

Diplomarbeit

**Korrelation von Spontan-Pneumothoraxrezidiven
mit der Dosis verabreichter NSAR**

eingereicht von

Martina Maria Besenbäck

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ.-Klinik für Chirurgie

Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Freyja-Maria Smolle-Jüttner

Graz, am 28. April 2015

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 28. April 2015

Martina Besenbäck (e.h.)

DANKSAGUNGEN

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Personen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Diplomarbeit geholfen haben und auch bei denen, die mir während meines Studiums zur Seite gestanden sind.

Zuallererst möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Frau Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Smolle-Jüttner bedanken, die mir auch dieses Thema zur Verfügung gestellt hat. Ihre unkomplizierte Art und ihre breite wissenschaftliche Erfahrung haben die Erstellung dieser Diplomarbeit erleichtert und mich sehr beeindruckt. Außerdem danke ich Herrn Rektor Univ.-Prof. Dr. Josef Smolle für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten. Bei Frau Dipl.-Ing.ⁱⁿ (FH) Brigitte Magerl möchte ich mich für die Unterstützung bei der Datenrecherche bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und Geschwistern. Sie haben mich während meines gesamten Studiums unterstützt und waren immer für mich da. Es ist ein unglaubliches Glück, solch eine Familie zu haben.

Bei meinen Freundinnen und Freunden möchte ich mich für die unzähligen Stunden bedanken, die dieses Studium so einmalig gemacht haben.

INHALTSVERZEICHNIS

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
TABELLENVERZEICHNIS	8
ZUSAMMENFASSUNG	9
ABSTRACT	10
1 EINLEITUNG	11
1.1 Spontanpneumothorax	11
1.1.1 Definition.....	11
1.1.2 Inzidenz	11
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese.....	12
1.1.4 Rezidivrate des Spontanpneumothorax.....	14
1.1.5 Einfluss der NSAR auf die Rezidivrate bei Spontanpneumothorax	15
1.2 Hintergründe der Diplomarbeitshypothese	15
1.3 Entzündung	16
1.3.1 Allgemeines	16
1.3.2 Prostaglandine.....	16
1.3.3 Wirkung der Prostaglandine	18
1.4 Analgetika.....	19
1.4.1 Allgemein.....	19
1.4.2 Nicht-Opioidanalgetika.....	19
1.4.3 Saure antipyretisch-antiphlogistische Analgetika.....	19
1.4.4 Wirkmechanismus der NSAR	20
1.4.5 Nicht-saure antipyretische Analgetika.....	21
1.4.6 Wirkmechanismus der nicht sauren antipyretischen Analgetika	21
1.5 NSAR & Pleurodese	22
1.5.1 Entzündungen im Pleuraspalt.....	22
1.5.2 Einfluss der NSAR auf die Pleurodese	23
1.6 Zielsetzung der Diplomarbeit	25
2 METHODEN	26
2.1 Studiendesign	26
2.2 Daten	26
2.2.1 Einschlusskriterien.....	28

2.2.2	Ausschlusskriterien.....	28
2.3	Auswertung.....	29
2.3.1	T-Test bei unabhängigen Stichproben.....	30
2.3.2	t-Wert.....	30
2.3.3	df.....	30
2.3.4	Sig. (2-seitig)	30
2.3.5	Konfidenzintervall	31
2.3.6	Levene-Test.....	31
2.3.7	F-Wert.....	31
2.3.8	Sig.	31
3	ERGEBNISSE UND INTERPRETATION	32
3.1	Ergebnisse.....	32
3.1.1	Diclofenac.....	32
3.1.2	Metamizol	34
3.1.3	NSAR Gesamtmenge	34
3.1.4	Alter	35
3.1.5	Paracetamol	35
3.2	Zusammenfassung	36
4	DISKUSSION	37
4.1	Antworten auf die Forschungsfragen.....	37
4.2	Vergleichende Erläuterungen	37
4.3	Kritische Reflexion zu Inhalt und Methode.....	38
4.4	Schlussfolgerungen	39
	LITERATURVERZEICHNIS	41
	ANHANG.....	44

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

ASS	Acetylsalicylsäure
BMI.....	body mass index
cAMP.....	cyclisches Adenosinmonophosphat
COPD.....	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COX	Cyclooxygenase
COX-1	Cyclooxygenase 1
COX-2	Cyclooxygenase 2
CRP.....	C-reaktives Protein
ELCs	emphysema-like changes
IC ₅₀ -Wert.....	inhibitory concentration (Konzentration, die 50% der maximalen inhibitorischen Wirkung hervorruft)
IL	Interleukin
IL-1 etc	Interleukin 1
INF γ	Interferon γ
IP ₃ /DAG-Mechanismus.....	Inositoltriphosphat/Diacylglycerin-Mechanismus
LCF	lymphocyte chemotactic factor
LOX.....	Lipoxygenase
MCP-1	Monozyten-chemotaktisches Protein 1
mg	Milligramm
MW.....	Mittelwert
NO.....	Stickstoffmonoxid
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs
NSAP	Nichtsteroidale Antiphlogistika
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PAI	Plasminogenaktivatorinhibitor (plasminogen activation inhibitor)
PG.....	Prostaglandin
PGD ₂	Prostaglandin D ₂
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
pK _a	negativ dekadischer Logarithmus der Säurekonstante

PLA ₂	Phospholipase A ₂
PSP	Primärer Spontanpneumothorax
SSP	Sekundärer Spontanpneumothorax
Std.abw.	Standardabweichung
T _H	T-Helferzelle
T _{H1}	T-Helferzelle vom Typ 1
T _{H2}	T-Helferzelle vom Typ 2
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TXA ₂	Thromboxan A ₂
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Prostaglandinsynthese (22)	17
--	----

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Jahresdurchschnittsbevölkerung Österreich 2013 (6-8).....	12
Tab. 2: Spitalsentlassungsstatistik 2013 (9).....	12
Tab. 3: Ausgewertete Parameter.....	29
Tab. 4: Diclofenac – p-Wert, MW, Std.abw. (MW, Std.abw. auf eine Dezimalstelle gerundet).....	33
Tab. 5: Metamizol – p-Wert, MW, Std.abw. (MW und Std.abw. auf eine Dezimalstelle gerundet)	34
Tab. 6: NSAR gesamt – p-Wert, MW, Std.abw. (MW und Std.abw. auf eine Dezimalstelle gerundet)	35

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Der Spontanpneumothorax ist eine nicht selten auftretende Erkrankung. Im Jahr 2013 wurde in Österreich 710-mal die Diagnose eines spontanen (Spannungs-) Pneumothorax gestellt. Die Ursachen für Rezidive sind vielfältig und noch nicht vollständig geklärt. Nachweise dafür, dass NSAR die Qualität der Verwachsung der Pleurablätter vermindern, indem sie den Entzündungsprozess abschwächen, gibt es bereits in der Literatur. In welchem Ausmaß sich dieser Umstand auf die Rezidivrate auswirkt, ist bisher nur wenig untersucht.

Ziel dieser Studie war es, eine Korrelation von Spontanpneumothoraxrezidiven mit der Dosis verabreichter NSAR aufzuzeigen.

Methoden: In einer retrospektiven Single-Center Studie wurden die Menge (mg), Dauer (Tage), Art und der Zeitpunkt (prä- oder postoperativ) der verabreichten NSAR von 133 Patientinnen und Patienten der Abteilung für Thoraxchirurgie des LKH-Universitätsklinikum Graz ausgewertet. Die Patientinnen und Patienten wurden in zwei Gruppen geteilt. Eine Gruppe wurde von Patientinnen und Patienten gebildet welche ein Rezidiv innerhalb von 14 Tagen (N = 25) erlitten. In der anderen Gruppe befanden sich alle Patientinnen und Patienten, die kein Rezidiv in diesem Zeitraum erlitten (N = 108). Anschließend wurden die gesammelten Daten mit dem T-Test für unabhängige Stichproben auf statistische Signifikanz geprüft ($p \leq 0,05$).

Ergebnisse: Es konnte weder eine Korrelation der Parameter Menge, Dauer oder Art der verabreichten NSAR mit der Kurzrezidivrate festgestellt werden. Noch führte der Zeitpunkt der Verabreichung zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den zwei Gruppen.

Schlussfolgerung: Aufgrund der Ergebnisse können die Vorbehalte gegenüber der perioperativen Verwendung von NSAR entkräftet werden. Nichtsdestotrotz sollten die Hinweise des Einflusses der NSAR auf den Grad der Pleurodese beachtet und weiter untersucht werden.

ABSTRACT

Background: Spontaneous pneumothorax is not uncommon. In 2013, 710 patients were diagnosed with spontaneous (tension) pneumothorax in Austria. There are many causes for recurrence and not all of them are identified yet. It has been proven that NSAIDs lead to reduced efficacy of pleurodesis by attenuation of the inflammatory process. The effect of NSAID administration on the recurrence rate is barely investigated yet.

The aim of this study was to prove a correlation between the recurrence rate of spontaneous pneumothorax and the dose of NSAIDs.

Methods: The quantity (mg), duration (days), substance as well as the time of administration (pre- or postoperative) of NSAIDs were analysed in 133 patients in this retrospective single-center study. The patients were divided into two groups. Patients that sustained a short-term recurrence of pneumothorax within 14 days were enrolled in the first group (N = 25). The second group included all patients that had not sustained a recurrent pneumothorax during this period. (N = 108). Data were compared and analysed by the two-sample t-test ($p \leq 0,05$).

Results: No correlation between quantity, duration, substance, time of administration and short-term recurrence rate (within 14 days) could be detected.

Conclusions: The results of this study could not justify the avoidance of NSAIDs perioperatively. Nevertheless, the influence of NSAIDs on the quality of pleurodesis should be considered and needs further investigation.

1 EINLEITUNG

In dieser Diplomarbeit wird der Frage nachgegangen, ob die Dosis verabreichter NSAR einen Einfluss auf die Spontanpneumothoraxrezidivrate hat oder nicht und ob der Zeitpunkt der Verabreichung eine Rolle spielt.

Zunächst werden die Definition des Spontanpneumothorax aufgeführt sowie dessen Häufigkeit und Ursachen dargestellt. Danach erfolgt ein Überblick über die Rezidivrate bei Spontanpneumothorax und schließlich wird auf die Hintergründe der Diplomarbeitshypothese näher eingegangen.

1.1 Spontanpneumothorax

1.1.1 Definition

Der Spontanpneumothorax ist definiert als Ansammlung von Luft im Pleuraraum, verursacht durch eine Kontinuitätsunterbrechung der Pleura visceralis ohne äußere Einwirkungen. Man unterscheidet den primären vom sekundären Spontanpneumothorax. Der primäre Spontanpneumothorax (PSP) tritt bei Lungengesunden auf, der sekundäre (SSP) wenn eine zugrundeliegende Lungenerkrankung ursächlich ist, wie zum Beispiel COPD, Asthma bronchiale, Cystische Fibrose oder andere. (1,2)

Zur Klinik des Spontanpneumothorax zählen typischerweise Atemnot, akut einsetzende Thoraxschmerzen der betroffenen Seite, Husten und Tachypnoe. (1,3,4) Diese Symptome können auch fehlen, sodass der Verlauf völlig asymptomatisch sein kann. (4) Bei der klinischen Untersuchung findet man typischerweise ein abgeschwächtes oder fehlendes Atemgeräusch sowie einen hypersonoren Klopfeschall auf der betroffenen Seite. (5)

1.1.2 Inzidenz

Die Inzidenz beträgt je nach Quelle zwischen 18-28/100 000 für Männer und 1-6/100 000 für Frauen. (1) Die Spitalsentlassungsstatistik der Statistik Austria erfasste im Jahr 2013 547 Patientinnen und Patienten mit der ICD 10 Diagnose J93.1

(Sonstiger Spontanpneumothorax) und 163 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose J93.0 (Spontaner Spannungspneumothorax). Schließt man die Diagnosen J93.8 (Sonstiger Pneumothorax) und J93.9 (Pneumothorax, nicht näher bezeichnet) mit ein, ergibt sich bei einer Jahresdurchschnittsbevölkerung von 8 477 230 für das Jahr 2013 eine Inzidenz für Männer von 30/100 000 und für Frauen von 11/100 000 Einwohner. (Tab. 1, Tab. 2) (6-9)

Jahresdurchschnittsbevölkerung 2013 gesamt	8.477.230
Jahresdurchschnittsbevölkerung 2013 Männer	4.138.693
Jahresdurchschnittsbevölkerung 2013 Frauen	4.338.537

Tab. 1: Jahresdurchschnittsbevölkerung Österreich 2013 (6-8)

Spitalsentlassungsstatistik 2013	
(Anzahl der Patientinnen und Patienten mit den jeweils erfassten Diagnosen)	
männlich	
J93.0 Spontaner Spannungspneumothorax	125
J93.1 Sonstiger Spontanpneumothorax	404
J93.8 Sonstiger Pneumothorax	182
J93.3 Pneumothorax, nicht näher bezeichnet	520
weiblich	
J93.0 Spontaner Spannungspneumothorax	38
J93.1 Sonstiger Spontanpneumothorax	143
J93.8 Sonstiger Pneumothorax	76
J93.3 Pneumothorax, nicht näher bezeichnet	188
gesamt	
J93.0 Spontaner Spannungspneumothorax	163
J93.1 Sonstiger Spontanpneumothorax	547
J93.8 Sonstiger Pneumothorax	258
J93.3 Pneumothorax, nicht näher bezeichnet	708

Tab. 2: Spitalsentlassungsstatistik 2013 (9)

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Sowohl Ätiologie als auch Pathogenese des primären Spontanpneumothorax konnten noch nicht endgültig geklärt werden. Es existieren verschiedene Erklärungsmodelle. Die wichtigste Rolle für die Entstehung scheinen sogenannte „emphysemalike changes“ (ELCs) zu spielen, die man bei Patientinnen und Patienten mit PSP häufiger als bei Patientinnen und Patienten ohne PSP nachweisen kann. ELC ist ein Synonym für Bullae und sogenannte Blebs, also kleinere Bläschen. (10) Diese Blebs kennzeichnen sich dadurch aus, dass sie im Niveau der viszeralen Pleura liegen, im Gegensatz zu den Bullae, welche meist über das Niveau hinausragen

und mit freiem Auge sichtbar sind. (11) Über die Genese dieser Blasen gibt es verschiedene Theorien. Einerseits wird vermutet, dass es durch unspezifische entzündliche Prozesse zu Umbauten des Lungengewebes kommt. Andererseits sollen die geringere Ventilation und Perfusion sowie der stärkere negative intrapleurale Druck in den Lungenspitzen zur Entstehung der Blasen und deren Perforation beitragen. (12)

Aus welchem Grund auch immer kommt es wohl zum Einreißen einzelner Alveolarsepten, was in den betroffenen Gebieten zur Aufhebung der normalen Lungenstruktur führt. Typischerweise finden sich die beschriebenen Veränderungen in der Spitze des Oberlappens oder im Segment 6 des Unterlappens. Durch erhöhte Wandspannung bei zunehmendem Durchmesser kommt es schließlich zur Ruptur der Blasen. (11)

Der Begriff der pleuralen Porosität wird ebenfalls als Ursache für das Auftreten eines Spontanpneumothorax diskutiert. Dieser Begriff beschreibt die Tatsache, dass es teilweise auch ohne makroskopisch erkennbare Läsionen zum Austritt von Luft in den Pleuraspalt kommt. Dieser Vorgang konnte bei Patientinnen und Patienten mit PSP in verstärktem Ausmaß beobachtet werden. (13)

Eine andere Erklärung für das Entstehen eines PSP ist, dass dieser durch elastische Faserdefizite des Stützgewebes oder durch ein Missverhältnis zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit des Lungenparenchyms und des Blutgefäßsystems verursacht sein könnte. (2)

Des Weiteren konnten Zusammenhänge zwischen dem Auftreten eines PSP und Rauchen, der körperlichen Konstitution, der genetischen Prädisposition, der häufigen Änderung des atmosphärischen Druckes und der Empfindlichkeit gegenüber lauter Musik gefunden werden. (10)

Zusammenfassend kann man den typischen PSP-Patienten als 20 bis 30jährigen großen, schlanken Mann beschreiben, der Raucher ist oder zumindest an ganz leichtem Asthma bronchiale leidet. (14)

1.1.4 Rezidivrate des Spontanpneumothorax

Es existieren zahlreiche Arbeiten, welche sich mit der Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens eines PSP beschäftigt haben.

Die Rezidivrate von PSP wird in der Literatur unterschiedlich hoch mit 20 – 60% angegeben. In einer 2014 veröffentlichten Arbeit wurden verschiedene Einflussgrößen auf die Rezidivrate untersucht. Insgesamt betrug die Rate für ein Rezidiv in dieser Arbeit 21 %. Keinen Einfluss auf die Rezidivrate hatten das Geschlecht und der BMI. Das heißt, gleich viele Frauen wie Männer erlitten ein Rezidiv und untergewichtige Patientinnen und Patienten erlitten nicht mehr Rezidive als normalgewichtige. Erstaunlicherweise erhöhte auch das Rauchen nicht die Anzahl der Rezidive, und auch das Vorhandensein von Bullae im CT war kein Prädiktor für das Auftreten eines Rezidivs. Sehr wohl einen Einfluss auf die Rezidivrate hatte die Größe des Pneumothorax. Je größer, desto häufiger gab es ein erneutes Ereignis eines PSP. Es konnte gezeigt werden, dass die Patientinnen und Patienten, die mit einer VATS behandelt wurden, eine signifikant geringere Häufigkeit für Rezidive auf der ipsilateralen Seite aufwiesen. Allerdings erlitten 18 % der mit VATS behandelten Patientinnen und Patienten ein Rezidiv auf der kontralateralen Seite. (15)

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine Diplomarbeit, welche an der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wurde, und sich mit dem Einfluss anamnestischer und therapeutischer Faktoren für die Prognose des PSP befasste. Auch hier konnte gezeigt werden, dass weder Geschlecht noch Gewicht bzw. BMI mit einer erhöhten Rezidivrate einhergingen. Und auch in dieser Arbeit musste festgestellt werden, dass Patientinnen und Patienten, die nach dem ersten Ereignis eines PSP mit dem Rauchen aufhörten nicht weniger oft ein Rezidiv erlitten. Im Gegenteil, nur bei etwa einem Viertel der Patientinnen und Patienten die weiterrauchten kam es im weiteren Verlauf zu einem Rezidiv, wohingegen über 70 % der Patientinnen und Patienten welche mit dem Rauchen aufhörten ein zweites Ereignis erlitten. (16)

Auch gibt es verschiedene Arbeiten zu den Rezidivraten bei unterschiedlichen Behandlungsstrategien. Verglichen wurden konservative Therapien mit chirurgischen Interventionen, oder verschiedene chirurgische Verfahren miteinander. (15,17,18) Häufig wurde kein signifikantes Ergebnis erzielt. Eine Metaanalyse konnte ebenfalls

keinen Unterschied in der Rezidivrate zwischen Einmalaspiration und Thoraxdrainage finden. (19)

Das Alter scheint einen Einfluss auf die Rezidivrate zu haben. Je jünger die Patientinnen und Patienten sind, desto häufiger erleiden sie ein Rezidiv. (15,18) Allerdings könnte das daran liegen, dass der Beobachtungszeitraum bei jüngeren Patientinnen und Patienten länger ist als bei älteren.

1.1.5 Einfluss der NSAR auf die Rezidivrate bei Spontanpneumothorax

Lediglich eine einzige Studie wurde gefunden in der untersucht wurde, ob NSAR einen Einfluss auf die Rezidivrate von PSP haben oder nicht. Die Ergebnisse dieser retrospektiv durchgeführten Untersuchung zeigen keinen signifikanten Unterschied der Rezidivrate zwischen den Patientinnen und Patienten, die NSAR erhielten und denen die gänzlich ohne NSAR behandelt wurden. (20)

1.2 Hintergründe der Diplomarbeitshypothese

Jeder operative Eingriff zieht einen mehr oder weniger stark ausgeprägten Gewebeschaden nach sich, welcher mit einer Entzündungsreaktion beantwortet wird. (21) Insbesondere durch die Abrasion der Pleura während eines operativen Eingriffs wird eine sterile Pleuritis, also ein Entzündungsvorgang induziert, welcher zu fibrotischen Adhäsionen zwischen der parietalen und visceralen Pleura führt. Durch diese teilweise Verlötung des Pleuraspalts soll die Rezidivhäufigkeit gesenkt werden. (20)

In den nachfolgenden Abschnitten werden zuerst die Pathophysiologie der Entzündung und die Systematik der Schmerzmittel mit besonderer Gewichtung auf die NSAR zusammengefasst, bevor auf die Entzündung im Pleuraspalt und den Einfluss der NSAR darauf eingegangen wird.

1.3 Entzündung

1.3.1 Allgemeines

Unter dem Begriff Entzündung versteht man die Abwehrreaktion des Organismus gegen schädliche Reize. Ausgelöst wird eine Entzündungsreaktion durch verschiedene Noxen wie Mikroorganismen, Fremdkörper aber auch Gewebezerstörung. Darunter fällt auch jeder Schnitt und Stich ins Gewebe. Auch Reibung oder chemische Noxen induzieren eine Entzündung. Der Entzündungsvorgang ist ein sehr komplexer Ablauf in welchen sowohl zelluläre als auch humorale Vorgänge involviert sind. Von zellulärer Seite sind die verschiedenen Zellen des Immunsystems wie unter anderen Mastzellen, Lymphozyten, Granulozyten und Makrophagen am Entzündungsprozess beteiligt. Auf humoraler Ebene sind Unmengen von Mediatoren und Chemokinen, wie Histamin, die verschiedenen Interleukine (IL), der Neutrophilenchemotaktische Faktor, Eotaxin, der Platelet-activating factor, TNF α sowie die Prostaglandine, Leukotriene und viele weitere in den Entzündungsablauf involviert. (21)

1.3.2 Prostaglandine

Auf die Prostaglandine wird im nachfolgenden näher eingegangen, da der Wirkmechanismus der NSAR hier angreift. Das wichtigste Substrat für die Prostaglandinsynthese ist die Arachidonsäure. Sie ist in Membranphospholipide eingebaut und wird in diesem Zustand nicht zu Prostaglandinen und anderen Mediatoren weiterverarbeitet. Erst das Enzym Phospholipase A₂ (PLA₂) löst die Arachidonsäure aus ihrer Position, sodass diese nun als freie Arachidonsäure im Zytoplasma vorliegt. Die PLA₂ wiederum wird durch verschiedene Stoffe wie Bradykinin, Wachstumsfaktoren und Zytokine aktiviert. Die nun frei vorliegende Arachidonsäure wird entweder durch das Enzym Cyclooxygenase (COX) oder das Enzym Lipoxygenase (LOX) weiterverarbeitet. Wird der Cyclooxygenaseweg besprochen, entstehen letztendlich Prostaglandine und Thromboxane. Wird die Arachidonsäure durch die Lipoxygenase weiterverarbeitet, entstehen Leukotriene. (Abb. 1) (22)

Die COX wandelt die Arachidonsäure zunächst in PGG₂ und anschließend in PGH₂ um. PGH₂ ist nun das Ausgangsprodukt für alle weiteren Prostaglandine und für Thromboxan. Die wichtigsten Prostaglandine sind PGD₂, PGE₂, PGF_{2 α} und PGI₂,

welches aufgrund seiner Struktur auch als Prostazyklin bezeichnet wird. Die jeweilige Prostaglandinsynthese übernimmt die Überführung in die verschiedenen Prostaglandine und die TXA-Synthase die Umwandlung von PGH_2 in Thromboxan A_2 (TXA_2). Aus TXA_2 werden alle anderen Thromboxane gebildet. (Abb. 1) (22)

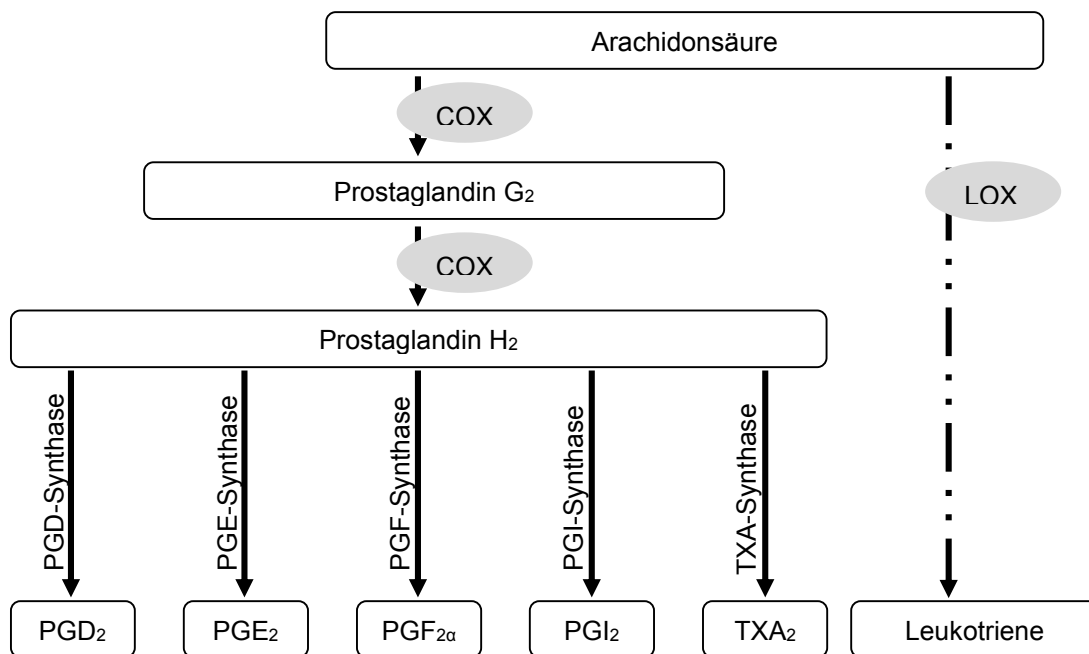


Abb. 1: Prostaglandinsynthese (22)

Von der Cyclooxygenase existieren mehrere Isoformen, welche alle dieselbe Reaktion katalysieren, aber unterschiedlich stark in den verschiedenen Geweben exprimiert sind. Die COX-1 kommt in beinahe allen Zellen vor und wird hier konstitutiv gebildet. Die von ihr gebildeten Prostaglandine und Thromboxane sind zur Aufrechterhaltung der Zellfunktion notwendig. (22) Die COX-2 wird ebenfalls in einigen Geweben konstitutiv gebildet und ist dort ebenso wie die COX-1 für die physiologischen Zellvorgänge verantwortlich. (23) Die COX-2 spielt aber bei Entzündungen eine wichtige Rolle und wird dabei in hohem Ausmaß induziert. Endotoxine, Zytokine und Wachstumsfaktoren aktivieren dieses Isoenzym, sodass bestimmte Prostaglandine vermehrt gebildet werden. Auch die Zellen des Immunsystems wie Leukozyten und Makrophagen sind mit der COX-2 ausgestattet. Weitere Isoformen sollen existieren, etwa die COX-3. Sie wird als eine Variante der COX-1 beschrieben und wird im Zentralnervensystem konstitutiv gebildet. Dort ist sie möglicherweise an der Bildung der Prostaglandine beteiligt, welche Fieber verursachen. (22)

1.3.3 Wirkung der Prostaglandine

Die Wirkung der Prostaglandine und Thromboxane wird über verschiedene membranständige Rezeptoren vermittelt. Sie sind vom Typ her G-Protein gekoppelte Rezeptoren, welche intrazellulär entweder zu einer Veränderung des cAMP-Spiegels führen oder über den IP₃/DAG-Mechanismus wirken und die intrazelluläre Calcium-Konzentration erhöhen. Dabei ist es so, dass ein bestimmtes Prostaglandin nicht ausschließlich auf einen einzigen Rezeptor wirkt, sondern alle Prostaglandine auf mehrere Rezeptoren in unterschiedlich starker Art und Weise. (22) Prostaglandine sind somit in der Lage die intrazelluläre cAMP Konzentration zu erhöhen. (24) Die cAMP Konzentration beeinflusst wiederum die Freisetzung von Interleukinen in unterschiedlicher Art und Weise. Grob zusammengefasst kann man sagen, dass proinflammatorische Zytokine (TNF α , INF γ , IL-12) durch NSAR inhibiert werden und die Produktion antiinflammatorisch wirkender Zytokine (IL-10) stimuliert wird. (25)

Diese Zytokine werden unter anderem von im Blut zirkulierenden T-Helferzellen (T_H) sezerniert, welche ihrerseits wiederum von Chemokinen aktiviert werden. T_{H1} Zellen produzieren vorwiegend Zytokine, die die zelluläre Immunantwort stärken wie IL-2 und Interferon γ (INF γ). T_{H2} Zellen produzieren unter anderem IL-4, IL-5, und IL-10, welche eher mit einer immunsuppressiven Wirkung in Zusammenhang gebracht werden. IL-6 kann sowohl pro- als auch antiinflammatorisch wirken. (24)

PGE₂ ist das wichtigste Prostaglandin bei Entzündungsvorgängen. Seine Wirkung wird hier durch die induzierbare COX-2 vermittelt. Es wird die Empfindlichkeit des Schmerzrezeptors erhöht und die Ausschüttung von Bradykinin und Histamin verstärkt. Zusätzlich kommt es durch eine Vasodilatation zu einer Rötung und Schwellung des betroffenen Gewebes. Außerdem werden bei Entzündungsreaktionen vermehrt Lipopolysaccharide und IL-1 ausgeschüttet, welche die PGE₂-Produktion im Hypothalamus steigern woraus Fieber resultiert. Neben PGE₂ spielt auch das Prostazyklin (PGI₂) eine wichtige Rolle bei Entzündungsvorgängen. Es hemmt die Thrombozytenaggregation und bewirkt eine Vasodilatation.

Die Wirkung von PGE₂ resultiert unter anderem in einer allgemeinen Vaso- und Bronchodilatation, einer Entspannung der Uterusmuskulatur, einer Steigerung der

Muzinsekretion im Gastrointestinaltrakt und dem Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli beim ungeborenen Kind. (22) PGD_2 fördert den Schlaf und bewirkt eine Bronchokonstriktion. Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ bewirkt eine Kontraktion der glatten Muskulatur, der Uterusmuskulatur sowie der Bronchien und Gefäße. Thromboxan A_2 wird vor allem von Thrombozyten hergestellt und fördert deren Aggregation. Daneben hat es ebenfalls vaso- und bronchokonstringierende Eigenschaften. (22)

1.4 Analgetika

1.4.1 Allgemein

Analgetika werden klassischerweise in Opioidanalgetika und Nicht-Opioidanalgetika eingeteilt. (26) Zu den Opioidanalgetika zählen alle natürlich oder synthetisch hergestellten Stoffe, die eine morphinartige Wirkung aufweisen. (27) Auf sie wird im Folgenden nicht näher eingegangen.

1.4.2 Nicht-Opioidanalgetika

Die Einteilung der Nicht-Opioidanalgetika variiert je nach Autor in geringem Ausmaß. (23,26,27) Zusammengefasst werden aber stets die nachfolgenden Gruppen beschrieben.

Die Nicht-Opioidanalgetika werden demnach unterteilt in saure antipyretisch-antiphlogistische Analgetika, in nicht-saure antipyretische Analgetika und in Analgetika ohne antipyretisch-antiphlogistische Wirkung. (26) Letztere Gruppe wird von einer heterogenen Gruppe von Substanzen gebildet, wie beispielsweise Flupirtin, Ketamin, Capsaicin, Zicotinid und Nefopam. (26,27) Auch diese Substanzgruppe wird hier nicht näher beschrieben.

1.4.3 Saure antipyretisch-antiphlogistische Analgetika

Zur Gruppe der sauren antipyretisch-antiphlogistisch wirkenden Analgetika zählen die Salicylsäurederivate (ASS), Aryl- und Indolessigsäurederivate (Diclofenac, Indometacin, u.a.), Derivate der Arylpropionsäure (Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, u.a.) sowie Oxicame (Piroxicam, Lornoxicam, u.a.) und Anthranilsäurederivate (Mefenaminsäure). (26,28) Es sind dies die Substanzen, die klassischerweise als NSAR

(nicht-steroidale Antirheumatika) bezeichnet werden. (23) Synonym für NSAR werden auch die Begriffe NSAP (Nichtsteroidale Antiphlogistika) und NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) verwendet. (22)

Die sauren antipyretisch-antiphlogistisch wirkenden Analgetika besitzen neben den drei Wirkkomponenten Fiebersenkung, Entzündungshemmung und Schmerzlinde- rung die Eigenschaften, dass sie als saure Substanzen im Organismus vorliegen (pK_a 3,5 – 5) und eine hohe Bindung an Plasmaeiweiß aufweisen. Aufgrund der erhöhten Kapillarpermeabilität und des niedrigeren pH-Werts im entzündeten Ge- webe reichern sich diese Substanzen dort vermehrt an. (26)

Die COX-2 selektiven Antiphlogistika, wie Celecoxib und Rofecoxib werden von ei- nigen Autoren zu dieser Gruppe gezählt, andere wiederum erstellen mit den Coxib- en eine eigene Wirkstoffgruppe. (26,27) Die Coxibe liegen allerdings nicht als saure Metaboliten im Organismus vor. (23)

1.4.4 Wirkmechanismus der NSAR

Die Wirkung der NSAR basiert auf einer Hemmung der Cyclooxygenasen im Ge- webe. Die antiphlogistische, analgetische und antipyretische Wirkung der NSAR wird vorwiegend durch die Hemmung der induzierbaren COX-2 erreicht. (23) Das Resultat ist die verminderte Konzentration von Prostaglandinen im Gewebe mit dem begleitenden oben beschriebenen Einfluss auf die Interleukinsynthese.

Der zu Grunde liegende Mechanismus der COX-Hemmung ist von Substanz zu Substanz verschieden. Die Acetylsalicylsäure hemmt die COX als bisher einzige auf dem Markt existierende Substanz irreversibel (27), während beispielsweise die Sa- licylsäure und Ibuprofen die COX kompetitiv-reversibel hemmen. (26) Die verschie- denen Substanzen beeinflussen mit Ausnahme der COX-2 selektiven Hemmer beide Isoformen des Enzyms in unterschiedlich starker Ausprägung. (23) Ange- merkt soll hier aber werden, dass auch die selektiven COX-2 Hemmer in hoher Do- sis hemmend auf die COX-1 wirken. (22) Die Selektivität der COX-Hemmung kann mit dem IC_{50} -Wert angegeben werden. Dieser Wert beschreibt die Potenz eines Antagonisten. Der Quotient der IC_{50} -Werte für die Hemmung von COX-1 und COX-

$2 [IC_{50(COX-1)}/IC_{50(COX-2)}]$ kann als Maß für die Selektivität der COX-Hemmung herangezogen werden. Für die klassischen NSAR liegt dieser Quotient zwischen 0,01 und 20. Für die selektiven COX-2 Hemmer beträgt er über 30. (27) Die Angaben über die Höhe dieses Quotienten für die einzelnen Substanzgruppen variieren in der Literatur sehr stark. (29)

Lornoxicam beispielsweise inhibiert die COX-1 und COX-2 in ähnlich starkem Ausmaß. Für dieses NSAR gibt es eine Arbeit, in welcher gezeigt werden konnte, dass es durch Lornoxicam zu einer deutlichen Verminderung von IL-6 kommt. TNF α , IL-1 β und IL-8 waren hingegen nur gering betroffen. (30) Aspirin und Ketoprofen zählen ebenfalls zu den nicht-selektiven NSAR und hemmen beide Formen der Cyclooxygenase. (31) In einer Studie an Hasen hatte Ketoprofen keine signifikanten Auswirkungen auf den Grad der Pleurodese. (32)

Diclofenac weist mit einem IC₅₀-Wert von 20 eine höhere Affinität zur COX-2 als zur COX-1 auf und wird von manchen Autoren bereits zu den COX-2 selektiven NSAR gezählt. (27,33) Bei der Verabreichung von Diclofenac konnte eine Erniedrigung der IL-6 Konzentration und einer Erhöhung der IL-10 Konzentration, sowie eine verminderte Leukozytenzahl und eine geringere Konzentration von C-reaktivem Protein (CRP) beobachtet werden. (24)

1.4.5 Nicht-saure antipyretische Analgetika

Die nicht-sauren antipyretischen Analgetika besitzen keinen Säurecharakter und werden nur in einem geringen Ausmaß an Plasmaprotein gebunden. Daher reichern sie sich auch nicht im entzündeten Gewebe an und haben keine nennenswerte antiphlogistische Wirkung. Zu dieser Gruppe zählen Paracetamol, ein Anilinderivat, und die Pyrazolderivate Metamizol, Phenazon und Propyphenazon. (26)

1.4.6 Wirkmechanismus der nicht sauren antipyretischen Analgetika

Der Wirkmechanismus dieser Substanzen ist im Detail noch nicht vollständig geklärt. Es existieren verschiedene Erklärungsmodelle, welche zum Teil bereits wider-

legt wurden. Diese Substanzen durchbrechen rasch die Blut-Hirn-Schranke und sollen somit vorwiegend auf Rückenmarksebene und in übergeordneten zentralnervösen Zentren die Prostaglandinsynthese hemmen. (23)

Paracetamol

Im Tierexperiment konnte beobachtet werden, dass Paracetamol die schmerzauslösende Wirkung von intrathekal applizierten Glutamatrezeptor-Agonisten und Substanz P vermindert. Eine selektive Prostaglandinsynthese-Hemmung im Gehirn konnte allerdings erst mit Konzentrationen erreicht werden, welche in therapeutischer Dosierung so gut wie nicht auftreten. Paracetamol soll auch Sauerstoff- und Hydroxyperoxyradikale abfangen, welche für die Aktivierung der COX erforderlich sind. Damit würde es über eine reversible nicht-kompetitive Hemmung die Aktivität der COX beeinflussen. Wieder eine andere Überlegung ist, dass diese Substanz mit Arachidonsäure zu einem Metaboliten umgesetzt wird, der die Cyclooxygenase hemmt und im ZNS an Cannabinoid- und Vanilloidrezeptoren bindet. (26)

Metamizol

Diese Substanz soll im periaquäduktalen Grau für eine Schmerzhemmung sorgen. Dies konnte im Tierexperiment nachgewiesen werden. Es ist die Substanz, die in dieser Gruppe am stärksten analgetisch wirkt und eine stärkere antipyretische Wirkung als beispielsweise Paracetamol und Acetylsalicylsäure aufweist. Eine antiphlogistische Wirkung konnte in therapeutischer Dosierung nicht gezeigt werden. (26)

1.5 NSAR & Pleurodese

1.5.1 Entzündungen im Pleuraspalt

Auch die Mesothelzellen, welche die Pleurahöhle auskleiden, sind metabolisch aktiv und besitzen die Fähigkeit verschiedene Zytokine, Proteine und andere Botenstoffe wie NO zu produzieren. Auch gibt es Hinweise darauf, dass sie selbst Kollagen produzieren und antioxidative Enzyme herstellen. Nicht nur auf den Entzündungsprozess, sondern auch auf den Gerinnungsprozess nehmen sie Einfluss indem sie den PAI (plasminogen activation inhibitor) produzieren. Die Aktivität der Mesothelzellen und welche Stoffe sie vorwiegend ausschütten wird wiederum von verschiedenen

Chemotaxinen ($\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-1 β) und anderen, wie bakteriellen Lipopolysacchariden beeinflusst. (34)

Kommt es nun zu einer Schädigung des Gewebes, schütten Mesothelzellen der Pleura Chemotaxine wie IL-8 aus, welche neutrophile Granulozyten anlocken. Häufig wird beim Pneumothorax auch eine erhöhte Zahl an Eosinophilen festgestellt, welche ebenfalls durch Interleukine (IL-3 und IL-5) aus dem Blut ins Gewebe wandern. Auch Lymphozyten werden durch Lockstoffe wie IL-8 und andere chemotaktische Faktoren (LCF, MCP-1) dazu gebracht in das betroffene Gewebe zu emigrieren. Diese wiederum können weitere Chemotaxine ausschütten welche in der Folge wieder andere Zellen des Immunsystems anlocken. Auch Monozyten bzw. Makrophagen beteiligen sich am Entzündungs- und Heilungsprozess. Je nach auslösendem Agens hat eine bestimmte Zellpopulation die Oberhand. Bei bakteriellen Infekten sind es die neutrophilen Granulozyten, bei Tuberkulose und Tumoren Lymphozyten. (34)

Schließlich kommt es auch zu einer Proliferation von Fibroblasten und fibrösen Verwachsungen, welche ebenfalls durch die beschriebenen Vorgänge zustande kommen. Es kommt zu Fibrinablagerungen an den Pleurablättern. Diese dienen als Gitter, welches die Adhäsion der Pleura fördert indem es den Fibroblasten ermöglicht entlang dem Gitter zu wachsen und sich zu proliferieren. Außerdem induzieren Fibrin, Fibrinogen und dessen Abbauprodukte die Fibroblastenaktivität und die Kollagenproduktion. Zusammen dienen diese Vorgänge der Verwachsung des Gewebes und der Abheilung. (34)

1.5.2 Einfluss der NSAR auf die Pleurodese

Dass die systemische Gabe von NSAR einen Einfluss auf die lokalen Entzündungsvorgänge im Pleuraspalt hat, konnte bereits gezeigt werden. Diclofenac führte in einer Untersuchung am Schwein zu einer Erhöhung der Fibrinolyse und zu einer Abschwächung von proinflammatorischen und fibrotischen Prozessen welche für die Adhäsion der Pleurablätter wichtig sind. (35) In dieser Arbeit wurde die Konzentration von Zytokinen gemessen und Fibrinolyseparameter erhoben, jeweils sowohl in der Pleuraflüssigkeit als auch im Blut. Auch histologisch konnte die reduzierte

Entzündungsreaktion durch signifikante Reduktion der Anzahl an neutrophilen Granulozyten im betroffenen Gewebe nachgewiesen werden.

Dieses Ergebnis konnte in einer weiteren Untersuchung an Schweinen bestätigt werden. (36) Bei einem anderen Studienprotokoll wurde eine signifikant effektivere makroskopisch beurteilte Pleurodese in der Gruppe die kein Diclofenac erhielt erreicht. Auch histologisch konnte eine höhere Anzahl an Kollagenfasern in der Kontrollgruppe (kein Diclofenac) gefunden werden, wenn auch nicht signifikant ($p = 0,06$). Die Proliferation von Kapillaren und Fibroblasten war in der Behandlungsgruppe (mit Diclofenac) sehr reduziert.

In einer anderen Studie wurde die Wirkung von Diclofenac und Paracetamol auf den Grad der Pleurodese bei Hasen nach Tetracyclin-induzierter Pleurodese untersucht. Die Hasen, die Diclofenac erhielten, hatten makroskopisch und mikroskopisch eine geringer ausgeprägte Pleurodese als die Gruppe, die Paracetamol erhielt. (37)

1.6 Zielsetzung der Diplomarbeit

Auf diesem Hintergrund wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine höhere Dosis von NSAR, und damit einhergehend eine stärkere Hemmung der Entzündungsvorgänge, zu einer schlechteren Verwachsung des Gewebes führt. Folglich müsste es zu einer höheren Rezidivrate bei denjenigen Patientinnen und Patienten kommen, welche mehr NSAR erhalten haben.

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob die Anzahl der Rezidive bei Patientinnen und Patienten mit Spontanpneumothorax mit der Dosis der NSAR, die sie während des stationären Aufenthalts beim Vor-Ereignis erhielten, korreliert. Gemäß dem Motto: Je mehr NSAR, desto mehr Rezidive. Außerdem wurde untersucht, ob es eine Rolle spielt, zu welchem Zeitpunkt, also prä- oder postoperativ, die NSAR verabreicht wurden.

2 METHODEN

2.1 Studiendesign

Diese Diplomarbeit wurde in Form einer retrospektiven Studie durchgeführt und ist eine Single-Center Studie. Ein positives Votum der Ethikkommission wurde eingeholt. Ziel war es, eine Korrelation von Spontanpneumothoraxrezidiven mit der Dosis verabreichter NSAR aufzuzeigen. Dazu wurden die Patientinnen und Patienten in zwei Gruppen geteilt, eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne Rezidiv innerhalb von 14 Tagen. Für die statistische Auswertung wurde der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Als Nullhypothese wurde angenommen, dass es bei den einzelnen Parametern keinen Unterschied zwischen den zwei Gruppen gibt. Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ gesetzt.

2.2 Daten

Ausgewertet wurden Daten von Patientinnen und Patienten der Thoraxchirurgie des LKH-Universitätsklinikum Graz. Diese wurden mit Hilfe des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation aus dem elektronischen Kommunikations- und Informationsnetzwerk des LKH-Universitätsklinikum Graz, kurz MEDOCS erhoben. Folgende Daten wurden erhoben: Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Gewicht, Größe, Aufnahmedatum, Diagnose, Therapie, Operationsdatum, Rezidiv, Rezidiv-Datum, sowie die Rezidiv-Zeit (Zeit vom Ereignis bis zum Rezidiv). Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erlangen wurden die Daten Diagnose, Therapie, Rezidiv und Rezidiv-Zeit in Gruppen zusammengefasst:

Diagnose:

- 1 = Erster Pneumothorax
- 2 = Rezidiv (1. Episode der aktuell betroffenen Seite)
- 3 = Rezidiv (zweite oder häufigere Episode der aktuell betroffenen Seite)

Therapie:

- 0 = konservative Behandlung
- 1 = Therapie mittels Thoraxsaugdrainage bzw. „Tru close“ Drainage

- 2 = Versorgung mit VATS bzw. Thorakoskopie
- 3 = (Mini-) Thorakotomie
- 4 = Hämatomausräumung/ Hämatothorax/ Hämatopneumothorax

Rezidiv:

- 0 = kein Rezidiv
- 1 = Rezidiv ipsilateral
- 2 = Rezidiv kontralateral

Rezidiv-Zeit:

- 0 = kein Rezidiv
- 1 = Rezidiv innerhalb 548 Tagen
- 2 = Rezidiv nach 548 Tagen

Für die statistische Auswertung wurde lediglich folgender Parameter verwendet:

Kurzrezidiv:

- 0 = kein Kurzrezidiv
- 1 = Kurzrezidiv (Rezidiv innerhalb von 14 Tagen)

Des Weiteren wurde die Menge (mg) und Dauer (Tage) aller verabreichten nichtsteroidalen Antirheumatika welche in den Fieberkurven, sowie in den Anästhesie-Berichten und den Dokumenten der Aufwachstation vermerkt waren, erhoben. Diese waren: Dexibuprofen, Diclofenac, Lornoxicam, Mefenaminsäure und Nimesulid. Auch Paracetamol und Metamizol wurden erfasst. Aus diesen Daten ließ sich die Menge (mg) und Dauer (Tage) der Wirkstoffe bezogen auf Kilogramm Körpergewicht (mg/kg) und Tag (mg/kg/Tag), sowohl präoperativ, postoperativ als auch für den gesamten Aufenthalt berechnen. Medikamente welche am OP-Tag verabreicht wurden, dazu zählten vermerkte Medikamente von Anästhesie-Berichten und Protokollen der Aufwachstation, wurden zu den postoperativ verabreichten Medikamenten gezählt.

2.2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die in den Jahren 2005 bis 2011 mit der ICD 10 Erstdiagnose J93.0 Spontaner Spannungspneumothorax oder J93.1 Sonstiger Spontanpneumothorax, und zu diesem Zeitpunkt nicht älter als 25 Jahre alt waren, im LKH-Universitätsklinikum Graz behandelt wurden. Auch Patientinnen und Patienten mit den ICD 10 Diagnosen J93.8 Sonstiger Pneumothorax und J93.9 Pneumothorax, nicht näher bezeichnet, wurden erfasst, sofern es sich dabei um ein Rezidiv handelte. Altersbeschränkung gab es bei Rezidiven keine. Bei einer Patientin und einem Patienten konnte kein Gewicht ermittelt werden, sodass ein durchschnittliches Körpergewicht von 70 kg angenommen wurde. Mit diesen Einschlusskriterien wurden 203 Patientinnen und Patienten erfasst. Davon mussten aber 70 Patientinnen und Patienten aus verschiedenen Gründen wieder ausgeschlossen werden.

2.2.2 Ausschlusskriterien

33 Patientinnen und Patienten wurden ausgeschlossen, da sie von oder in andere Krankenhäuser mit bereits erfolgter Intervention bzw. noch fortdauernder Therapie (liegender Thoraxsaugdrainage) überstellt wurden. 16 Patientinnen und Patienten wurden nicht auf der thoraxchirurgischen Abteilung stationär behandelt, sondern auf anderen Stationen bzw. in anderen Krankenhäusern. Diese waren: Kinderklinik, Kinderchirurgie und Pulmologie des LKH-Universitätsklinikum Graz sowie das Landeskrankenhaus Waidhofen/Ybbs und die Privatklinik Graz Ragnitz. Bei sieben Patientinnen und Patienten war der Pneumothorax iatrogenen Ursache. Bei vier Betroffenen waren die Fieberkurven weder im MEDOCS noch in den Archiven auffindbar. Drei Patientinnen und Patienten hatten einen traumatisch bedingten Pneumothorax, weitere drei Patientinnen und Patienten litten an anderen Vorerkrankungen wie: Marfan-Syndrom, chronischem Empyem bei Miliartuberkulose und postmetastatischem Pneumomediastinum. Ebenfalls bei drei Patientinnen und Patienten wurden in den Fieberkurven die verordneten Medikamente nie abgezeichnet, weshalb diese Daten auch nicht ausgewertet werden konnten. Ein Patient mit apicalen Emphysebullae unterzog sich einer elektiven Keilresektion/mechanischen Pleurodese aus prophylaktischen Gründen ohne vorangegangenen Spontanpneumothorax.

2.3 Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms SPSS. Es wurde der T-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Folgende zwei Gruppen wurden dabei verglichen: Patientinnen und Patienten ohne Kurzrezidiv und Patientinnen und Patienten mit Kurzrezidiv. Der Terminus Kurzrezidiv wurde folgendermaßen definiert: Rezidiv innerhalb von 14 Tagen. Die Nullhypothese lautete: Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen. In den beiden Gruppen (0 = kein Kurzrezidiv, 1 = Kurzrezidiv) wurden folgende Parameter geprüft:

Alter		Gewicht		Größe
Meta- mizol	präop mg	postop mg	gesamt mg	
	präop Tage	postop Tage	gesamt Tage	
	präop mg/kg	postop mg/kg	gesamt mg/kg	
	präop mg/kg/Tag	postop mg/kg/Tag	gesamt mg/kg/Tag	
Paraceta- mol	präop mg	postop mg	gesamt mg	
	präop Tage	postop Tage	gesamt Tage	
	präop mg/kg	postop mg/kg	gesamt mg/kg	
	präop mg/kg/Tag	postop mg/kg/Tag	gesamt mg/kg/Tag	
Dicl- ofenac	präop mg	postop mg	gesamt mg	
	präop Tage	postop Tage	gesamt Tage	
	präop mg/kg	postop mg/kg	gesamt mg/kg	
	präop mg/kg/Tag	postop mg/kg/Tag	gesamt mg/kg/Tag	
Nimesu- lid	präop mg	postop mg	gesamt mg	
	präop Tage	postop Tage	gesamt Tage	
	präop mg/kg	postop mg/kg	gesamt mg/kg	
	präop mg/kg/Tag	postop mg/kg/Tag	gesamt mg/kg/Tag	
Lornoxi- cam	präop mg	postop mg	gesamt mg	
	präop Tage	postop Tage	gesamt Tage	
	präop mg/kg	postop mg/kg	gesamt mg/kg	
	präop mg/kg/Tag	postop mg/kg/Tag	gesamt mg/kg/Tag	
Dexibu- profen	präop mg	postop mg	gesamt mg	
	präop Tage	postop Tage	gesamt Tage	
	präop mg/kg	postop mg/kg	gesamt mg/kg	
	präop mg/kg/Tag	postop mg/kg/Tag	gesamt mg/kg/Tag	
Mefena- minsäure	präop mg	postop mg	gesamt mg	
	präop Tage	postop Tage	gesamt Tage	
	präop mg/kg	postop mg/kg	gesamt mg/kg	
	präop mg/kg/Tag	postop mg/kg/Tag	gesamt mg/kg/Tag	
NSAR exkl. Me- tamizol und Pa- raceta- mol	mg total		mg total	
	Tage total		Tage total	
NSAR inkl. Me- tamizol und Pa- raceta- mol	mg/kg total		mg/kg total	
	mg/kg/Tag total		mg/kg/Tag total	

Tab. 3: Ausgewertete Parameter

2.3.1 T-Test bei unabhängigen Stichproben

Bei diesem Test wird zuerst eine Gruppenstatistik aufgeführt, welche die absolute Häufigkeit, den Mittelwert, die Standardabweichung und den Standardfehler Mittelwert für die zwei definierten Gruppen beinhaltet. Der Standardfehler Mittelwert gibt die Standardabweichung der Mittelwerte der Stichprobe von der tatsächlichen Grundgesamtheit an. (38)

2.3.2 t-Wert

Der t-Wert wird berechnet, indem man die Mittelwerte der zwei zu prüfenden Gruppen vergleicht. Der Stichprobenumfang und die empirischen Varianzen gehen ebenfalls in die Berechnung ein. Wenn t den Wert null annimmt, unterscheiden sich die beiden Gruppen in der Stichprobe nicht voneinander. Anhand der t-Verteilung, welche eine bekannte Verteilung ist, kann man nun feststellen, ob der t-Wert von der bekannten Verteilung abweicht und sich somit mit geringer Wahrscheinlichkeit zufällig ergeben hat, oder ob er der Verteilung folgt und die Unterschiede in den zwei Gruppen Zufall sind. (38)

2.3.3 df

Die Spalte df gibt die Freiheitsgrade des Tests an und hängt von der Anzahl der Fälle in den beiden zu vergleichenden Gruppen ab. Die Freiheitsgrade sind die einzigen Parameter für die Verteilung des t-Werts. (38)

2.3.4 Sig. (2-seitig)

In dieser Spalte ist ausgewiesen, wie groß die Wahrscheinlich ist, dass sich der berechnete t-Wert bei den jeweiligen Freiheitsgraden ergibt. Dieser Wert gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit man einen Irrtum begeht, wenn man die Nullhypothese verwirft. Je kleiner dieser Wert, desto eher ist die Nullhypothese zu verwerfen. (38) Für die Auswertung dieser Statistik wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ gewählt.

2.3.5 Konfidenzintervall

Das 95%-Konfidenzintervall gibt an, dass der Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten auch in der tatsächlichen Grundgesamtheit mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% zwischen den zwei Werten liegen wird. (38)

2.3.6 Levene-Test

Der Levene-Test dient dazu festzustellen, ob die Varianzen der Stichproben gleich sind oder nicht. Er wird im Vorfeld des T-Tests durchgeführt, da, je nachdem, unterschiedliche Verfahren zur Berechnung des T-Werts angewendet werden. (38)

2.3.7 F-Wert

Der F-Wert folgt einer bekannten Zufallsverteilung, nämlich der F-Verteilung. Anhand dieses Werts kann man überprüfen, wie wahrscheinlich in der Grundgesamtheit eine Differenz der Varianzen ist. (38)

2.3.8 Sig.

Sig. gibt wiederum an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Fehler gemacht wird, wenn die Nullhypothese (die Varianzen sind gleich) verworfen wird. (38) Bei dieser Auswertung wurde für den Levene-Test ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ gewählt.

3 ERGEBNISSE UND INTERPRETATION

3.1 Ergebnisse

In die Gruppe ohne Kurzrezidiv fallen 108 Fälle, in die mit Kurzrezidiv 25. Nach Anwendung des T-Tests für unabhängige Stichproben muss festgestellt werden, dass die Nullhypothese in beinahe allen Fällen mit Ausnahme der Kategorie „Alter“ beibehalten werden muss. In allen anderen Kategorien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ($p\text{-Wert} \leq 0,05$) zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Daraus folgt, dass weder die Zeitdauer und der Zeitpunkt der Gabe, noch die Art oder die Dosis von NSAR einen Einfluss auf das Auftreten von Spontanpneumothoraxrezidiven innerhalb von 14 Tagen haben.

Unter Berücksichtigung der absoluten Fallzahlen ist zu erkennen, dass unter den Medikamenten lediglich die Gruppen Diclofenac und Metamizol, und damit auch die Gruppen der Gesamt-NSAR Mengen, einen ausreichend großen Stichprobenumfang besitzen um Anhand der Statistik eine Aussage treffen zu können. Insgesamt haben 104 Patientinnen und Patienten Metamizol erhalten und 130 Patientinnen und Patienten Diclofenac. Für Paracetamol beträgt die Fallzahl $N = 10$, für Lornoxicam $N = 6$, für Nimesulid und Mefenaminsäure $N = 5$ und lediglich eine Patientin hat Dexibuprofen erhalten.

3.1.1 Diclofenac

Die Ergebnisse in allen Kategorien für Diclofenac, sowohl prä- und postoperativ als auch gesamt, fallen allesamt nicht signifikant aus. Dieses Resultat führt zu der Schlussfolgerung, dass die Verabreichung von Diclofenac keinen Einfluss auf die Rezidivrate von Spontanpneumothoraces hat.

Kategorie	Kurzrezidiv 0 = kein Kurzrezidiv 1 = Kurzrezidiv	N Fallzahl	MW	Std.abw.	p-Wert
Diclofenac präop mg	0 1	108 25	319,4 332,0	570,3 566,5	0,921
Diclofenac präop Tage	0 1	108 25	2,3 2,2	3,8 3,6	0,930
Diclofenac präop mg/kg	0 1	108 25	5,0 5,1	9,2 8,5	0,995

Diclofenac präop mg/kg/Tag	0	108	0,9	1,1	0,935
	1	25	0,9	1,2	
Diclofenac postop mg	0	108	869,4	580,7	0,718
	1	25	916,1	577,7	
Diclofenac postop Tage	0	108	14,1	88,5	0,657
	1	25	6,2	3,5	
Diclofenac postop mg/kg	0	108	13,8	9,4	0,878
	1	25	14,1	9,4	
Diclofenac postop mg/kg/Tag	0	108	2,2	0,9	0,900
	1	25	2,2	0,5	
Diclofenac gesamt mg	0	108	1193,3	861,5	0,768
	1	25	1248,0	691,5	
Diclofenac gesamt Tage	0	108	7,9	5,1	0,601
	1	25	8,4	4,3	
Diclofenac gesamt mg/kg	0	108	18,8	14,2	0,923
	1	25	19,1	11,6	
Diclofenac gesamt mg/kg/Tag	0	108	2,2	0,7	0,805
	1	25	2,2	0,4	

Tab. 4: Diclofenac – p-Wert, MW, Std.abw. (MW, Std.abw. auf eine Dezimalstelle gerundet)

Betrachtet man die Mittelwerte der Diclofenac-Kategorien, so erkennt man, dass sich diese in den beiden zu vergleichenden Gruppen nur wenig unterscheiden. Repräsentativ für die Gesamtkategorie Diclofenac, wird hier auf die Kategorie „Diclofenac gesamt mg“ näher eingegangen. In der Gruppe ohne Kurzrezidiv beträgt der Mittelwert $1193,3 \pm 861,5$ (gerundet) und in der Gruppe mit Kurzrezidiv $1248 \pm 691,5$ (gerundet). Die hohen Standardabweichungen zeigen, dass in beiden Gruppen eine große Streuung der verabreichten Dosen vorliegt. Einige Patientinnen und Patienten erhielten also eine hohe Dosis Diclofenac und einige sehr geringe Dosen. Diese Verteilung ist in beiden Gruppen ähnlich und führt letztendlich zu dem nicht signifikanten Ergebnis. Anders ausgedrückt kann man sagen, dass Patientinnen und Patienten, welche niedrige Dosen Diclofenac erhielten in einem ähnlich hohen Ausmaß zu Kurzrezidiven neigten wie jene die eine höhere Dosis erhielten.

Allerdings muss man berücksichtigen, dass lediglich drei Patientinnen und Patienten kein Diclofenac erhielten. Von 133 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten 130 Patientinnen und Patienten Diclofenac zur Schmerztherapie. Somit ist kein Vergleich mit einem ausreichend großen Kollektiv möglich, das völlig ohne Diclofenac behandelt wurde.

3.1.2 Metamizol

Die Ergebnisse für die Kategorien von Metamizol sind ebenfalls alle nicht signifikant. Insgesamt erhielten 104 Patientinnen und Patienten Metamizol, und 26 Patientinnen und Patienten kein Metamizol. Auch hier fallen die Mittelwerte und Standardabweichungen in beiden Gruppen ähnlich aus. Die Fallzahl derer, die ohne Metamizol behandelt wurden ist höher als bei Diclofenac. Trotzdem bleibt fraglich, ob ein komplettes Weglassen von Metamizol zu einer Senkung der Kurzrezidivrate führen würde.

Kategorie	Kurzrezidiv 0 = kein Kurzrezidiv 1 = Kurzrezidiv	N Fallzahl	MW	Std.abw.	p-Wert
Metamizol präop mg	0 1	108 25	3476,9 3120,0	7738,6 6600,6	0,832
Metamizol präop Tage	0 1	108 25	1,4 1,5	3,0 2,8	0,945
Metamizol präop mg/kg	0 1	108 25	53,8 46,8	117,8 98,8	0,784
Metamizol präop mg/kg/Tag	0 1	108 25	11,3 9,6	19,4 14,4	0,675
Metamizol postop mg	0 1	108 25	9365,3 10410,0	10237,2 9270,5	0,641
Metamizol postop Tage	0 1	108 25	4,0 4,3	3,6 3,6	0,657
Metamizol postop mg/kg	0 1	108 25	148,5 156,2	159,5 139,0	0,824
Metamizol postop mg/kg/Tag	0 1	108 25	24,6 27,5	18,6 18,3	0,485
Metamizol gesamt mg	0 1	108 25	12638,9 13530,0	14395,5 11561,1	0,773
Metamizol gesamt Tage	0 1	108 25	5,3 5,8	5,2 4,2	0,675
Metamizol gesamt mg/kg	0 1	108 25	199,3 203,0	220,8 172,5	0,937
Metamizol gesamt mg/kg/Tag	0 1	108 25	25,5 26,6	18,0 15,0	0,784

Tab. 5: Metamizol – p-Wert, MW, Std.abw. (MW und Std.abw. auf eine Dezimalstelle gerundet)

3.1.3 NSAR Gesamtmenge

Auch wenn man die Menge und Dauer aller verabreichten NSAR addiert, muss man feststellen, dass man kein signifikantes Ergebnis erhält. Dies ist nicht verwunderlich, da die wesentlichen Einflussgrößen Diclofenac und Metamizol sind. Da es schon in diesen beiden Gruppen keinen Hinweis auf eine Korrelation zwischen der Dosis oder der Therapiedauer gibt, war auch in den Kategorien der NSAR Gesamtmengen mit einem ähnlichen Ergebnis zu rechnen.

Kategorie	Kurzrezidiv 0 = kein Kurzrezidiv 1 = Kurzrezidiv	N Fallzahl	MW	Std.abw.	p-Wert
NSAR gesamt mg	0	108	14469,1	15281,6	0,730
	1	25	15601,0	12015,7	
NSAR gesamt Tage	0	108	8,7	5,3	0,538
	1	25	9,4	3,9	
NSAR gesamt mg/kg	0	108	228,5	235,4	0,890
	1	25	235,5	180,7	
NSAR gesamt mg/kg/Tag	0	108	22,7	17,9	0,769
	1	25	23,9	15,0	

Tab. 6: NSAR gesamt – p-Wert, MW, Std.abw. (MW und Std.abw. auf eine Dezimalstelle gerundet)

3.1.4 Alter

Das Alter war die einzige Kategorie in der ein signifikantes Ergebnis erzielt werden konnte. Mit einem p-Wert von 0,005 ist dieses Ergebnis hoch signifikant und die Nullhypothese „das Alter hat keinen Einfluss auf die Kurzrezidiv-Rate“ muss verworfen werden.

Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass sich die Mittelwerte der beiden Gruppen aber fast nicht unterscheiden. Diese betragen in der Gruppe ohne Kurzrezidiv 23,7 Jahre (alle Zahlen auf eine Kommastelle gerundet) und in der Gruppe mit Kurzrezidiv 26,4 Jahre. So ist dieses Ergebnis zwar statistisch signifikant, aber nicht relevant. Bezieht man die Standardabweichung in die Interpretation dieses Ergebnisses ein, so wird es noch weniger relevant. Die Standardabweichung für die erste Gruppe beträgt $23,7 \pm 4,3$ Jahre und für die zweite Gruppe $26,4 \pm 3,7$ Jahre. Dabei wird deutlich, dass es zu gravierenden Überschneidungen kommt und man diesem Ergebnis keine allzu große Bedeutung zuschreiben darf.

3.1.5 Paracetamol

Da die Ergebnisse einiger Paracetamol-Kategorien sehr nahe an die statistische Signifikanz heranreichen, wird in diesem Abschnitt kurz auf sie eingegangen.

In der Kategorie „Paracetamol gesamt mg/kg“ ergab die Analyse einen p-Wert von 0,065 unter der Annahme, dass keine Varianzgleichheit herrscht (Sig. = 0,046). Auch in den Kategorien „Paracetamol postop mg/kg“ und „Paracetamol gesamt mg“ sind die p-Werte mit 0,077 (Varianzgleichheit nicht angenommen bei Sig. = 0,057)

und 0,096 (Varianzgleichheit nicht angenommen bei Sig. = 0,067) zwar statistisch nicht signifikant, aber möglicherweise dennoch relevant.

Paradoxe Weise liegt der Mittelwert in der Kategorie „Paracetamol gesamt mg/kg“ in der Gruppe ohne Kurzrezidiv bei 2,89 (gerundet) und in der Gruppe mit Kurzrezidiv bei 0,56 (gerundet). Daraus erkennt man, dass die Patientinnen und Patienten, die mehr Paracetamol erhalten haben, weniger Kurzrezidive erlitten, als die Vergleichsgruppe. Da die Standardabweichungen in beiden Gruppen aber relativ breit sind (11,68 in der Gruppe ohne Kurzrezidiv und 2,78 in der Gruppe mit Kurzrezidiv), ist hier auch von einer breiten Streuung der verabreichten Gesamtdosen auszugehen und die Ergebnisse sind nur eingeschränkt beurteilbar.

Sieht man sich die absoluten Zahlen an, so erkennt man, dass tatsächlich nur ein Patient, der ein Kurzrezidiv erlitten hat Paracetamol verabreicht bekommen hatte, im Vergleich zu neun Patientinnen und Patienten ohne Kurzrezidiv. Diese geringe Fallzahl schränkt die Verwertbarkeit des oben beschriebenen Ergebnisses deutlich ein.

3.2 Zusammenfassung

Mit diesem Ergebnis verliert die bisherige Argumentation, die davon ausgeht, dass die NSAR-Gabe infolge von Hemmung der Fibroblastenaktivität das Auftreten von Pneumothoraxrezidiven fördert, an Gewicht. Es konnte gezeigt werden, dass zumindest keine Korrelation von vermehrten Rezidivereignissen innerhalb von 14 Tagen mit der Dosis, der Therapiedauer oder dem Zeitpunkt der Verabreichung (prä- oder postoperativ) besteht.

4 DISKUSSION

4.1 Antworten auf die Forschungsfragen

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Frage, nämlich ob es eine Korrelation zwischen der Dosis verabreichter NSAR und dem Wiederauftreten eines Spontanpneumothorax gibt, muss anhand der Ergebnisse dieser Untersuchung eindeutig mit Nein beantwortet werden. Auch der Zeitpunkt der Verabreichung, also ob die NSAR prä- oder postoperativ verabreicht wurden, hat keinen Einfluss auf die Rezidivrate innerhalb von 14 Tagen.

Der Richtigkeit halber muss man diese Aussage allerdings auf die Wirkstoffe Diclofenac und Metamizol beschränken. Denn nur für diese beiden Substanzen waren die Fallzahlen ausreichend hoch. Da die verschiedenen Wirkstoffe unterschiedlich stark auf die COX Isoenzyme wirken, kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere Substanzen wie Lornoxicam, Nimesulid, Mefenaminsäure, Dexibuprofen oder Paracetamol zu anderen Ergebnissen geführt hätten.

4.2 Vergleichende Erläuterungen

Dieses Ergebnis deckt sich mit der bereits in der Einführung erwähnten Studie aus dem Jahr 2011. (20) In dieser retrospektiv durchgeführten Studie wurden 105 Patientinnen und Patienten mit PSP eingeschlossen. Alle Patientinnen und Patienten erhielten die gleiche Behandlung, eine VATS mit Pleuraabrasion. Der Beobachtungszeitraum variierte allerdings zwischen zwölf und 80 Monaten. Das PatientInnenkollektiv wurde in zwei Gruppen geteilt. Die erste Gruppe erhielt postoperativ NSAR (Diclofenac) für mehr als eine Woche (N = 48). Die zweite Gruppe war die Kontrollgruppe und diese Patientinnen und Patienten erhielten keine NSAR (N = 57). Zwei Patienten (3 %) der Kontrollgruppe und ein Patient (2 %) der NSAR-Gruppe erlitten ein Rezidiv, welches erst mehr als 14 Tage nach der Operation auftrat. In den ersten 14 Tagen kam es in keiner der beiden Gruppen zu einem Auftreten eines Rezidivs. Allerdings war der Verbrauch von Opiaten in der Kontrollgruppe signifikant höher und damit auch das Auftreten der Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen.

Diese Diplomarbeit unterscheidet sich von dieser Studie unter anderem dadurch, dass hier ausschließlich der Einfluss der NSAR auf die Kurzrezidivrate und der Zeitpunkt der Verabreichung der NSAR untersucht wurden. Auswirkungen auf die Langzeitergebnisse wurden nicht erfasst.

Zusammengefasst kann auf der Basis der Daten aus der Literatur festgehalten werden, dass NSAR die Verwendung von Opiaten reduzieren und damit auch deren Nebenwirkungen, ohne die Langzeitrezidivrate negativ zu beeinflussen. (20) In der aktuellen, retrospektiven Studie hat sich gezeigt, dass bisher auch für den postoperativen Zeitraum von 14 Tagen kein Zusammenhang zwischen der vermehrten Verwendung von NSAR und dem häufigeren Auftreten von Rezidiven festgestellt werden konnte.

4.3 Kritische Reflexion zu Inhalt und Methode

Die Führung der Fieberkurven an der Abteilung für Thoraxchirurgie des LKH Universitätsklinikum Graz erfolgte handschriftlich. Die Folge war, dass es teilweise zu Ausbesserungen in den Fieberkurven kam, Einträge durchgestrichen wurden oder Ergänzungen an anderen Stellen angefügt wurden. Einige Vermerke waren in den gescannten Dokumenten schwer leserlich und teilweise war nicht mehr nachvollziehbar, welche Medikamente die Patientinnen und Patienten tatsächlich erhalten hatten und welche nur als Bedarfsmedikation vorgesehen und von den Patientinnen und Patienten letztlich nicht in Anspruch genommen worden waren. Auch die Anästhesieprotokolle und Dokumente der Aufwachstation waren aus denselben Gründen und durch schwere Lesbarkeit nicht immer eindeutig auslesbar. Um eine exaktere Auswertung zu erhalten wäre eine elektronisch geführte Akte als Datenbasis sicher günstiger, da dabei der Bias der Leserlichkeit wegfallen und eine bessere Übersichtlichkeit herrschen würde. Das Problem, zu erfahren welche Medikamente die Patientin bzw. der Patient letztendlich tatsächlich erhalten hat, wird man nie gänzlich lösen können, da auch bei elektronisch geführten Aufzeichnungen vermerkt werden muss, was und wieviel die Patientin bzw. der Patient zu welchem Zeitpunkt erhalten hat.

Jene Patientinnen und Patienten mit Pneumothorax die nicht mit einer der ICD 10 Diagnosen J93.0, J93.1, J93.8 oder J93.9 erfasst wurden, sondern aus welchen Gründen auch immer anders codiert wurden, konnten nicht in die Auswertungen miteinbezogen werden.

Bei der Auswertung der Daten wurde nicht berücksichtigt welche Behandlung die Patientinnen und Patienten erhielten. Teilweise bestand die Therapie lediglich in konservativer Beobachtung, teilweise wurden Thoraxsaugdrainagen angelegt, teilweise eine VATS durchgeführt und in manchen Fällen wurde eine (Mini-) Thorakotomie durchgeführt. Diese unterschiedlich starke Invasivität der Behandlungsmethoden kann auch zu unterschiedlich starker Beeinflussbarkeit durch NSAR führen, wenn man der Theorie der Entzündungshemmung durch NSAR und folglich schlechtere Verwachsung im betroffenen Gewebe folgt. Dieser Umstand wurde in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt und es erfolgte keine gesonderte Auswertung bezogen auf die einzelnen Behandlungsmethoden.

Ob die Gabe auch nur einer geringen Dosis von NSAR an sich einen Effekt hat, kann nicht ausgeschlossen werden, weil nur ein Patient keine NSAR erhalten hat. Außerdem sind die Fallzahlen in manchen Gruppen sehr gering, sodass die Ergebnisse keine seriösen Schlussfolgerungen zulassen.

4.4 Schlussfolgerungen

Aufgrund der Ergebnisse dieser Diplomarbeit und der bisher zu diesem Thema veröffentlichten Daten muss derzeit davon ausgegangen werden, dass NSAR weder auf das Auftreten von Langzeit- noch auf das von Kurzzeitrezidiven einen Einfluss haben. Auch wenn in einigen Studien an Tiermodellen gezeigt werden konnte, dass NSAR einen nachweisbaren Einfluss auf die lokalen Entzündungsvorgänge und damit die Qualität der Verwachsung der Pleurablätter haben (35-37), scheint dieser Effekt beim Menschen nicht das ausschlaggebende Kriterium für das Auftreten eines Rezidivs zu sein.

Der Entzündungsvorgang ist ein äußerst komplexer Vorgang, weshalb die alleinige Beeinflussung der Cyclooxygenasen durch NSAR scheinbar nicht ausreicht um den

gesamten Prozess in größerem Ausmaß abzuschwächen, sodass die Folge vermehrte Rezidive sind. Das ist ein wichtiges Ergebnis, weil so die Vorbehalte gegenüber der perioperativen Gabe von NSAR bei diesen Patientinnen und Patienten entkräftet werden.

Die nicht abzustreitenden Hinweise des Einflusses der NSAR auf die Qualität der Verwachsung der Pleurablätter sollten trotz der Ergebnisse dieser Arbeit nicht außer Acht gelassen werden. Weitere Untersuchungen sind notwendig um den tatsächlichen Einfluss der NSAR auf die Rezidivrate des Spontanpneumothorax zu erforschen. Durch größere Fallzahlen und mit modifizierten Studienprotokollen lassen sich mehr Daten generieren, welche zur Aufklärung dieser Fragestellung beitragen können.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Glüer S, Ure B, von Schweinitz D. Fehlbildungen und Erkrankungen der Lunge, der Pleura und des Mediastinums. Kinderchirurgie: Springer; 2013. p. 231-252.
- (2) Inderbitzi R. Spontanpneumothorax. Chirurgische Thorakoskopie: Springer; 1993. p. 70-83.
- (3) Kardos P, Cegla U, Gillissen A, Kirsten D, Mitfessel H, Morr H, et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit akutem und chronischem Husten. Pneumologie 2004;58(8):570-602.
- (4) Krois W, Benkö T. Spontanpneumothorax im Kindes-und Jugendalter.
- (5) Oczenski W. Atmen - Atemhilfen. 9th ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2012.
- (6) STATISTIK AUSTRIA. Jahresdurchschnittsbevölkerung 2013 nach Alter und Bundesland - Frauen. 2014; Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/bevoelkerungsstruktur/bevoelkerung_nach_alter_geschlecht/023430.html. Accessed März/2015, 2015.
- (7) STATISTIK AUSTRIA. Jahresdurchschnittsbevölkerung 2013 nach Alter und Bundesland - Männer. 2014; Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/bevoelkerungsstruktur/bevoelkerung_nach_alter_geschlecht/023429.html. Accessed März/2015, 2015.
- (8) STATISTIK AUSTRIA. Bevölkerungsstand und -struktur. 2015; Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/index.html. Accessed März/22, 2015.
- (9) STATISTIK AUSTRIA. Spitalsentlassungsstatistik. StatistikAustria_Daten 2015 19. März 2015;Excel Tabelle(eMail):1-1.
- (10) HAYNES D, BAUMANN MH. Pleural controversy: Aetiology of pneumothorax. Respirology 2011;16(4):604-610.
- (11) Sunder-Plassmann L. Pneumothorax. Chirurgie upgrade 2002: Springer; 2002. p. 123-128.
- (12) DRAGOJEVIÖ D, BORST H. Idiopathischer Spontanpneumothorax. Indikation zur Operation 2013:75.
- (13) Noppen M, Dekeukeleire T, Hanon S, Stratakos G, Amjadi K, Madsen P, et al. Fluorescein-enhanced autofluorescence thoracoscopy in patients with primary spontaneous pneumothorax and normal subjects. American journal of respiratory and critical care medicine 2006;174(1):26-30.
- (14) Hien P, Hien P. Pneumothorax. Praktische Pneumologie 2012:103-110.

- (15) Chiu C, Chen T, Wang C, Tsai M, Wong K. Factors associated with proceeding to surgical intervention and recurrence of primary spontaneous pneumothorax in adolescent patients. *Eur J Pediatr* 2014;173(11):1483-1490.
- (16) Dominik Weihs. Der Einfluss anamnestischer und therapeutischer Faktoren für die Prognose des primären Spontanpneumothorax. Graz: Medizinische Universität Graz; 2009.
- (17) Lopez ME, Fallon SC, Lee TC, Rodriguez JR, Brandt ML, Mazziotti MV. Management of the pediatric spontaneous pneumothorax: is primary surgery the treatment of choice? *The American Journal of Surgery* 2014;208(4):571-576.
- (18) Min X, Huang Y, Yang Y, Chen Y, Cui J, Wang C, et al. Mechanical Pleurodesis Does Not Reduce Recurrence of Spontaneous Pneumothorax: A Randomized Trial. *Ann Thorac Surg* 2014;98(5):1790-1796.
- (19) Devanand A, Koh M, Ong T, Low S, Phua G, Tan K, et al. Simple aspiration versus chest-tube insertion in the management of primary spontaneous pneumothorax: a systematic review. *Respir Med* 2004;98(7):579-590.
- (20) Ben-Nun A, Golan N, Faibishenko I, Simansky D, Soudack M. Nonsteroidal Antiinflammatory Medications: Efficient and Safe Treatment Following Video-Assisted Pleurodesis for Spontaneous Pneumothorax. *World J Surg* 2011;35(11):2563-2567.
- (21) Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
- (22) Horn F, Armbruster M, Berghold S, Blaeschke F, Grillhösl C, Helferich S, et al. Biochemie des Menschen. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
- (23) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 10th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2013.
- (24) Mahdy AM, Galley HF, Abdel-Wahed MA, el-Korny KF, Sheta SA, Webster NR. Differential modulation of interleukin-6 and interleukin-10 by diclofenac in patients undergoing major surgery. *Br J Anaesth* 2002 Jun;88(6):797-802.
- (25) Zidek Z. Adenosine-cyclic AMP pathways and cytokine expression. *Eur Cytokine Netw* 1999;10(3):319-328.
- (26) Forth W, Aktories K. Pharmakologie und Toxikologie. : Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2009.
- (27) Graefe KH, Lutz WK, Bönisch H. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. : Georg Thieme Verlag; 2011.
- (28) Hofer-Dückelmann C, Fellhofer G. Interaktionen von Arzneimitteln in der Schmerztherapie. : Springer; 2012.

- (29) Laufer S. 4 Neue und zukünftige Therapieansätze. Rheumatische Erkrankungen und Entzündung: von den molekularen Grundlagen zur medikamentösen Therapie; 26 Tabellen 2002:85.
- (30) Berg J, Fellier H, Christoph T, Grarup J, Stimmeder D. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (i-NOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro. *Inflammation Res* 1999;48(7):369-379.
- (31) Borges M, Marini Filho R, Laposy CB, Guimarães-Okamoto PTC, Chaves MP, Vieira, André Nanny Le Sueur, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy: changes on renal function of healthy dogs. *Acta Cirurgica Brasileira* 2013;28(12):842-847.
- (32) Liao H, Guo Y, Na MJ, Lane KB, Light RW. The short-term administration of Ketoprofen does not decrease the effect of Pleurodesis induced by talc or Doxycycline in rabbits. *Respir Med* 2007;101(5):963-968.
- (33) Brueggemann LI, Mackie AR, Mani BK, Cribbs LL, Byron KL. Differential effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on vascular smooth muscle ion channels may account for differences in cardiovascular risk profiles. *Mol Pharmacol* 2009 Nov;76(5):1053-1061.
- (34) Kroegel C, Antony VB. Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. *Eur Respir J* 1997 Oct;10(10):2411-2418.
- (35) Opitz I, Arni S, Oberreiter B, Asmis LM, Vogt P, Rousson V, et al. Perioperative diclofenac application during video-assisted thoracic surgery pleurodesis modulates early inflammatory and fibrinolytic processes in an experimental model. *Eur Surg Res* 2013;50(1):14-23.
- (36) Lardinois D, Vogt P, Yang L, Hegyi I, Baslam M, Weder W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs decrease the quality of pleurodesis after mechanical pleural abrasion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 May;25(5):865-871.
- (37) Kaya SO, Bir F, Atalay H, Onem G, Aytekin FO, Saçar M. Effect of diclofenac on experimental pleurodesis induced by tetracycline in rabbits. *J Invest Med* 2005;53(5):267-270.
- (38) Brosius F. SPSS 8. Professionelle Statistik unter Windows. MITP-Verlag GmbH, Bonn 1998.

ANHANG

Gruppenstatistik

	KURZ REZ	H	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert
Alter	0	108	23,7222	4,33597	,41723
	1	25	26,4000	3,67423	,73485
Gewicht kg	0	108	64,33	9,596	,923
	1	25	66,48	8,312	1,662
Größe cm	0	106	178,93	9,779	,950
	1	25	181,12	6,882	1,376
Metamizol präop mg	0	108	3476,852	7738,6137	744,6484
	1	25	3120,000	6600,6313	1320,1263
Metamizol präop Tage	0	108	1,435	2,9743	,2862
	1	25	1,480	2,7857	,5571
Metamizol präop mg/kg	0	108	53,79815081781 5630	117,77881679515 1510	11,333271930252 725
	1	25	46,81455669420 5166	98,823588408320 320	19,764717681664 063
Metamizol präop mg/kg/Tag	0	108	11,29754477021 7765	19,392387791026 284	1,8660333852297 73
	1	25	9,565064280975 475	14,448905314311 366	2,8897810628622 73
Paracetamol präop mg	0	108	9,259	96,2250	9,2593
	1	25	,000	,0000	,0000
Paracetamol präop Tage	0	108	,009	,0962	,0093
	1	25	,000	,0000	,0000
Paracetamol präop mg/kg	0	108	,1286008230452 68	1,3364589564574 67	,12860082304526 7
	1	25	,000000000000 00	,000000000000 0	,000000000000 0
Paracetamol präop mg/kg/Tag	0	108	,1286008230452 68	1,3364589564574 67	,12860082304526 7
	1	25	,000000000000 00	,000000000000 0	,000000000000 0
Diclofenac präop mg	0	108	319,444	570,3267	54,8797
	1	25	332,000	566,5374	113,3075
Diclofenac präop Tage	0	108	2,315	3,8491	,3704
	1	25	2,240	3,5972	,7194
Diclofenac präop mg/kg	0	108	5,040162020776 035	9,2087299631081 90	,88611045384918 1
	1	25	5,053409234408 309	8,5360950122472 52	1,7072190024494 50
Diclofenac präop mg/kg/Tag	0	108	,8592585046118 80	1,1058952012956 57	,10641481536059 4
	1	25	,8794230496110 07	1,1564651201437 36	,23129302402874 7
Nimesulid präop mg	0	108	12,963	95,7924	9,2176
	1	25	24,000	120,0000	24,0000
Nimesulid präop Tage	0	108	,065	,4790	,0461
	1	25	,120	,6000	,1200
Nimesulid präop mg/kg	0	108	,2302943969610 64	1,6888475234567 30	,16250942871466 3

	1	25	,4000000000000000	2,0000000000000000	,4000000000000000
	0	108	,066476733143400	,487476255506649	,046907424556719
Nimesulid präop mg/kg/Tag	1	25	,1333333333333333	,6666666666666667	,1333333333333333
	0	107	1,645	17,0146	1,6449
Lornoxicam präop mg	1	25	1,280	6,4000	1,2800
	0	108	,102	1,0585	,1019
Lornoxicam präop Tage	1	25	,080	,4000	,0800
	0	108	,035	,3603	,0347
Lornoxicam präop mg/kg	1	25	,027	,1362	,0272
	0	108	,003	,0328	,0032
Lornoxicam präop mg/kg/Tag	1	25	,014	,0681	,0136
	0	108	3,704	38,4900	3,7037
Dexibuprofen präop mg	1	25	,000	,0000	,0000
	0	108	,009	,0962	,0093
Dexibuprofen präop Tage	1	25	,000	,0000	,0000
	0	108	,072621641249092	,754706234234805	,072621641249092
Dexibuprofen präop mg/kg	1	25	,0000000000000000	,0000000000000000	,0000000000000000
	0	108	,072621641249092	,754706234234805	,072621641249092
Dexibuprofen präop mg/kg/Tag	1	25	,0000000000000000	,0000000000000000	,0000000000000000
	0	108	138,889	1187,6178	114,2786
Mefenaminsäure präop mg	1	25	520,000	1584,2980	316,8596
	0	108	,139	1,1876	,1143
Mefenaminsäure präop Tage	1	25	,520	1,5843	,3169
	0	108	2,367424242424243	21,269136177620840	2,046623582930033
Mefenaminsäure präop mg/kg	1	25	8,090909090909090	26,905913894148600	5,381182778829721
	0	108	,28409090909090909	2,113844190000014	,203404752020239
Mefenaminsäure präop mg/kg/Tag	1	25	1,727272727272727	4,866945206942741	,973389041388548
	0	108	869,444	580,6693	55,8749
Diclofenac postop mg	1	25	916,000	577,6605	115,5321
	0	108	14,093	88,5201	8,5178
Diclofenac postop Tage	1	25	6,200	3,5000	,7000
	0	108	13,761665041582841	9,381483041396793	,902733626558058
Diclofenac postop mg/kg	1	25	14,083181947299140	9,412761537111189	1,882552307422238
	0	108	2,201936411268193	,860813407046145	,082831808713355
Diclofenac postop mg/kg/Tag	1	25	2,218204274090696	,496190185128843	,099238037025769
	0	108	9365,278	10237,1836	985,0735
Metamizol postop mg	1	25	10410,000	9270,4953	1854,0991
	0	108	3,963	3,6222	,3485
Metamizol postop Tage	1	25	4,320	3,5674	,7135
	0	108	148,488469605656600	159,491162826170070	15,347044298509287
Metamizol postop mg/kg					

	1	25	156,2133519864 87880	138,95268669465 6480	27,790537338931 294
Metamizol postop mg/kg/Tag	0	108	24,63400506266 5050	18,562855958782 030	1,7862116474551 76
	1	25	27,51417439916 3980	18,335488263032 450	3,6670976526064 90
Parazetamol postop mg	0	108	166,667	716,9510	68,9886
	1	25	40,000	200,0000	40,0000
Parazetamol postop Tage	0	108	,130	,4947	,0476
	1	25	,040	,2000	,0400
Parazetamol postop mg/kg	0	108	2,761551443077 511	11,480104073910 349	1,1046735295661 77
	1	25	,55555555555555 56	2,7777777777777 78	,55555555555555 6
Parazetamol postop mg/kg/Tag	0	108	1,663581390859 093	5,7508473936984 49	,55337554847004 3
	1	25	,55555555555555 56	2,7777777777777 78	,55555555555555 6
Nimesulid postop mg	0	107	22,430	165,5798	16,0072
	1	25	32,000	124,9000	24,9800
Nimesulid postop Tage	0	108	,111	,8241	,0793
	1	24	,167	,6370	,1300
Nimesulid postop mg/kg	0	108	,3893637226970 56	2,8063127460591 79	,27003756989459 1
	1	24	,55555555555555 56	2,1234068575686 87	,43343860978083 0
Nimesulid postop mg/kg/Tag	0	108	,1020892687559 35	,60813265813146 2	,05851759231253 4
	1	24	,27777777777777 78	,94109950428880 0	,19210113189114 6
Lornoxicam postop mg	0	108	1,926	9,4639	,9107
	1	25	5,760	28,8000	5,7600
Lornoxicam postop Tage	0	108	,120	,5915	,0569
	1	25	,360	1,8000	,3600
Lornoxicam postop mg/kg	0	108	,035	,1781	,0171
	1	25	,123	,6128	,1226
Lornoxicam postop mg/kg/Tag	0	107	,014	,0632	,0061
	1	25	,014	,0681	,0136
Dexibuprofen postop mg	0	108	14,815	153,9601	14,8148
	1	25	,000	,0000	,0000
Dexibuprofen postop Tage	0	108	,037	,3849	,0370
	1	25	,000	,0000	,0000
Dexibuprofen postop mg/kg	0	108	,2904865649963 69	3,0188249369392 20	,29048656499636 9
	1	25	,00000000000000 00	,00000000000000 0	,00000000000000 0
Dexibuprofen postop mg/kg/Tag	0	108	,0726216412490 92	,75470623423480 5	,07262164124909 2
	1	25	,00000000000000 00	,00000000000000 0	,00000000000000 0
Mefenaminsäure postop mg	0	108	74,074	769,8004	74,0741
	1	25	200,000	1000,0000	200,0000
Mefenaminsäure postop Tage	0	108	,074	,7698	,0741
	1	25	,200	1,0000	,2000
Mefenaminsäur postop mg/kg	0	108	1,346801346801 347	13,996370162172 749	1,3468013468013 47

Lornoxicam gesamt Tage	1	25	,440	2,2000	,4400
Lornoxicam gesamt mg/kg	0	108	,070	,5044	,0485
	1	25	,150	,7489	,1498
Lornoxicam gesamt mg/kg/Tag	0	108	,014	,0629	,0061
	1	25	,014	,0681	,0136
Dexibuprofen gesamt mg	0	108	18,519	192,4501	18,5185
	1	25	,000	,0000	,0000
Dexibuprofen gesamt Tage	0	108	,046	,4811	,0463
	1	25	,000	,0000	,0000
Dexibuprofen gesamt mg/kg	0	108	,363108206245461	3,773531171174024	,363108206245461
	1	25	,000000000000000000	,000000000000000000	,000000000000000000
Dexibuprofen gesamt mg/kg/Tag	0	108	,072621641249092	,754706234234805	,072621641249092
	1	25	,000000000000000000	,000000000000000000	,000000000000000000
Mefenaminsäure gesamt mg	0	108	212,963	1943,3612	187,0000
	1	25	720,000	2491,9872	498,3974
Mefenaminsäure gesamt Tage	0	108	,213	1,9434	,1870
	1	25	,720	2,4920	,4984
Mefenaminsäure gesamt mg/kg	0	108	3,714225589225589	35,142931650231030	3,381630174728917
	1	25	11,727272727272727	44,242505318522640	8,848501063704528
Mefenaminsäure gesamt mg/kg/Tag	0	108	,284090909090909	2,113844190000014	,203404752020239
	1	25	1,727272727272727	4,866945206942742	,973389041388548
NSAR total mg (exkl. Metamizol, Paracetamol)	0	108	1463,509	2074,5907	199,6276
	1	25	2031,040	2356,0577	471,2115
NSAR total Tage (exkl. Novalgin, Perfalgan)	0	108	8,315	5,2358	,5038
	1	25	9,280	4,0158	,8032
NSAR total mg/kg (exkl. Novalgin, Perfalgan)	0	108	23,610599123292836	37,085054276761640	3,568511011600036
	1	25	31,946984476356064	42,431255114439020	8,486251022887803
NSAR total mg/kg/Tag (exkl. Novalgin, Perfalgan)	0	108	2,494412157586259	1,726555135637570	,166137845388514
	1	25	3,307932265208743	3,319976108568366	,663995221713673
NSAR inkl. Metamizol Paracetamol mg total	0	108	14469,065	15281,5710	1470,4699
	1	25	15601,040	12015,7398	2403,1480
NSAR inkl. Novalgin, Perfalgan Tage total	0	108	8,704	5,2973	,5097
	1	25	9,400	3,9370	,7874
NSAR inkl. Novalgin, Perfalgan mg/kg total	0	108	228,539056359186400	235,354336171152280	22,646981557226740
	1	25	235,530448712604700	180,735206709516400	36,147041341903280
	0	108	22,741449481033460	17,936414043992160	1,725932246099243

NSAR inkl. Novalgin, Perfalgan mg/kg/Tag total	1	25	23,88077236214 8610	15,045105155565 002	3,0090210311130 01
---	---	----	------------------------	------------------------	-----------------------

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-seitig)	Mittelwertdifferenz	Standardfehlerdifferenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Unterer	Oberer
Alter	Varianzgleichheit angenommen	,822	,366	-2,857	131	,005	-2,67778	,93716	-4,53170	-,82385
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-3,169	41,012	,003	-2,67778	,84503	-4,38434	-,97122
Gewicht kg	Varianzgleichheit angenommen	1,510	,221	-1,032	131	,304	-2,147	2,080	-6,262	1,969
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-1,129	40,232	,266	-2,147	1,902	-5,989	1,696
Größe cm	Varianzgleichheit angenommen	6,135	,015	-1,056	129	,293	-2,186	2,070	-6,281	1,909
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-1,307	49,723	,197	-2,186	1,672	-5,545	1,173
Metamizol präop mg	Varianzgleichheit angenommen	,274	,601	,213	131	,832	356,8519	1674,1223	-2954,9613	3668,6650
	Varianzgleichheit nicht angenommen			,235	40,776	,815	356,8519	1515,6631	-2704,6018	3418,3055
Metamizol präop Tage	Varianzgleichheit angenommen	,028	,867	-,069	131	,945	-,0448	,6527	-1,3359	1,2463
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,072	37,748	,943	-,0448	,6263	-1,3131	1,2234
Metamizol präop mg/kg	Varianzgleichheit angenommen	,399	,529	,275	131	,784	6,983594123610466	25,421729248256410	-43,306650409159390	57,273838656380320
	Varianzgleichheit nicht angenommen			,307	41,374	,761	6,983594123610466	22,783483440442957	-39,015967552579255	52,983155799800190

Metamizol präop mg/kg/Tag	Varianz- gleichheit angenom- men	1,97 1	,163	,420	131	,675	1,73248 0489242 290	4,1249132 43110059	- 6,42758 1859257 996	9,89254 283774 2576
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			,504	46,379	,617	1,73248 0489242 290	3,4399004 61651397	- 5,19015 3937415 516	8,65511 491590 0096
Parazeta- mol präop mg	Varianz- gleichheit angenom- men	,938	,335	,480	131	,632	9,2593	19,3014	-28,9235	47,4420
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			1,00 0	107,00 0	,320	9,2593	9,2593	-9,0961	27,6147
Parazeta- mol präop Tage	Varianz- gleichheit angenom- men	,938	,335	,480	131	,632	,0093	,0193	-,0289	,0474
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			1,00 0	107,00 0	,320	,0093	,0093	-,0091	,0276
Parazeta- mol präop mg/kg	Varianz- gleichheit angenom- men	,938	,335	,480	131	,632	,128600 8230452 68	,26807468 5554896	- ,401714 8513113 76	,658916 497401 911
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			1,00 0	107,00 0	,320	,128600 8230452 68	,12860082 3045267	- ,126335 3099505 21	,383536 956041 056
Parazeta- mol präop mg/kg/Tag	Varianz- gleichheit angenom- men	,938	,335	,480	131	,632	,128600 8230452 68	,26807468 5554896	- ,401714 8513113 76	,658916 497401 911
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			1,00 0	107,00 0	,320	,128600 8230452 68	,12860082 3045267	- ,126335 3099505 21	,383536 956041 056
Diclofenac präop mg	Varianz- gleichheit angenom- men	,014	,905	-,099	131	,921	-12,5556	126,4271	- 262,658 5	237,547 4
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			-,100	36,135	,921	-12,5556	125,8982	- 267,855 9	242,744 8
Diclofenac präop Tage	Varianz- gleichheit angenom- men	,003	,954	,089	131	,930	,0748	,8443	-1,5955	1,7451
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			,092	37,812	,927	,0748	,8092	-1,5636	1,7132
Diclofenac präop mg/kg	Varianz- gleichheit angenom- men	,000	,984	-,007	131	,995	-,013247 2136322 74	2,0173012 53278744	- 4,00395 0298105 149	3,97745 587084 0600
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			-,007	38,054	,995	-,013247 2136322 74	1,9234834 17850359	- 3,90695 5865958 131	3,88046 143869 3583

Diclofenac präop mg/kg/Tag	Varianz- gleichheit angenom- men	,279	,598	-,081	131	,935	-,020164 5449991 27	,24754143 3441939	-,509860 5486901 94	,469531 458691 940
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			-,079	34,885	,937	-,020164 5449991 27	,25459885 2889387	-,537088 3929976 89	,496759 302999 435
Nimesulid präop mg	Varianz- gleichheit angenom- men	,940	,334	-,494	131	,622	-11,0370	22,3418	-55,2344	33,1603
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			-,429	31,449	,671	-11,0370	25,7092	-63,4410	41,3670
Nimesulid präop Tage	Varianz- gleichheit angenom- men	,940	,334	-,494	131	,622	-,0552	,1117	-,2762	,1658
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			-,429	31,449	,671	-,0552	,1285	-,3172	,2068
Nimesulid präop mg/kg	Varianz- gleichheit angenom- men	,729	,395	-,437	131	,663	-,169705 6030389 36	,38840176 5607042	-,938056 9444677 41	,598645 738389 869
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			-,393	32,379	,697	-,169705 6030389 36	,43175144 9819414	-,104875 1200180 049	,709339 994102 176
Nimesulid präop mg/kg/Tag	Varianz- gleichheit angenom- men	1,28 4	,259	-,574	131	,567	-,066856 6001899 34	,11649901 0860132	-,297319 4332556 15	,163606 232875 748
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			-,473	30,205	,640	-,066856 6001899 34	,14134385 1144371	-,355437 2470084 66	,221724 046628 599
Lornoxi- cam präop mg	Varianz- gleichheit angenom- men	,056	,814	,105	130	,916	,3649	3,4672	-6,4945	7,2242
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			,175	104,30 9	,861	,3649	2,0842	-3,7681	4,4978
Lornoxi- cam präop Tage	Varianz- gleichheit angenom- men	,052	,820	,101	131	,919	,0219	,2157	-,4048	,4485
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			,169	103,73 0	,866	,0219	,1295	-,2350	,2787
Lornoxi- cam präop mg/kg	Varianz- gleichheit angenom- men	,052	,820	,101	131	,919	,0074	,0734	-,1378	,1527
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			,169	103,73 0	,866	,0074	,0441	-,0800	,0949

Lornoxicam präop mg/kg/Tag	Varianzgleichheit angenommen	5,143	,025	-1,135	131	,258	-,0105	,0092	-,0287	,0078
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,749	26,624	,461	-,0105	,0140	-,0392	,0182
Dexibuprofen präop mg	Varianzgleichheit angenommen	,938	,335	,480	131	,632	3,7037	7,7206	-11,5694	18,9768
	Varianzgleichheit nicht angenommen			1,000	107,000	,320	3,7037	3,7037	-3,6385	11,0459
Dexibuprofen präop Tage	Varianzgleichheit angenommen	,938	,335	,480	131	,632	,0093	,0193	-,0289	,0474
	Varianzgleichheit nicht angenommen			1,000	107,000	,320	,0093	,0093	-,0091	,0276
Dexibuprofen präop mg/kg	Varianzgleichheit angenommen	,938	,335	,480	131	,632	,072621641249092	,151383351842765	-,226850739564071	,372094022062256
	Varianzgleichheit nicht angenommen			1,000	107,000	,320	,072621641249092	,072621641249092	-,071342292677941	,216585575176126
Dexibuprofen präop mg/kg/Tag	Varianzgleichheit angenommen	,938	,335	,480	131	,632	,072621641249092	,151383351842765	-,226850739564071	,372094022062256
	Varianzgleichheit nicht angenommen			1,000	107,000	,320	,072621641249092	,072621641249092	-,071342292677941	,216585575176126
Mefenaminsäure präop mg	Varianzgleichheit angenommen	6,027	,015	-1,353	131	,179	-381,1111	281,7803	-938,5398	176,3176
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-1,131	30,534	,267	-381,1111	336,8376	-1068,5214	306,2991
Mefenaminsäure präop Tage	Varianzgleichheit angenommen	6,027	,015	-1,353	131	,179	-,3811	,2818	-,9385	,1763
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-1,131	30,534	,267	-,3811	,3368	-1,0685	,3063
Mefenaminsäure präop mg/kg	Varianzgleichheit angenommen	4,192	,043	-1,151	131	,252	-5,723484848484848	4,973365266680517	-15,561987688699846	4,115017991730150
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,994	31,299	,328	-5,723484848484848	5,757238590624755	-17,460912961702390	6,013943264732694

Mefenaminsäure präop mg/kg/Tag	Varianzgleichheit angenommen	20,956	,000	-2,300	131	,023	-1,4431818181818181	,627334899816260	-2,684199894002298	-202163742361338
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-1,451	26,131	,159	-1,4431818181818181	,994414259270115	3,486732565657336	,600368929293700
Diclofenac postop mg	Varianzgleichheit angenommen	,237	,627	-,362	131	,718	-46,5556	128,7541	-301,2619	208,1508
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,363	36,097	,719	-46,5556	128,3342	-306,8051	213,6940
Diclofenac postop Tage	Varianzgleichheit angenommen	,641	,425	,444	131	,657	7,8926	17,7590	-27,2389	43,0241
	Varianzgleichheit nicht angenommen			,923	108,428	,358	7,8926	8,5466	-9,0474	24,8326
Diclofenac postop mg/kg	Varianzgleichheit angenommen	,060	,807	-,154	131	,878	-,321516905716299	2,083439973601532	-4,443058155667062	3,800024344234464
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,154	35,881	,878	-,321516905716299	2,087805352684837	-4,556270698109673	3,913236886677074
Diclofenac postop mg/kg/Tag	Varianzgleichheit angenommen	4,277	,041	-,091	131	,928	-,016267862822504	,178985395149163	-3,70343669465878	,337807943820871
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,126	62,307	,900	-,016267862822504	,129264444173383	-2,74638505899970	,242102780254962
Metamizol postop mg	Varianzgleichheit angenommen	,384	,537	-,468	131	,641	-1044,7222	2234,3192	-5464,7386	3375,2942
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,498	38,769	,622	-1044,7222	2099,5364	-5292,2460	3202,8016
Metamizol postop Tage	Varianzgleichheit angenommen	,115	,735	-,445	131	,657	-,3570	,8017	-1,9430	1,2289
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,450	36,357	,656	-,3570	,7941	-1,9669	1,2529
Metamizol postop mg/kg	Varianzgleichheit angenommen	,885	,349	-,223	131	,824	-7,724882380831275	34,607975995839120	-76,187714260544960	60,73794949882415
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,243	40,035	,809	-7,724882380831275	31,746586183193630	-71,885355857598570	56,435591095936020

Metamizol postop mg/kg/Tag	Varianz- gleichheit angenom- men	,240	,625	-,701	131	,485	- 2,88016 9336498 931	4,1107207 54629602	- 11,0121 5555731 9600	5,25181 688432 1739
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			-,706	36,281	,485	- 2,88016 9336498 931	4,0789897 33163907	- 11,1505 1754086 0358	5,39017 886786 2497
Parazeta- mol postop mg	Varianz- gleichheit angenom- men	3,04 3	,083	,873	131	,384	126,666 7	145,0598	- 160,296 3	413,629 6
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			1,58 8	127,03 0	,115	126,666 7	79,7460	-31,1360	284,469 4
Parazeta- mol postop Tage	Varianz- gleichheit angenom- men	3,29 3	,072	,887	131	,377	,0896	,1010	-,1102	,2895
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			1,44 2	96,639	,153	,0896	,0622	-,0338	,2130
Parazeta- mol postop mg/kg	Varianz- gleichheit angenom- men	3,69 6	,057	,952	131	,343	2,20599 5887521 955	2,3178163 42455817	- 2,37919 7727981 128	6,79118 950302 5039
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			1,78 4	130,69 6	,077	2,20599 5887521 955	1,2365053 91105448	- ,240159 7900398 53	4,65215 156508 3764
Parazeta- mol po- stop mg/kg/Tag	Varianz- gleichheit angenom- men	3,88 7	,051	,936	131	,351	1,10802 5835303 538	1,1833363 30421106	- 1,23289 5698406 431	3,44894 736901 3506
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			1,41 3	78,022	,162	1,10802 5835303 538	,78413421 8710778	- ,453058 4516954 32	2,66911 012230 2508
Nimesulid postop mg	Varianz- gleichheit angenom- men	,206	,651	-,271	130	,787	-9,5701	35,2881	-79,3833	60,2431
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			-,323	46,001	,748	-9,5701	29,6687	-69,2900	50,1498
Nimesulid postop Tage	Varianz- gleichheit angenom- men	,274	,602	-,310	130	,757	-,0556	,1792	-,4101	,2990
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			-,365	42,039	,717	-,0556	,1523	-,3629	,2518
Nimesulid postop mg/kg	Varianz- gleichheit angenom- men	,203	,653	-,273	130	,785	- ,166191 8328585 00	,60887536 4918021	- 1,37077 8924171 465	1,03839 525845 4466
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			-,325	42,929	,746	- ,166191 8328585 00	,51067535 4411503	- 1,19611 5751625 615	,863732 085908 616

Nimesulid postop mg/kg/Tag	Varianz- gleichheit angenom- men	4,98 4	,027	- 1,14 7	130	,254	- ,175688 5090218 42	,15323650 8744416	- ,478848 6153208 42	,127471 59277 157
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			- ,875	27,416	,389	- ,175688 5090218 42	,20081621 8179497	- ,587437 1767144 25	,236060 158670 740
Lornoxi- cam postop mg	Varianz- gleichheit angenom- men	5,80 8	,017	- 1,15 1	131	,252	-3,8341	3,3300	-10,4216	2,7535
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			- ,657	25,211	,517	-3,8341	5,8315	-15,8393	8,1711
Lornoxi- cam postop Tage	Varianz- gleichheit angenom- men	5,80 8	,017	- 1,15 1	131	,252	-,2396	,2081	-,6514	,1721
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			- ,657	25,211	,517	-,2396	,3645	-,9900	,5107
Lornoxi- cam postop mg/kg	Varianz- gleichheit angenom- men	7,11 1	,009	- 1,27 6	131	,204	-,0872	,0683	-,2223	,0480
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			- ,704	24,946	,488	-,0872	,1237	-,3421	,1677
Lornoxi- cam postop mg/kg/Tag	Varianz- gleichheit angenom- men	,000	,994	,010	130	,992	,0001	,0142	-,0280	,0283
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			,010	34,307	,992	,0001	,0149	-,0302	,0305
Dexibu- profen postop mg	Varianz- gleichheit angenom- men	,938	,335	,480	131	,632	14,8148	30,8822	-46,2776	75,9072
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			1,00 0	107,00 0	,320	14,8148	14,8148	-14,5538	44,1835
Dexibu- profen postop Tage	Varianz- gleichheit angenom- men	,938	,335	,480	131	,632	,0370	,0772	-,1157	,1898
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			1,00 0	107,00 0	,320	,0370	,0370	-,0364	,1105
Dexibu- profen postop mg/kg	Varianz- gleichheit angenom- men	,938	,335	,480	131	,632	,290486 5649963 69	,60553340 7371060	- ,907402 9582562 86	1,48837 608824 9023
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			1,00 0	107,00 0	,320	,290486 5649963 69	,29048656 4996369	- ,285369 1707117 65	,866342 300704 503

Dexibuprofen postop mg/kg/Tag	Varianzgleichheit angenommen	,938	,335	,480	131	,632	,072621 6412490 92	,15138335 1842765	- ,226850 7395640 71	,372094 022062 256
	Varianzgleichheit nicht angenommen			1,00 0	107,00 0	,320	,072621 6412490 92	,07262164 1249092	- ,071342 2926779 41	,216585 575176 126
Mefenaminsäure postop mg	Varianzgleichheit angenommen	1,83 9	,177	-,695	131	,489	- 125,925 9	181,2936	- 484,567 9	232,716 0
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,590	30,906	,559	- 125,925 9	213,2767	- 560,960 6	309,108 8
Mefenaminsäure postop Tage	Varianzgleichheit angenommen	1,83 9	,177	-,695	131	,489	-,1259	,1813	-,4846	,2327
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,590	30,906	,559	-,1259	,2133	-,5610	,3091
Mefenaminsäure postop mg/kg	Varianzgleichheit angenommen	1,83 9	,177	-,695	131	,489	- 2,28956 2289562 289	3,2962467 94682112	- 8,81032 4733615 610	4,23120 015449 1031
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,590	30,906	,559	- 2,28956 2289562 289	3,8777589 35727399	- 10,1992 8377928 8823	5,62015 920016 4244
Mefenaminsäure postop mg/kg/Tag	Varianzgleichheit angenommen	5,14 3	,025	-,113 5	131	,258	- ,558922 5589225 59	,49243099 1981851	- 1,53306 8525172 287	,415223 407327 169
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,749	26,624	,461	- ,558922 5589225 59	,74650344 8765135	- 2,09163 4517763 148	,973789 399918 031
Diclofenac gesamt mg	Varianzgleichheit angenommen	,105	,746	-,296	131	,768	-54,7130	184,8617	- 420,413 6	310,987 6
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,339	43,097	,736	-54,7130	161,2338	- 379,850 8	270,424 8
Diclofenac gesamt Tage	Varianzgleichheit angenommen	,177	,675	-,524	131	,601	-,5789	1,1046	-2,7641	1,6064
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,588	41,688	,560	-,5789	,9849	-2,5669	1,4091
Diclofenac gesamt mg/kg	Varianzgleichheit angenommen	,342	,559	-,096	131	,923	- ,293046 9602025 17	3,0455237 92598846	- 6,31781 9498863 291	5,73172 557845 8257
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,109	42,228	,914	- ,293046 9602025 17	2,6919567 82533996	- 5,72476 7561550 255	5,13867 364114 5221

Diclofenac gesamt mg/kg/Tag	Varianz- gleichheit angenom- men Varianz- gleichheit nicht ange- nommen	5,29 5	,023	,179	131	,858	,027753 0549394 90	,15525818 2763114	- ,279384 6657333 09	,334890 775612 289
Metamizol gesamt mg	Varianz- gleichheit angenom- men Varianz- gleichheit nicht ange- nommen	1,14 8	,286	-,288	131	,773	- 891,111 1	3089,3385	- 7002,55 95	5220,33 73
Metamizol gesamt Tage	Varianz- gleichheit angenom- men Varianz- gleichheit nicht ange- nommen	,904	,343	-,421	131	,675	-,4667	1,1092	-2,6610	1,7276
Metamizol gesamt mg/kg	Varianz- gleichheit angenom- men Varianz- gleichheit nicht ange- nommen	2,22 6	,138	-,079	131	,937	- 3,73107 0668075 546	47,227132 99328786 0	- 97,1576 0525273 5540	89,6954 639165 84440
Metamizol gesamt mg/kg/Tag	Varianz- gleichheit angenom- men Varianz- gleichheit nicht ange- nommen	1,83 7	,178	-,274	131	,784	- 1,06654 2805135 182	3,8893789 94563908	- 8,76066 2225852 908	6,62757 661558 2544
Parazeta- mol ge- samt mg	Varianz- gleichheit angenom- men Varianz- gleichheit nicht ange- nommen	3,40 0	,067	,916	131	,362	135,925 9	148,4641	- 157,771 6	429,623 4
Parazeta- mol ge- samt Tage	Varianz- gleichheit angenom- men Varianz- gleichheit nicht ange- nommen	3,70 0	,057	,933	131	,353	,0989	,1060	-,1108	,3086
Parazeta- mol ge- samt mg/kg	Varianz- gleichheit angenom- men Varianz- gleichheit nicht ange- nommen	4,06 2	,046	,990	131	,324	2,33459 6710567 223	2,3580422 35061872	- 2,33017 3315964 083	6,99936 673709 8529
				1,86 2	130,85 0	,065	2,33459 6710567 223	1,2538864 11321651	- ,145916 2391358 33	4,81510 966027 0279

Parazeta- mol ge- samt mg/kg/Tag	Varianz- gleichheit angenom- men Varianz- gleichheit nicht ange- nommen	3,88 7	,051	,936	131	,351	1,10802 5835303 538	1,1833363 30421106	- 1,23289 5698406 431	3,44894 736901 3506
				1,41 3	78,022	,162	1,10802 5835303 538	,78413421 8710778	- ,453058 4516954 32	2,66911 012230 2508
Nimesulid gesamt mg	Varianz- gleichheit angenom- men Varianz- gleichheit nicht ange- nommen	,470	,494	-,391	131	,697	-20,8148	53,2747	- 126,204 9	84,5753
				-,453	43,892	,653	-20,8148	45,9283	- 113,383 6	71,7540
Nimesulid gesamt Tage	Varianz- gleichheit angenom- men Varianz- gleichheit nicht ange- nommen	,470	,494	-,391	131	,697	-,1041	,2664	-,6310	,4229
				-,453	43,892	,653	-,1041	,2296	-,5669	,3588
Nimesulid gesamt mg/kg	Varianz- gleichheit angenom- men Varianz- gleichheit nicht ange- nommen	,357	,551	-,346	131	,730	- ,313675 2136752 14	,90629525 8657534	- 2,10654 3422272 917	1,47919 299492 2489
				-,407	44,903	,686	-,313675 2136752 14	,77041349 6410626	- 1,86545 9806124 061	1,23810 937877 3634
Nimesulid gesamt mg/kg/Tag	Varianz- gleichheit angenom- men Varianz- gleichheit nicht ange- nommen	4,56 4	,035	- 1,09 6	131	,275	- ,164577 3979107 31	,15022455 5135178	- ,461757 4024178 13	,132602 606596 351
				-,850	29,001	,402	-,164577 3979107 31	,19364499 1373725	- ,560625 5773183 25	,231470 781496 863
Lornoxi- cam ge- samt mg	Varianz- gleichheit angenom- men Varianz- gleichheit nicht ange- nommen	1,64 5	,202	-,630	130	,530	-3,7778	5,9971	-15,6422	8,0867
				-,491	27,768	,627	-3,7778	7,6911	-19,5383	11,9827
Lornoxi- cam ge- samt Tage	Varianz- gleichheit angenom- men Varianz- gleichheit nicht ange- nommen	1,46 5	,228	-,593	131	,554	-,2178	,3673	-,9444	,5089
				-,470	29,411	,642	-,2178	,4632	-1,1647	,7291
Lornoxi- cam ge- samt mg/kg	Varianz- gleichheit angenom- men Varianz- gleichheit nicht ange- nommen	1,71 8	,192	-,645	131	,520	-,0797	,1237	-,3244	,1650
				-,506	29,232	,616	-,0797	,1575	-,4016	,2422

Lornoxicam gesamt mg/kg/Tag	Varianzgleichheit angenommen	,000	,991	,001	131	,999	,0000	,0142	-,0280	,0281
	Varianzgleichheit nicht angenommen			,001	34,114	,999	,0000	,0149	-,0303	,0303
Dexibuprofen gesamt mg	Varianzgleichheit angenommen	,938	,335	,480	131	,632	18,5185	38,6028	-57,8469	94,8840
	Varianzgleichheit nicht angenommen			1,000	107,000	,320	18,5185	18,5185	-18,1923	55,2293
Dexibuprofen gesamt Tage	Varianzgleichheit angenommen	,938	,335	,480	131	,632	,0463	,0965	-,1446	,2372
	Varianzgleichheit nicht angenommen			1,000	107,000	,320	,0463	,0463	-,0455	,1381
Dexibuprofen gesamt mg/kg	Varianzgleichheit angenommen	,938	,335	,480	131	,632	,363108 2062454 61	,75691675 9213824	- 1,13425 3697820 357	1,86047 011031 1279
	Varianzgleichheit nicht angenommen			1,000	107,000	,320	,363108 2062454 61	,36310820 6245461	- ,356711 4633897 06	1,08292 787588 0629
Dexibuprofen gesamt mg/kg/Tag	Varianzgleichheit angenommen	,938	,335	,480	131	,632	,072621 6412490 92	,15138335 1842765	- ,226850 7395640 71	,372094 022062 256
	Varianzgleichheit nicht angenommen			1,000	107,000	,320	,072621 6412490 92	,07262164 1249092	- ,071342 2926779 41	,216585 575176 126
Mefenaminsäure gesamt mg	Varianzgleichheit angenommen	3,881	,051	- 1,112	131	,268	- 507,037 0	456,0648	- 1409,24 20	395,167 9
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,952	31,095	,348	- 507,037 0	532,3242	- 1592,58 53	578,511 2
Mefenaminsäure gesamt Tage	Varianzgleichheit angenommen	3,881	,051	- 1,112	131	,268	-,5070	,4561	-1,4092	,3952
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,952	31,095	,348	-,5070	,5323	-1,5926	,5785
Mefenaminsäure gesamt mg/kg	Varianzgleichheit angenommen	2,912	,090	-,976	131	,331	- 8,01304 7138047 138	8,2070445 00469898	- 24,2485 3886205 1840	8,22244 458595 7565
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-,846	31,372	,404	- 8,01304 7138047 138	9,4726656 07579383	- 27,3233 8447050 4774	11,2972 901944 10497

Mefenaminsäure gesamt mg/kg/Tag	Varianz- gleichheit angenom- men	20,9 56	,000	- 2,30 0	131	,023	- 1,44318 1818181 818	,62733489 9816260	- 2,68419 9894002 298	- ,202163 742361 338
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			- 1,45 1	26,131	,159	- 1,44318 1818181 818	,99441425 9270115	3,48673 2565657 337	,600368 929293 700
NSAR to- tal mg (exkl. Me- tamizol, Parazeta- mol)	Varianz- gleichheit angenom- men	,515	,474	- 1,20 1	131	,232	- 567,530 7	472,5068	- 1502,26 18	367,200 4
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			- 1,10 9	33,148	,275	- 567,530 7	511,7533	- 1608,52 36	473,462 1
NSAR to- tal Tage (exkl. No- valgin, Perfalgan)	Varianz- gleichheit angenom- men	,723	,397	- 0,864	131	,389	- 0,9652	1,1174	- 3,1756	1,2453
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			- 1,01 8	45,040	,314	- 0,9652	,9481	- 2,8747	,9443
NSAR to- tal mg/kg (exkl. No- valgin, Perfalgan)	Varianz- gleichheit angenom- men	,438	,509	- 0,985	131	,326	- 8,33638 5353063 228	8,4606600 68293228	- 25,0735 8916748 4727	8,40081 846135 8270
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			- 0,906	33,007	,372	- 8,33638 5353063 228	9,2060158 19200779	- 27,0660 2523876 7335	10,3932 545326 40878
NSAR to- tal mg/kg/Tag (exkl. No- valgin, Perfalgan)	Varianz- gleichheit angenom- men	5,05 7	,026	- 1,73 7	131	,085	- 0,813520 1076224 84	,46841276 5817816	- 1,74015 2293230 577	,113112 077985 609
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			- 1,18 9	27,075	,245	- 0,813520 1076224 84	,68446434 3942712	- 2,21774 2224715 268	,590702 009470 299
NSAR inkl. Meta- mizol Pa- razetamol mg total	Varianz- gleichheit angenom- men	1,33 7	,250	- 0,346	131	,730	- 1131,97 52	3270,9035	- 7602,60 25	5338,65 21
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			- 0,402	43,954	,690	- 1131,97 52	2817,3395	- 6810,11 69	4546,16 65
NSAR inkl. No- valgin, Perfalgan Tage total	Varianz- gleichheit angenom- men	,838	,362	- 0,618	131	,538	- 0,6963	1,1265	- 2,9247	1,5321
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			- 0,742	46,499	,462	- 0,6963	,9380	- 2,5838	1,1912
NSAR inkl. No- valgin, Perfalgan mg/kg to- tal	Varianz- gleichheit angenom- men	1,97 0	,163	- 0,139	131	,890	- 6,99139 2353418 320	50,234005 14837082 0	- 106,366 2373178 00810	92,3834 526109 64170
	Varianz- gleichheit nicht ange- nommen			- 0,164	44,985	,871	- 6,99139 2353418 320	42,655531 54547054 5	- 92,9048 4400379 1600	78,9220 592969 54960

NSAR inkl. No- valgin, Perfalgan mg/kg/Tag total	Varianz- gleichheit angenom- men Varianz- gleichheit nicht ange- nommen	2,33 2	,129	-,294	131	,769	- 1,13932 2881115 149	3,8712861 76039982	- 8,79765 0390945 552	6,51900 462871 5255
				-,328	41,385	,744	- 1,13932 2881115 149	3,4688686 46087010	- 8,14286 6191251 859	5,86422 042902 1561