. Vierundzwanzig Stunden postoperativ entwickelten sich starke Kopfschmerzen, die als postspinaler Kopfschmerz diagnostiziert wurden. Nach Abklingen des Kopfschmerzes bemerkte die Patientin eine horizontale Diplopie, Parästhesien beider oberer Extremitäten sowie der rechten unteren Extremität. Zudem zeigte sich eine Sprachfindungsstörung. Die neurologische Untersuchung ergab eine Paralyse des sechsten Hirnnervens. Die Symptome verschwanden über die folgenden neun Tage.

Eine erneute Befragung der Patientin ergab bereits ein Jahr zuvor auftretende Symptome in Form einer Ptose und eines konvergenten Strabismus, der für 30 Minuten anhielt. Außerdem litt die Patientin unter Drehschwindel und Ohrensausen.

Die Diagnose der Multiplen Sklerose wurde in Folge mittels Liquordiagnostik und evozierten Potenzialen gestellt.

Tabelle 1: Übersicht Fallberichte

AutorIn, Jahr	PatientInnengut	Art der Anästhesie	Art der OP	Komplikation ja / nein	Art der Komplikation
Marshak et al., 2006 (38)	61 J., Frau	PDA	Bronchoskopie, Thorakotomie, Biopsie	nein	
Kohler et al., 1999 (39)	29 J., Frau	PDA	vaginale Entbindung	nein	
Warren et al., 1982 (40)	21 J., Frau	PDA	1) Frühgeburt 32 Wochen 2) Frühgeburt 28 Wochen	ja	1) 18 Stunden nach Geburt, ausweitendes Hypästhesieareal am rechten Oberschenkel, Rückbildung nach sieben Tagen 2) Hypästhesien an selbiger Stelle für die Dauer von sieben Wochen
Martucci et al., 2011 (41)	29 J., Frau	Spinal	Kaiserschnitt	nein	
Leigh et al., 1990 (42)	43 J., Mann	Spinal	Sigmoid Kolektomie	nein	
Berger, Ontell, 1987 (43)	53 J., Mann	Spinal	Penisprothesen - Einsatz	nein	
Vadalouca, Moka, 2002 (44)	56 J., Frau	CSE	Totale Hysterektomie	nein	

Abkürzungen: J. = Jahre PDA = Periduralanästhesie Spinal = Spinalanästhesie OP = Operation

AutorIn, Jahr	PatientInnengut	Art der Anästhesie	Art der OP	Komplikation ja / nein	Art der Komplikation
Levesque et al., 1988 (45)	33 J., Frau	Spinal	Exzision eines Morton Neurinoms	ja	MS – Diagnose nach Intervention; Abducensparese, Parästhesien beider Extremitäten

Abkürzungen: J. = Jahre PDA = Periduralanästhesie Spinal = Spinalanästhesie OP = Operation

3.2. Publikationen größerer Studien

Im Gesamten fanden sich fünf Studien mit Schwerpunkt Epiduralanästhesien bei PatientInnen mit Multipler Sklerose. Eine Studie beschäftigte sich exklusiv mit der Verwendung von Spinalanästhesien und zwei Studien betrachten sowohl die Anwendung von Epiduralanästhesien als auch von Spinalanästhesien. Unter den Studien befinden sich drei Kohortenstudien sowie sechs Fallserien (Siehe Abbildung 5).

Es folgt eine detaillierte Beschreibung dieser Studien sowie im Anschluss eine Übersicht in tabellarischer Form.

3.2.1. Studien über Epiduralanästhesien

Studie von Pastó et al. aus dem Jahr 2012

Bei der aktuellsten Studie von Pastó et al. (46) handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie der Italienischen Neurologischen Gesellschaft. Im Zuge dieser Studie, die sich mit der Sicherheit von Immunmodulatoren beschäftigt, wurden Schwangerschaften bei MS-Patientinnen von 2002-2008 registriert. Von insgesamt 415 Frauen und 423 Schwangerschaften wurden 65 einer Epiduralanästhesie unterzogen.

Unter Zuhilfenahme eines standardisierten Fragebogens wurden Daten erfasst, die sich auf den Schwangerschaftsverlauf, das Stillen, die Art der Entbindung und die Verwendung einer Epiduralanästhesie beziehen.

In dieser Studie wird mittels logistischer multivariater Regressionsanalyse das Risiko postpartaler Schübe ermittelt sowie das Risiko für ein Fortschreiten des Behinderungsgrades, gemessen an EDSS Punkten nach Ablauf eines halben Jahres, berechnet.

Des Weiteren wird die Korrelation zwischen Epiduralanästhesie und dem Auftreten postpartaler Schübe anhand der Trimester vor, während und nach der Schwangerschaft ermittelt (siehe Abbildung 6). Hierbei wird deutlich, dass – wie zu erwarten und in der Einleitung unter 1.1.8 erwähnt – die Schubfrequenz während der Gravidität abnimmt, in den ersten drei Monaten postpartal jedoch zunimmt.

Insgesamt konnte keine statistisch signifikante Abweichung ($p=0,589$), weder von der durchschnittlichen Schubrate, noch von der zeitabhängigen Betrachtung der Schubrate beobachtet werden. Eine Korrelation zwischen Epiduralanästhesie und einer Erhöhung der postpartalen Schubfrequenz konnte nicht nachgewiesen werden.

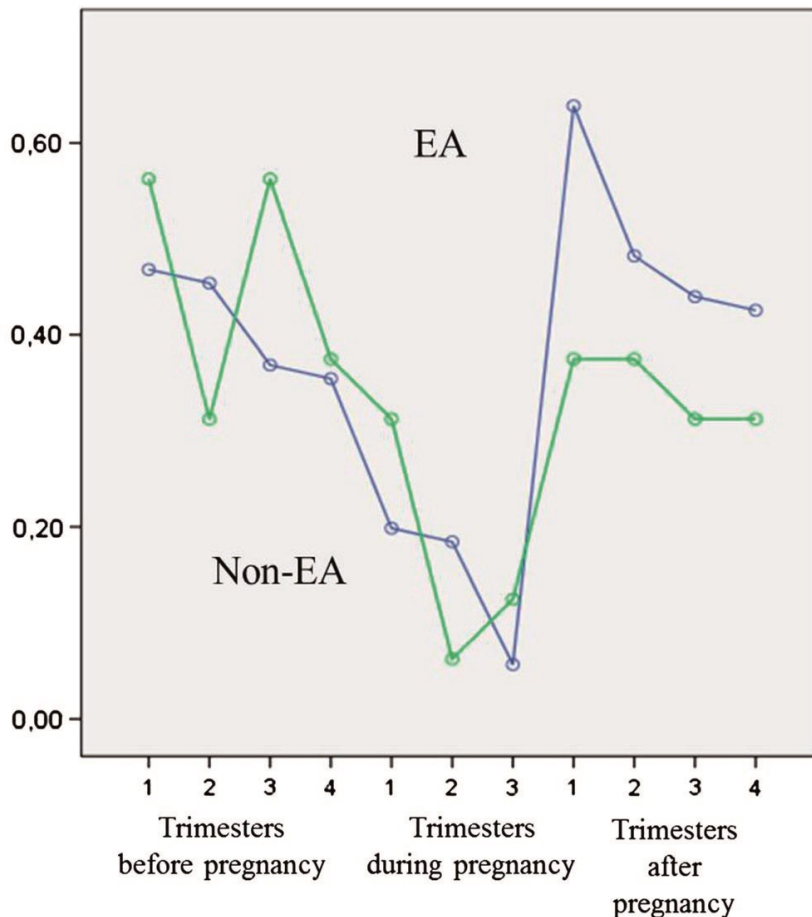


Abbildung 6: Korrelation Schubrate – Schwangerschaftstrimester modifiziert aus Pastó et al. (46)
 Die Abbildung zeigt die Schubrate bei Patientinnen mit und ohne Epiduralanästhesie, gemessen jeden Monat von dem Zeitpunkt 3 Monate vor der Schwangerschaft bis 3 Monate nach der Entbindung.

Studie von Vukosic et al. aus dem Jahre 2004

Die retrospektive Kohortenstudie von Vukosic et al. (47) befasst sich mit der 2 – Jahres Kontrolle einer Teilkohorte der Patientinnen der PRIMS Studie von Confavreux et al. (23). Analysiert wurden klinische Faktoren, die die Rückfallrate drei Monate nach der Geburt beeinflussen.

Hierbei wurde die Rückfallrate, gemessen in Trimestern, bis zu zwei Jahre post partum mit der Rückfallrate im Jahr vor der Schwangerschaft verglichen. Die Vorhersage für das Auftreten bzw. das Fehlen eines Rückfalls wurde mittels logistischer Regressionsanalyse berechnet.

Die Studienpopulation bestand aus 227 Frauen, bei denen die MS Erkrankung mindestens ein Jahr vor Empfängnis bestand. Davon unterzogen sich 42 einer Epiduralanästhesie. Die

Auswirkungen der Epiduralanästhesie auf die Rückfallrate wurden mittels univariater Regressionsanalyse mit 95 % Konfidenzintervall von 0.7-2.9 berechnet.

Ein Zusammenhang zwischen Epiduralanästhesie und einer Erhöhung der Rückfallrate konnte nicht gefunden werden ($p=0,37$).

Wie die AutorInnen selbst betonen lag das Hauptaugenmerk der Studie jedoch nicht auf den Auswirkungen der Epiduralanästhesie und damit ist die statistische Verwertbarkeit limitiert.

Studie von Dalmas et al. aus dem Jahr 2003

In der retrospektiven Fallserie von Dalmas et al. (48) wurden 19 Patientinnen mit MS der Geburtshilfe über vier Jahre registriert und sowohl die Art der Anästhesie als auch die neurologische Symptomatik während und nach der Schwangerschaft festgehalten.

Im Durchschnitt litten die Patientinnen seit fünf Jahren an MS.

Von den insgesamt 19 Patientinnen hatten elf keinerlei neurologische Probleme während ihrer Schwangerschaft. Acht Patientinnen wiesen neurologische Defizite auf, darunter Sensibilitätsstörungen der Extremitäten, Blasenstörungen sowie Augensymptomatiken.

Von den 19 Patientinnen erhielten zehn eine Epiduralanästhesie. Eine Patientin erlitt in der Folge eine Schubsymptomatik. Diese äußerte sich in Form einer Retrobulbärneuritis sowie als Dysästhesien der Extremitäten. Die inkomplette Regression der Symptome hatte zur Folge, dass ein verschwommenes Sicht und Dysästhesien aller vier Extremitäten bestehen blieben.

Die restlichen Patientinnen erlebten keine Verschlechterung ihrer MS Symptomatik.

Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Epiduralanästhesie und der Schubsymptomatik konnte laut Dalmas et al. nicht festgestellt werden.

Studie von Confavreux et al. aus dem Jahr 1998

Bei der „Pregnancy in Multiple Sclerosis Study“ PRIMS – Studie von Confavreux et al. (23) handelt es sich um die erste groß angelegte prospektive Studie, die sich mit der Auswirkung von Schwangerschaften auf den klinischen Verlauf der Multiplen Sklerose befasst.

Als eine multizentrische prospektive Kohortenstudie beschäftigt sie sich mit der Evaluation der Rückfallrate pro Trimester unter Hinzunahme des EDSS – Scores. Dafür wurden in

über 12 europäischen Ländern Daten von insgesamt 254 MS-Patientinnen während 269 Schwangerschaften erfasst. Diese Patientinnen wurden sowohl während der Gravidität als auch bis zu 12 Monate nach der Entbindung beobachtet und der EDSS-Score erhoben. Die Rückfallrate während jedes einzelnen Trimesters wurde zum Jahr vor der Schwangerschaft verglichen. Zusätzlich wurde der Einfluss von Stillperioden sowie von Epiduralanästhesien auf die Rückfallrate, vor allem während der ersten drei Monate post partum, untersucht. Hierzu wurde eine logistische Regressionsanalyse zu Hilfe genommen. Alter, Dauer der Erkrankung und die Anzahl der Schübe im Jahr vor der Schwangerschaft wurden als Faktoren mit einberechnet.

Insgesamt erhielten 42 Patientinnen eine Epiduralanästhesie. Eine statistisch signifikante Abweichung der Rückfallrate von Frauen, die einer epiduralen Anästhesie unterzogen wurden, von der Rückfallrate derer, die keine bekamen, konnte nicht beobachtet werden ($p=0,51$).

Zudem konnte keine statistisch signifikante Verschlechterung des Behinderungsgrades gemessen werden ($p=0,66$).

Tabelle 2 listet die durchschnittliche Anzahl von Schüben von Patientinnen, die eine bzw. keine Epiduralanästhesie bekamen vor, während und nach der Schwangerschaft auf. Auch hier wird deutlich, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen besteht.

Tabelle 2: Durchschnittliche Anzahl von Schüben vor, während und nach der Schwangerschaft modifiziert aus Confavreux et al. (23)

Zeitraum	Epiduralanästhesie	
	Ja (n=42)	Nein (n=180)
Jahr vor der Schwangerschaft	0,7 (0,4-1,0)	0,7 (0,6-0,8)
Während der Schwangerschaft	0,5 (0,3-0,7)	0,4 (0,3-0,5)
Nach der Schwangerschaft		
Monat 1-3	1,6 (0,9-2,3)	1,2 (1,0-1,4)
Monat 4-6	1,0 (0,1-2,0)	0,9 (0,7-1,1)
Monat 7-9	0,7 (0,3-1,2)	0,9 (0,7-1,1)
Monat 10-12	0,7 (0,2-1,1)	0,6 (0,4-0,8)

n = Anzahl der Frauen, 95 % Konfidenzintervall in Klammern

Studie von Bader et al. aus dem Jahr 1988

Bader et al. (49) verwertete die Daten aller gebärenden Patientinnen, darunter 20 MS Patientinnen, des Brigham's and Women's Hospitals zwischen 1982 und 1987 in einer retrospektiven Fallanalyse. Insgesamt konnten 32 Schwangerschaften, Vaginalgeburten und Kaiserschnitte separat analysiert werden. Davon verliefen 14 unter Epiduralanästhesie. Vier dieser Patientinnen erlitten einen Rückfall. Dabei wurde deutlich, dass wie in Tabelle 3 sichtbar, die Konzentration des applizierten Lokalanästhetikums möglicherweise eine entscheidende Rolle spielt. In der vorliegenden Studie erhielten all jene Patientinnen, die keinen Rückfall erlitten, Bupivacain 0,25 %. All jene, die Symptome entwickelten, hatten höhere Konzentrationen von Bupivacain erhalten.

Zwei Patientinnen der Vaginalgeburtsgruppe wurde 0,5 % Bupivacain appliziert, beide erlitten einen Rückfall. Eine Patientin dieser Gruppe erhielt zusätzlich 2 % Lidocain; auch hier konnte ein Rückfall beobachtet werden.

Unter den Patientinnen, die mittels Kaiserschnitt entbanden fand sich ein Rückfall. Diese Patientin erhielt Bupivacain 0,5 % mit 3 % Chlorprocain und Lidocain 2 % (Siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Für die Epiduralanästhesie verwendete Art und Dosierung des Lokalanästhetikums modifiziert aus Bader et al. (49)

Lokalanästhetikum	Anzahl der Patientinnen	Anzahl der Rückfälle	Art der Entbindung
Bupivacain 0,25 %	4	0	vaginal
Bupivacain 0,5 %	2	2	vaginal
Bupivacain 0,5 % + Lidocain 2 %	2	1 (vaginal)	vaginal + Kaiserschnitt
Lidocain 2 %	3	1 (vaginal)	1 vaginal + 2 Kaiserschnitte
Bupivacain 0,5 % + Chlorprocain 3 %	1	0	Kaiserschnitt
Bupivacain 0,5 % + Lidocain 2 % + Chlorprocain 3 %	1	1	Kaiserschnitt
unbekanntes Anästhetikum	1	0	vaginal

3.2.2. Studie über Spinalanästhesien

Studie von Bouchard et al. aus dem Jahr 1984

Bouchard et al. (50) präsentieren in ihrem Artikel die Ergebnisse von 14 Spinalanästhesien an neun PatientInnen. Die Operationen setzten sich aus einer plastischen und 13 urologischen Operationen zusammen.

Unter den neun PatientInnen erlitt ein 73-jähriger Patient, der sich zum Zeitpunkt der Intervention in einer progressiven Phase der Erkrankung befand, eine vorübergehende Exazerbation seiner Symptome. Der Patient hatte für eine endourethrale Teilresektion der Prostata sowie für eine später notwendige Komplettresektion der Prostata zwei separate Spinalanästhesien erhalten. Dabei wurden Prilocain 100 mg und Tetracain 20 mg verwendet. Welche der beiden Interventionen die Verschlechterung der Symptome zur Folge hatte, geht aus dem Text nicht hervor.

Die temporäre Verschlechterung der neurologischen Symptomatik dieses Patienten lässt sich laut Bouchard et al. kausal nicht mit der Spinalanästhesie in Verbindung bringen.

3.2.3. Studien über Epidural- und Spinalanästhesien

Studie von Hebl et al. aus dem Jahr 2006

Hebl et al. (51) untersuchten retrospektiv die Daten aller PatientInnen mit einer ZNS Erkrankung der Mayo Klinik in Rochester, Minnesota, USA. Insgesamt konnten 139 PatientInnen identifiziert werden; darunter bildeten die Erkrankungen Post – Poliomyelitis mit 56 % und Multiple Sklerose mit 25 % den größten Anteil. Die Geschlechterverteilung lag bei 86 Männern und 53 Frauen. Bei 81 PatientInnen wurde eine Spinalanästhesie durchgeführt, bei 58 PatientInnen eine Epiduralanästhesie sowie bei zwei PatientInnen eine kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie. Acht Patientinnen erhielten eine Epiduralanästhesie für die Geburt, elf PatientInnen für postoperative Analgesie und 39 PatientInnen für einen chirurgischen Eingriff. Die Spinalanästhesie wurde ausschließlich für chirurgische Eingriffe vorgenommen. Das am häufigsten verwendete Lokalanästhetikum war hierbei Bupivacain, wobei sich die Konzentrationen zwischen 0,125 % und 0,75 % bewegten. Als Zusatz erhielten 72 PatientInnen Epinephrin. Die durchschnittliche Nachkontrollzeit lag bei 46 ± 38 Tagen.

Keiner der 139 PatientInnen mit einer ZNS Erkrankung, die einer rückenmarksnahen Analgesie unterzogen wurden, hatte dokumentierte neue oder sich verschlechternde

postoperative neurologische Symptome. Besonders zu erwähnen sei hierbei, dass nur elf PatientInnen, für die geburtsbedingte Schmerzausschaltung oder postoperative Schmerzbekämpfung, geringere Dosen Lokalanästhetika erhalten hatten. Die übrigen 128 PatientInnen hatten für operative Eingriffe Standarddosen erhalten. Auch die Zugabe von Epinephrin hatte keine negative Auswirkung auf die neurologische Situation der PatientInnen.

Studie Kyttä und Rosenberg aus dem Jahr 1984

Die retrospektive Fallanalyse von Kyttä und Rosenberg (52) beschäftigt sich mit den Daten von 56 MS PatientInnen, die sich in den Jahren 1973 bis 1982 im Helsinki University Central Hospital einer Operation unterzogen. Das Augenmerk lag hierbei auf der Anästhesiemethode und damit zusammenhängenden Ereignissen prä- und postoperativ.

Von diesen 56 PatientInnen erhielten drei eine Epidural - sowie zwei eine Spinalanästhesie.

Bei einem 49-jährigen, seit 13 Jahren an MS erkrankten, Patienten wurde eine transurethrale Elektresektion der Prostata unter Epiduralblockade durchgeführt. Es wurden 15 ml 0,5 % Bupivacain appliziert und eine angemessene Analgesie erreicht. Es konnte postoperativ keine Verschlechterung neurologischer Symptome festgestellt werden. Derselbe Patient erhielt im folgenden Jahr eine Spinalanästhesie um eine Urethrozystoskopie durchzuführen. Die Spinalanästhesie wurde mit 5 % hyperbarem Lidocain erreicht. Auch hier führte die postoperative neurologische Untersuchung zu keinem positiven Befund.

Eine 54-jährige Patientin, seit 25 Jahren an MS erkrankt, erhielt eine Laparotomie auf Grund anhaltender abdominaler Schmerzen. Eine Epiduralanästhesie wurde mit 15 ml 0,5 % Bupivacain erreicht. Keine neurologischen Komplikationen traten postoperativ auf.

Die Exzision eines dekubitalen Ulkus wurde bei einem 51-jährigen, seit 25 Jahren von MS betroffenen, Patienten unter Epiduralanästhesie durchgeführt. Nach epiduraler Punktion wurden 18 ml 0,5 % Bupivacain verabreicht. Nach erfolgreicher Analgesie konnte postoperativ keine neurologische Verschlechterung beobachtet werden.

Eine 48-jährige Patientin mit langjähriger MS Erkrankung unterzog sich einer Elektrokoagulation von Kondylomen der Urogenitalregion. Hierfür wurde eine Spinalanästhesie mit 1,5 ml 4 % Mepivacain durchgeführt. Es konnte keine Exazerbation neurologischer Symptome festgestellt werden.

Bamford et al. aus dem Jahr 1978

Der Artikel von Bamford et al. (53) berichtet über das Ergebnis von Befragungen der PatientInnen der MS Klinik der Universität von Arizona zu ihren Erfahrungen mit Anästhesieverfahren. Hauptsächlich wurde über Erlebnisse in Bezug auf Allgemeinanästhesien berichtet. Zusätzlich referierten die Befragten jedoch auch über ihre Erfahrungen mit Spinalanästhesien. Sieben PatientInnen hatten zu neun verschiedenen Anlässen, darunter drei Entbindungen und sechs kleinere chirurgische Eingriffe, Spinalanästhesien erhalten. Davon erlitt eine 29-jährige Patientin, die im Zuge der Geburt eine Spinalanästhesie erhalten hatte, eine Exazerbation ihrer Symptome im Monat nach der Intervention. Dies äußerte sich in Form einer Schwäche des linken Beines, was rezidivierende Stürze zur Folge hatte. Eine erneute Spinalanästhesie bei einer weiteren Geburt drei Jahre später zeigte keine Auswirkungen.

Tabelle 4: Übersicht - Studien

AutorIn, Jahr	Studientyp	PatientInnen-gut	Art der Anästhesie (Anzahl)	Art der OP (Anzahl)	Nach - kontrollzeit	Korrelation ja / nein	Art der Komplikation
Pastó et al., 2012 (46)	Prospektive Kohortenstudie	415 Frauen mit MS 423 Schw.	PDA (65)	vaginale Entbindungen, Kaiserschnitte	6 Monate	nein	
Hebl et al., 2006 (51)	Retrospektive Fallserie	139 Pat. mit ZNS Erkrankung, 35 Pat. mit MS	PDA (58) Spinal (75)	PDA: Geburten (8) postoperative Analgesie (11) Chirurgie (39) Spinal: Chirurgie (81)	46 ± 38 Tage	nein	
Vukosic et al., 2004 (47)	Retrospektive Kohortenstudie	227 Frauen mit MS	PDA (42)	vaginale Entbindungen, Kaiserschnitte	2 Jahre	nein p = 0,37	
Dalmas et al., 2003 (48)	Retrospektive Fallserie	19 Frauen mit MS	PDA (10)	vaginale Entbindungen (13) Kaiserschnitte (3) letale Frühgeburten (3)	4 Jahre	ja	1 Patientin , 5 Monate postpartal Retrobulbärneuritis , Dysästhesien der Extremitäten
Abkürzungen: k.A. = keine Angabe OP = Operation Pat. = PatientInnen PDA = Periduralanästhesie Schw. = Schwangerschaften Spinal = Spinalanästhesie							

AutorIn, Jahr	Studientyp	PatientInnen-gut	Art der Anästhesie (Anzahl)	Art der OP (Anzahl)	Nach - kontrollzeit	Korrelation ja / nein	Art der Komplikation
Confavreux et al., 1998 (23)	PRIMS – Studie, prospektive Kohortenstudie	254 Frauen mit MS 269 Schw.	PDA (42)	vaginale Entbindungen, Kaiserschnitte	12 Monate	nein p = 0,51	
Bader et al., 1988 (49)	Retrospektive Fallserie 1982 – 1987	20 Frauen mit MS 32 Schw.	PDA (14)	Kaiserschnitte (5) vaginale Geburten (9)	3 Monate	ja	Vier PatientInnen erlitten Rückfall, Art der Symptome nicht näher beschrieben
Bouchard et al., 1984 (50)	Fallserie	9 Pat. mit MS	Spinal (14)	urologische OP (13), plastische OP (1)	k.A.	ja	ein / eine PatientIn erlitt eine vorübergehende Exazerbation; Art der Symptome nicht näher beschrieben
Kyttä, Rosenberg, 1984 (52)	Retrospektive Fallserie 1973 - 1982	56 Pat. mit MS	Spinal (2) PDA (3)	transurethrale Elektroresektion Prostata, Laparotomie, Exzision dekubitaler Ulcera, Elektrokoagulation Kondylome	k.A.	nein	
Abkürzungen: k.A. = keine Angabe OP = Operation Pat. = PatientInnen PDA = Periduralanästhesie Schw. = Schwangerschaften Spinal = Spinalanästhesie							

AutorIn, Jahr	Studientyp	PatientInnen-gut	Art der Anästhesie (Anzahl)	Art der OP (Anzahl)	Nach - kontrollzeit	Korrelation ja / nein	Art der Komplikation
Bamford et al., 1978 (53)	Retrospektive Fallserie	7 Pat. mit MS	Spinal (9)	Entbindungen (3) kleinere chirurgische Eingriffe (6)	k.A.	ja	Schwäche im linken Bein
Abkürzungen: k.A. = keine Angabe OP = Operation Pat. = PatientInnen PDA = Periduralanästhesie Schw. = Schwangerschaften Spinal = Spinalanästhesie							

4. Diskussion

Die Literaturrecherche verlief unter dem Vorsatz die gegenwärtige Studienlage zur Verwendung von rückenmarksnahen Analgesieverfahren bei PatientInnen mit Multipler Sklerose darzulegen und zu analysieren. Hierbei konnten zehn Publikationen zu Epiduralanästhesien, vier zu Spinalanästhesien, eine zur kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie sowie zwei Publikationen zu Epidural- und Spinalanästhesien extrahiert werden. Die Datenlage setzte sich überwiegend aus einzelnen Fallberichten, wenigen Kohortenstudien und Fallserien zusammen. Zu bedenken ist hierbei, dass die Suche lediglich über die medizinische Datenbank PubMed erfolgte und somit möglicherweise Studien, die in anderen Datenbanken oder Fachzeitschriften erschienen, nicht erfasst wurden. Zudem schafft es nicht jeder in der Praxis auftretende Fall in die Literatur.

Das Studium der gesamten Publikationen lässt die Schlussfolgerung zu, dass offenbar kein signifikanter Zusammenhang besteht zwischen zentralen Leitungsanästhesien und einer Verschlechterung der neurologische Symptomatik bei PatientInnen mit Multipler Sklerose.

Auffällig ist, dass sich mehr Publikationen zu Epiduralanästhesien finden lassen. Die wenigen Fallberichte zu Spinalanästhesien sind zudem meist veraltet. Dies mag daran liegen, dass wie in mehreren Diskussionen von Publikationen erwähnt, die Epiduralanästhesie im Allgemeinen als sicherere Variante angesehen wird. Die Erklärung dafür liegt dahingehend, dass bei der Spinalanästhesie die, wie in der Einleitung erwähnt, zum Teil toxisch wirkenden Lokalanästhetika direkt auf die spinalen Strukturen einwirken. Beim Studium der vorhandenen Publikationen konnte jedoch kein Überwiegen von Komplikationen nach Epidural- bzw. nach Spinalanästhesien beobachtet werden.

Von den insgesamt drei Fallberichten zur Epiduralanästhesie, beschreibt ein Fall eine Verschlechterung der MS Symptome. Dabei handelt es sich um den Fallbericht von Warren et al. (40). Eine Patientin entwickelte hier bei zwei separat durchgeführten Epiduralanästhesien neurologische Symptome. Die AutorInnen argumentieren, dass im ersten Fall kein zeitlicher Zusammenhang bestand, im zweiten Fall die hohe Dosis an appliziertem Lokalanästhetikum eventuell eine Rolle spielte. Die Wirkung von Lokalanästhetika auf die, bei der Erkrankung typischen demyelinisierten Nervenfasern, ist

hierbei ein noch wenig erforschtes Gebiet. Dennoch gibt es Hinweise, dass die Toxizität von Lokalanästhetika einer Dosis- und Konzentrationsabhängigkeit unterliegt (37).

Die Verwendung einer Spinalanästhesie beschreiben drei Fallberichte und eine Fallserie, von denen keine Exazerbationen nach Intervention berichten.

Grundsätzlich ist die Aussagekraft bei der Betrachtung einzelner Falldokumentationen fraglich. Es fehlen Ein- und Ausschlusskriterien, Hintergrundinformationen und Vergleichsparameter, wie sie in größeren Studien als Studiendesigns angelegt werden.

Dennoch kann beobachtet werden, dass die Mehrheit der Fallberichte über keine Symptome berichten, was den Schluss nahelegen lässt, dass zentrale Leitungsanästhesien vermutlich den Verlauf der MS nicht negativ beeinflussen.

Lediglich eine Studie beschäftigt sich ausschließlich mit der Verwendung von Spinalanästhesien bei PatientInnen mit Multipler Sklerose (50). Darin erlitt eine von 14 PatientInnen eine temporäre Verschlechterung seiner / ihrer Symptome. Ein kausaler Zusammenhang konnte auch hier laut den AutorInnen nicht gefunden werden.

Levesque et al. (45) beschreibt den Fall einer Patientin, bei der die MS Erkrankung erst nach der Spinalanästhesie diagnostiziert wurde. Nach der Intervention entwickelte die Patientin eine Abducensparese sowie Parästhesien der Extremitäten. Wie in der Einleitung erwähnt, zählt die Abducensparese zu den möglichen Komplikationen nach einer Spinalanästhesie. Inwiefern jedoch die Parästhesien der Intervention zuzuschreiben sind, lässt sich laut den AutorInnen nicht erörtern. Dieser Fall stellt jedoch die Annahme in den Raum, dass Lokalanästhetika unter Umständen stumme MS Plaques demaskieren.

Unter den fünf Studien zur Epiduralanästhesie schildern zwei Studien neurologische Komplikationen. Bader et al. (49) werfen dabei erneut die Frage auf, inwiefern die Höhe der Konzentration von Lokalanästhetika für eventuelle Komplikationen ausschlaggebend ist. Die vier von insgesamt 20 Patientinnen, die einen Rückfall erlitten, hatten in dieser Fallserie Konzentrationen von mehr als 0,25 % erhalten.

Bei Dalmas et al. (48) erlitt eine von 10 Patientinnen, die eine Epiduralanästhesie erhalten hatte, eine Schubsymptomatik, welche jedoch laut den AutorInnen kausal nicht der Anästhesie zuzuschreiben ist.

Hier zeigt sich erneut die Limitation der Interpretation von Ergebnissen zu dieser Fragestellung. Treten Symptome nach rückenmarksnahen Techniken auf, ist der kausale Zusammenhang zwischen einer Intervention und einem neu aufgetretenen MS Schub

faktisch nicht zu beweisen. Jegliche Art von Stress durch die Operation oder Geburt selbst, durch Hyperpyrexie oder Infektionen können den klinischen Verlauf der MS beeinflussen (54). Daher fällt eine Differenzierung zwischen diesen Faktoren und durch Anästhesie induzierten Symptomen äußerst schwer.

Insgesamt überwiegen jedoch auch hier die Studien, die keine Korrelation feststellen konnten. Dabei ist besonders die groß angelegte Kohortenstudie von Pastó et al. hervorzuheben. Hier wurden 65 Patientinnen mit einer Epiduralanästhesie betrachtet und kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen Epiduralanästhesie und einem Auftreten postpartaler Schübe gefunden. Zwar beschäftigt sich die Studie nicht ausschließlich mit der Fragestellung der Folgen einer Epiduralanästhesie bei MS PatientInnen, liefert jedoch dennoch eine verwertbare statistische Analyse zu dieser Frage. Hebl et al. (51) und Confavreux et al. (23), zwei weitere größer angelegte Studien, konnten ebenfalls keine Korrelation aus ihren Ergebnissen ableiten. Auch hier waren allerdings die Studien nicht explizit auf diese Fragestellung ausgerichtet.

Die Schwierigkeit in der Interpretation der Studien liegt ferner daran, dass meist zu wenige PatientInnen in der Studienpopulation vorhanden sind, so dass keine statistisch signifikante Korrelation möglich ist. Dennoch ist zu beobachten, dass Studien überwiegen, die keinen Zusammenhang zwischen der durchgeführten Anästhesie und dem Auftreten neurologischer Symptome fanden.

In der Mehrzahl der Publikationen bestand die untersuchte Kohorte aus Patientinnen der Geburtshilfe. Dies mag zum einen daran liegen, dass die MS Erkrankung häufig bei Frauen im gebärfähigen Alter anzutreffen ist, zum anderen, dass zentrale Leitungsanästhesien am häufigsten in der Geburtshilfe zum Einsatz kommen. Im Zusammenhang von Studien, die rückenmarksnahe Verfahren in diesen Patientinnen untersuchen, muss jedoch zusätzlich die initial erhöhte Schubrate, in den ersten drei Monaten post partum zum Trimester vor der Schwangerschaft, mit einberechnet werden.

Eine retrospektive Umfrage von Drake et al. (55) unter Anästhesisten der Geburtshilfe im Raum Großbritannien zeigte, dass bei gesunden Patientinnen 99 % eine regionale Blockade durchführen würden, bei Patientinnen mit MS lediglich 79 %. Ein Prozent schließen dabei eine rückenmarksnahe Intervention bei diesen Patientinnen kategorisch aus. 20 % hingegen würden diese nach Abwägung gewisser Kriterien, wie einer exakten neurologischen Dokumentation und mit einer geringeren Lokalanästhetikakonzentration durchführen. Die

allgemein herrschende Unsicherheit im Umgang mit MS PatientInnen ist an dieser Stelle deutlich zu erkennen.

Die Befragten hatten ferner im Durchschnitt weniger als zehn Epidural – oder Spinalanästhesien in den vorhergegangenen zehn Jahren an Patientinnen mit MS vorgenommen und insgesamt nur eine geringe Anzahl von Patientinnen mit MS betreut. Dies reflektiert die allgemeine Praxis, in der der Erfahrungsschatz im Umgang mit MS PatientInnen äußerst limitiert ist.

In Anbetracht der Vorteile von zentralen Leitungsanästhesien, als auch nach Studium der Publikationen, sollte Multiple Sklerose jedoch nicht als Kontraindikation erachtet werden. Vielmehr sollte ein individuelles Nutzen – Risiko Profil erstellt werden bei dem der / die PatientIn in die Entscheidungsfindung mit einbezogen werden sollte.

Dennoch bleibt abschließend zu sagen, dass es weiterer, insbesondere prospektiver Studien mit entsprechend großen Fallzahlen bedarf, um die Rolle der rückenmarksnahen Regionalanästhesien in Bezug auf eine mögliche Erhöhung der Schubrate bei Multipler Sklerose genauer zu analysieren.

Zusammenfassend konnte in den zwischen 1970 und September 2013 studierten Artikeln keine statistisch signifikante Korrelation zwischen rückenmarksnahen Analgesieverfahren und einer Verschlechterung MS-spezifischer Symptome gefunden werden.

5. Literaturverzeichnis

1. D'hooghe MB, D'Hooghe T, De Keyser J. Female gender and reproductive factors affecting risk, relapses and progression in multiple sclerosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2013;75(2):73–84.
2. Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet.* 1988 Mar;29(3):533–41.
3. Baumhackl U, Eibl G, Ganzinger U, Hartung HP, Mamoli B, Pfeiffer KP, et al. Prevalence of Multiple Sclerosis in Austria. *Neuroepidemiology.* 2002;21(5):226–34.
4. Mattle H. *Neurologie.* Stuttgart; New York, NY: Thieme; 2013.
5. Hacke W. *Neurologie mit 83 Tabellen.* Heidelberg: Springer-Medizin-Verl.; 2010.
6. Schmidt H, Williamson D, Ashley-Koch A. HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2007 May 15;165(10):1097–109.
7. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, Spiegelman D, Hernán MA, Olek MJ, et al. Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA J Am Med Assoc.* 2001 Dec 26;286(24):3083–8.
8. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis: record linkage study. *J Epidemiol Community Health.* 2004 Dec;58(12):1032–5.
9. Libbey JE, Cusick MF, Fujinami RS. Role of Pathogens in Multiple Sclerosis. *Int Rev Immunol.* 2013 Nov 22;
10. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain.* 2010 Jun 28;133(7):1869–88.
11. Manouchehrinia A, Tench CR, Maxted J, Bibani RH, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain.* 2013 Jul 1;136(7):2298–304.
12. Hauser S, Oksenberg J. The Neurobiology of Multiple Sclerosis: Genes, Inflammation, and Neurodegeneration. *Neuron.* 2006 Oct 5;52(1):61–76.
13. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2000 Sep 28;343(13):938–52.
14. Allington D. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther.* 2010 Nov;343.
15. Alroughani R, Al Hashel J, Lamdhade S, Ahmed SF. Predictors of Conversion to Multiple Sclerosis in Patients with Clinical Isolated Syndrome Using the 2010 Revised McDonald Criteria. *ISRN Neurol.* 2012;2012:1–6.
16. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292–302.

17. Filippi M, Rocca MA. MR Imaging of Multiple Sclerosis. *Radiology*. 2011 May 20;259(3):659–81.
18. Bot JCJ, Barkhof F, a Nijeholt GL, van Schaardenburg D, Voskuyl AE, Ader HJ, et al. Differentiation of Multiple Sclerosis from Other Inflammatory Disorders and Cerebrovascular Disease: Value of Spinal MR Imaging. *Radiology*. 2002 Apr 1;223(1):46–56.
19. Gold R, Hemmer B, Wiendl H. DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2012.
20. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 Oct 10;67(7):1242–9.
21. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):898–904.
22. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2009 Oct;374(9700):1503–11.
23. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 1998 Jul 30;339(5):285–91.
24. Aumüller G. Anatomie. Stuttgart: Georg Thieme; 2010.
25. Van Aken, Hugo, Niesel HC. Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, regionale Schmerztherapie ; 117 Tabellen. Stuttgart [u.a.: Thieme; 2010.
26. Gerheuser F, Roth A. Periduralanästhesie. *Anaesthesist*. 2007 May;56(5):499–526.
27. Di Cianni S, Rossi M, Casati A, Cocco C, Fanelli G. Spinal anesthesia: an evergreen technique. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2008 Apr;79(1):9–17.
28. Fong, Janet. Dermatomes. 2009; Available from: www.aic.cuhk.edu.hk/web8/Dermatomes.htm
29. Striebel HW. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin für Studium und Ausbildung. Stuttgart: Schattauer; 2012.
30. Rollins M, Lucero J. Overview of anesthetic considerations for Cesarean delivery. *Br Med Bull*. 2012 Mar 1;101(1):105–25.
31. Kessler P, Wulf H. Duraperforation - postpunktioneller Kopfschmerz - Prophylaxe- und Therapiemöglichkeiten. *AINS - Anästhesiol · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerzther*. 2008 May;43(5):346–53.
32. Angle PJ, Kronberg JE, Thompson DE, Ackerley C, Szalai JP, Duffin J, et al. Dural tissue trauma and cerebrospinal fluid leak after epidural needle puncture: effect of needle design, angle, and bevel orientation. *Anesthesiology*. 2003 Dec;99(6):1376–82.
33. Brull R, McCartney CJL, Chan VWS, El-Beheiry H. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesth Analg*. 2007 Apr;104(4):965–74.

34. W. Zink, B.M. Graf. Toxikologie der Lokalanästhetika. 2003 Nov 18;Der Anaesthesist(12).
35. Diplopia: A Complication of Dural Puncture : Anesthesiology [Internet]. [cited 2014 Apr 30]. Available from:
/han/pubmed/journals.lww.com/anesthesiology/Fulltext/2004/01000/Diplopia__A_Complicati
on_of_Dural_Puncture.25.aspx
36. Wen X, Xu S, Liu H, Zhang Q, Liang H, Yang C, et al. Neurotoxicity Induced by Bupivacaine via T-Type Calcium Channels in SH-SY5Y Cells. Ceña V, editor. PLoS ONE. 2013 May 2;8(5):e62942.
37. Yang S, Abrahams MS, Hurn PD, Grafe MR, Kirsch JR. Local Anesthetic Schwann Cell Toxicity Is Time and Concentration Dependent: Reg Anesth Pain Med. 2011 Sep;36(5):444–51.
38. Marshak DS, Neustein SM, Thomson J. The use of thoracic epidural analgesia in a patient with multiple sclerosis and severe kyphoscoliosis. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2006 Oct;20(5):704–6.
39. Kohler G, Schoch B, Harter JL. [Peridural analgesia in a woman with multiple sclerosis in labor]. Ann Fr Anesthésie Réanimation. 1999 Nov;18(9):1023–4.
40. Warren TM, Datta S, Ostheimer GW. Lumbar epidural anesthesia in a patient with multiple sclerosis. Anesth Analg. 1982 Dec;61(12):1022–3.
41. Martucci G, Di Lorenzo A, Polito F, Acampa L. A 12-month follow-up for neurological complication after subarachnoid anesthesia in a parturient affected by multiple sclerosis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Apr;15(4):458–60.
42. Leigh J, Fearnley SJ, Lupprian KG. Intrathecal diamorphine during laparotomy in a patient with advanced multiple sclerosis. Anaesthesia. 1990 Aug;45(8):640–2.
43. Berger JM, Ontell R. Intrathecal morphine in conjunction with a combined spinal and general anesthetic in a patient with multiple sclerosis. Anesthesiology. 1987 Mar;66(3):400–2.
44. Vadalouca A, Moka E, Sykiotis C. Combined spinal-epidural technique for total hysterectomy in a patient with advanced, progressive multiple sclerosis. Reg Anesth Pain Med. 2002 Oct;27(5):540–1.
45. Levesque P, Marsepoil T, Ho P, Venutolo F, Lesouef JM. [Multiple sclerosis disclosed by spinal anesthesia]. Ann Fr Anesthésie Réanimation. 1988;7(1):68–70.
46. Pastò L, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Giannini M, Razzolini L, et al. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the Italian cohort study. BMC Neurol. 2012;12(1):165.
47. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis - Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post - partum relapse. Brain. 2004 Jun 1;127(6):1353–60.
48. Dalmas A-F, Texier C, Ducloy-Bouthors A-S, Krivosic-Horber R. [Obstetrical analgesia and anaesthesia in multiple sclerosis]. Ann Fr Anesthésie Réanimation. 2003 Dec;22(10):861–4.
49. Bader AM, Hunt CO, Datta S, Naulty JS, Ostheimer GW. Anesthesia for the obstetric patient with multiple sclerosis. J Clin Anesth. 1988;1(1):21–4.

50. Bouchard P, Caillet JB, Monnet F, Banssillon V. [Spinal anesthesia and multiple sclerosis]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 1984;3(3):194–8.
51. Hebl JR, Horlocker TT, Schroeder DR. Neuraxial Anesthesia and Analgesia in Patients with Preexisting Central Nervous System Disorders: *Anesth Analg*. 2006 Jul;103(1):223–8.
52. Kytä J, Rosenberg PH. Anaesthesia for patients with multiple sclerosis. *Ann Chir Gynaecol*. 1984;73(5):299–303.
53. Bamford C, Sibley W, Laguna J. Anesthesia in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 1978 Feb;5(1):41–4.
54. D’hooghe MB, Nagels G, Bissay V, De Keyser J. Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2010 Jul;16(7):773–85.
55. Drake E, Drake M, Bird J, Russell R. Obstetric regional blocks for women with multiple sclerosis: a survey of UK experience. *Int J Obstet Anesth*. 2006 Apr;15(2):115–23.