

Diplomarbeit

**Gendervergleich der postoperativen
Schmerzintensität und des
Schmerzmittelverbrauchs nach lateraler
Thoracotomie**

eingereicht von

Daniel Famara Auinger

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. 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 01.12.2016

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 01.12.16

Daniel Auinger eh

Danksagungen

Allen voran möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin, Frau Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Freyja-Maria Smolle-Jüttner, bedanken. Sie stand mir bei der Erstellung dieser Arbeit jederzeit mit Rat und Tat zu Seite und konnte für Fragen und Probleme stets rasche Antworten und unkomplizierte Lösungen anbieten. Auch recht herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Dr.ⁱⁿ med. univ. Anneliese Strießnig, welche mich bei der Datenerfassung tatkräftig unterstützt hat. Nicht unerwähnt lassen möchte ich auch noch Herrn Univ.-Prof. Dr. med. univ. Josef Smolle, der maßgeblichen Anteil an der Umsetzung der statistischen Auswertung hat.

Großer Dank ergeht auch an meine Familie, die mich in meiner Ausbildungslaufbahn stets unterstützt hat. Ihr habt es mir ermöglicht, dieses Studium zu absolvieren und das Ziel, Mediziner zu werden, zu realisieren. Dies ist keineswegs selbstverständlich.

Nicht vergessen möchte ich all meine Freundinnen und Freunde, die diese 6 Jahre Studienzeit zu so einem tollen Lebensabschnitt werden haben lassen. Ohne euch wäre es nur halb so schön gewesen!

Zuletzt ergeht von Herzen Dank an meine Julia, die immer für mich da ist. Sie ist bei allen Herausforderungen, so auch bei dieser Arbeit, ein unverzichtbarer Rückhalt für mich – danke, dass es dich gibt!

Zusammenfassung

Einleitung

Der Schmerz nach Thorakotomie wird generell als eine der schwerwiegendsten Schmerzsituationen bewertet. Hohe postoperative Schmerzintensität ist insbesondere in der Thoraxchirurgie mit schwerwiegenden Komplikationen vor allem respiratorischer Art assoziiert. Trotz starkem Zuwachs an Publikationen, die sich mit Gender-Fragestellungen auseinandersetzen, liegt für den akuten Schmerz nach Thorakotomie aktuell kaum Literatur vor. Anhand einer repräsentativen Fallzahl soll in dieser Studie die Frage nach Gender-Unterschieden nach Thorakotomie beantwortet werden. Entgegen dem Trend in der Literatur zu generell stärker ausgeprägtem Schmerzempfinden beim weiblichen Geschlecht weist die Datenlage zu postoperativem Schmerz starke Heterogenität auf.

Methoden

Im Rahmen einer retrospektiven Single-Center-Studie wurden VAS-Werte (Visuelle Analog Skala), Analgetikabedarf und der Zeitpunkt der p.o.-Umstellung bei 346 Patientinnen und Patienten in Hinblick auf Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, Body Mass Index (BMI), Dignität der Grunderkrankung, operativen Zugangsweg, intrathorakalen Eingriff und Verwendung einer Patientenkontrollierten Analgesie (PCA) ausgewertet.

Ergebnisse

Es konnten keine signifikanten Gender-Unterschiede gefunden werden. Benigne Indikation, posterolaterale Thorakotomie, großes Resektionsausmaß, keine Verwendung einer PCA und niedrigeres Alter waren signifikant mit höherer Schmerzintensität und höherem Bedarf an Schmerzmitteln verbunden.

Diskussion

Eine generell höher dosierte Schmerztherapie bei weiblichen Patienten ist anhand der Ergebnisse nicht zu empfehlen. Nichtsdestotrotz sollte eine individualisierte und leitlinienkonforme Schmerztherapie, welche die Bedeutung der in der Studie gezeigten Einflussfaktoren berücksichtigt, angestrebt werden.

Abstract

Background

Pain after thoracotomy is generally considered as one of the most painful situations. High intensity of postoperative pain is associated with severe complications, in thoracic surgery particularly with respiratory problems. Despite the increase of scientific work dealing with gender in the last years, the number of papers regarding acute postoperative pain after thoracotomy is very limited. By analysing a representative number of cases we try to figure out whether there is an influence of gender on acute postoperative pain after thoracotomy. Even though recent literature is stating higher pain sensitivity in women in general, findings about postoperative pain in particular are very inconclusive.

Methods

VAS-Scales (Visual Analog Scale), analgesics consumption and the postoperative day when the intravenous pain medication is replaced by oral painkillers were analysed in a retrospective single-center study according to gender, age, weight, height, body mass index (BMI), dignity of the underlying disease, surgical approach, intrathoracal intervention and the use of a patient controlled analgesia system (PCA).

Result

No significant gender-specific differences were found. Benign disease, posterolateral thoracotomy, large extent of resection, no use of a PCA system and younger age were associated with higher pain intensity and more demand for analgesics.

Discussion

Based on the findings of this study it doesn't seem to be reasonable to recommend higher doses of analgesics for postoperative pain release in female patients generally. Nevertheless the aim should be an individualised and guideline-based treatment which considers the influence factors identified by this study.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	IV
INHALTSVERZEICHNIS	V
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VIII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	X
TABELLENVERZEICHNIS	XI
1 EINLEITUNG	1
1.1 SCHMERZ UND GENDER	1
1.1.1 Postoperativer Schmerz und Gender	2
1.1.1.1 <i>Postoperativer Schmerz nach Thorakotomie und Gender</i>	3
1.2 GRUNDLAGEN SCHMERZ	4
1.2.1 Pathophysiologie des Schmerzes	4
1.2.1.1 <i>Einteilung</i>	4
1.2.1.2 <i>Schmerzbahn</i>	5
1.2.1.3 <i>Sensibilisierung</i>	6
1.2.1.4 <i>Körpereigene Schmerzhemmung</i>	6
1.2.2 Schmerzmessung.....	7
1.2.3 Schmerztherapie	8
1.2.3.1 <i>WHO-Stufenschema</i>	8
1.2.3.2 <i>Opioide</i>	9
1.2.3.3 <i>Nicht-Opioide</i>	14
1.2.3.4 <i>Lokalanästhetika</i>	17
1.2.3.5 <i>Co-Analgetika und Begleitmedikation</i>	18
1.2.3.6 <i>Regionalanalgesie</i>	18
1.2.3.7 <i>Patientenkontrollierte Analgesie (PCA)</i>	19

1.3	POSTOPERATIVER SCHMERZ	20
1.4	THORAXCHIRURGISCHE TECHNIKEN	22
1.4.1	Operative Zugänge	22
1.4.1.1	<i>Posterolaterale Thorakotomie</i>	22
1.4.1.2	<i>Anterolaterale Thorakotomie</i>	23
1.4.1.3	<i>Thorakotomie-Verschluss</i>	24
1.4.1.4	<i>Mediane, longitudinale Sternotomie</i>	24
1.4.1.5	<i>Clamshell-Thorakotomie</i>	25
1.4.1.6	<i>VATS</i>	26
1.4.2	Intrathorakale Eingriffe	27
1.4.2.1	<i>Lobektomie</i>	27
1.4.2.2	<i>Bilobektomie</i>	28
1.4.2.3	<i>Pneumonektomie</i>	28
1.4.2.4	<i>Segmentresektion</i>	28
1.4.2.5	<i>Extraanatomische Resektionen</i>	28
1.4.3	Eingriffe an der Brustwand	29
1.4.4	Ösophaguschirurgie	29
1.5	POSTTHORAKOTOMIE-SCHMERZ	29
1.5.1	Akuter Postthorakotomie-Schmerz	29
1.5.2	Chronisches Postthorakotomie-Schmerzsyndrom	30
1.5.3	Perioperatives Schmerzmanagement bei Thorakotomie	32
2	MATERIAL UND METHODEN	34
2.1	STUDIENDESIGN UND ZIELE	34
2.2	DATEN	34
2.2.1	Einschlusskriterien	34
2.2.2	Methodik der Datenerfassung	34
2.2.3	Ausschlusskriterien	36
2.3	AUSWERTUNG	38
3	ERGEBNISSE	39
3.1	GESCHLECHT	39
3.2	DIGNITÄT	41

3.3	ZUGANG	42
3.4	ART DES INTRATHORAKALEN EINGRIFFS	45
3.5	ALTER	48
3.5.1	Altersstratifizierte Gender-Auswertung.....	49
3.6	GEWICHT, GRÖÙE, BMI	51
3.7	PCA	51
3.7.1	Auswertung im Kollektiv ohne PCA.....	54
3.8	MULTIVARIATE ANALYSE	56
4	DISKUSSION	58
4.1	GENDER	58
4.2	DIGNITÄT	59
4.3	ZUGANG	61
4.4	ART DES INTRATHORAKALEN EINGRIFFS	62
4.5	ALTER	63
4.6	GEWICHT, GRÖÙE, BMI	64
4.7	PCA	65
4.8	LIMITATIONEN	66
5	LITERATURVERZEICHNIS	67

Glossar und Abkürzungen

ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
COX	Cyclooxygenase
COX-1	Cyclooxygenase 1
COX-2	Cyclooxygenase 2
FDA	Federal Drug Administration
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IASP	International Association for the Study of Pain
ICPM	International Classification of Procedures in Medicine
NABQI	<i>N</i> -Acetyl- <i>p</i> -benzochinonimin
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRS	Numerische Ratingskala
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
p.o.	per os
PCA	Patientenkontrollierte Analgesie
PCEA	Patientenkontrollierte epidurale Analgesie
PCIA	Patientenkontrollierte intravenöse Analgesie
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
PCRA	Patientenkontrollierte regionale Analgesie
PDA	Periduralanästhesie
pKa	negativ dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
PNU	Präoperative Narkoseuntersuchung

PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
PTPS	Postthoracotomy pain syndrome
s.c.	subkutan
VAS	Visuelle Analogskala
VATS	Video-assisted thoracic surgery
VRS	Verbale Ratingskala
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Skalen zur Objektivierung der Schmerzintensität; aus (44).....	8
Abbildung 2: WHO-Stufenschema; aus (33).....	9
Abbildung 3: Modifiziertes WHO-Stufenschema; aus (44)	9
Abbildung 4: Schmerzpumpe, aus (44)	20
Abbildung 5: Posterolaterale Thorakotomie (60)	23
Abbildung 6: Anterolaterale Thorakotomie, aus (60)	24
Abbildung 7: Mediane, longitudinale Sternotomie, aus (60)	25
Abbildung 8: Clamshell-Thorakotomie, aus (60).....	26
Abbildung 9: VATS, aus (39)	27
Abbildung 10: Studienablauf.....	38
Abbildung 11: Diagramme Zielgrößen ausgewertet nach Geschlecht.....	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Umrechnungstabelle Opiode.....	35
Tabelle 2: Demografische Daten aufgeschlüsselt nach Geschlecht.....	39
Tabelle 3: Zielgrößen ausgewertet nach Geschlecht	40
Tabelle 4: Demografische Daten aufgeschlüsselt nach Dignität	41
Tabelle 5: Zielgrößen ausgewertet nach Dignität	42
Tabelle 6: Demografische Daten aufgeschlüsselt nach Zugangsart	43
Tabelle 7: Zielgrößen ausgewertet nach Zugangsart	44
Tabelle 8: Zielgrößen im postoperativen Tagesverlauf ausgewertet nach Zugangsart.....	45
Tabelle 9: Mittelwerte der Zielgrößen ausgewertet nach der Art des Eingriffs	46
Tabelle 10: Demografische Daten im Vergleich Lobektomie/Keilresektion	46
Tabelle 11: Auswertung der Zielgrößen im Vergleich Lobektomie zu Keilresektion	47
Tabelle 12: Zielgrößen im postoperativen Tagesverlauf im Vergleich zwischen Lobektomie und Keilresektion.....	48
Tabelle 13: Korrelationen Alter	49
Tabelle 14: Korrelationen Alter im postoperativen Tagesverlauf	49
Tabelle 15: Alterstratifizierte Gender-Auswertung	50
Tabelle 16: Korrelationen Gewicht, Größe, BMI	51
Tabelle 17: Demografische Daten aufgeschlüsselt nach PCA-Verwendung.....	52
Tabelle 18: Zielgrößen ausgewertet nach PCA-Verwendung.....	53
Tabelle 19: Zielgrößen im postoperativen Tagesverlauf ausgewertet nach PCA- Verwendung.....	54
Tabelle 20: Zielgrößen ausgewertet nach Geschlecht ohne PCA	55
Tabelle 21: Zielgrößen ausgewertet nach Dignität ohne PCA.....	55
Tabelle 22: Zielgrößen ausgewertet nach Zugang ohne PCA.....	56

Tabelle 23: Zielgrößen ausgewertet nach intrathorakalem Eingriff ohne PCA.....	56
Tabelle 24: Korrelationen ohne PCA	56
Tabelle 25: Multivariate Analyse.....	57

1 Einleitung

In dieser Diplomarbeit sollte mittels retrospektiver Datenanalyse anhand einer angemessenen Fallzahl herausgefunden werden, ob bei lateraler Thorakotomie in der postoperativen Akutperiode genderspezifische Unterschiede in Schmerzintensität und Analgetikaverbrauch beobachtet werden können und inwiefern weitere Faktoren darauf Einfluss haben können. Als Konsequenz auf Ergebnisse dieser Studie könnte die Erarbeitung von spezifischen Therapieschemata die Qualität der postoperativen Analgesie verbessern.

1.1 Schmerz und Gender

Die auf Gender-Unterschiede sensibilisierte, klinische und wissenschaftliche Betrachtung von Schmerzen, Schmerzsyndromen und Schmerztherapie hat sich erst in den letzten Dekaden entwickelt. So waren beispielsweise bis zum Jahr 1993 Frauen von klinischen Studien in Phase 1 und 2 durch die Richtlinien der FDA (Federal Drug Administration) ausgeschlossen. Dagegen wird man sich heute der Bedeutung und Notwendigkeit von genderbezogenen Überlegungen in der klinischen Forschung immer mehr bewusst. (1–3)

Der aktuelle Trend in der Literatur suggeriert ein stärker ausgeprägtes Schmerzerleben beim weiblichen Geschlecht. Obwohl es gerade in den letzten Jahren einen starken Zuwachs an Arbeiten zu Schmerz mit Gender-Bezug gibt, sind weitere Aspekte abzuklären, um bei bereits nachgewiesenen Gender-Unterschieden Erklärungsmechanismen und Konsequenzen für das klinische Management erarbeiten zu können. (1, 3–5)

Die terminologische Unterscheidung von „Geschlecht“ und „Gender“ ist in diesem Zusammenhang wichtig. Während sich der Begriff Geschlecht über biologische Unterschiede (Chromosomen, Geschlechtsmerkmale) definiert, impliziert der Genderbegriff psychosoziale Faktoren wie zum Beispiel die in der jeweiligen Gesellschaft etablierten Erwartungen an Geschlechterrollen. Somit ist der Genderbegriff mit dem in der heutigen Medizin etablierten biopsychosozialen Modell besser vereinbar. Auch weist der Terminus Geschlecht eine Dichotomie (männlich, weiblich) auf, die nicht auf den Begriff Gender übertragbar ist, da dieser

sich darauf bezieht, inwieweit ein Individuum das gesamte Spektrum an Männlichkeit und Weiblichkeit in sich vereint. (3, 4)

In der Literatur existiert eine Vielzahl an Arbeiten, die Gender-Unterschiede zum Thema Schmerz aufzeigen. Die Bandbreite umfasst sowohl klinische, als auch experimentelle Beobachtungen sowie Untersuchungen zur Schmerztherapie. Mechanismen, die die aufgezeigten Unterschiede erklären können, wurden dagegen noch nicht eindeutig identifiziert. In diesem Zusammenhang wurden sowohl biologische als auch psychosoziale Einflussfaktoren untersucht – die hier auffallende Dualität „biologisch ODER psychosozial“ ist jedoch eher den Studiendesigns geschuldet und steht nicht in Konflikt mit dem verbreiteten Konsens, der die Unterschiede in einem Zusammenwirken all dieser Faktoren sieht. (3, 4)

Geschlechtshormone haben offenbar per se Effekte auf Perzeption und Verarbeitung von Schmerz. Gender-Unterschiede bei der Therapie mit Opioiden zeigten dabei nicht nur hormonelle Interaktion, sondern auch geschlechterspezifische Expressionsmuster von Rezeptoren. Klinisch konnte man höhere Raten an Nebenwirkungen, aber auch zum Teil stärkere Wirkpotenz bei weiblichen Patienten beobachten. (1, 2, 4, 5)

Beim Einfluss von psychosozialen Einflussfaktoren stechen insbesondere Geschlechterrollen und die damit verbundenen Erwartungen hervor. Dies lässt sich im experimentellen Setting reproduzieren, wo eine Assoziation von männlicher Persönlichkeit mit höherer Schmerzschwelle und –toleranz sowie weiblicher Persönlichkeit mit höherer Schmerzsensitivität aufgezeigt werden kann. (3, 6, 7)

1.1.1 Postoperativer Schmerz und Gender

In der Zusammenschau der zahlreichen Studien, welche sich mit Gender-Unterschieden bei postoperativem Schmerz und Schmerztherapie befassen, ist man mit kontroversen Ergebnissen konfrontiert. Die Studien von Gagliese L et al., De Cosmo G et al., Rosseland LA et al. und Lau H et al. konnten signifikante Geschlechterunterschiede im Sinne einer höheren postoperativen Schmerzintensität bei Frauen nachweisen. (8–11)

Bei Cepeda MS et al., Uchiyama K et al. und Zeidan A et al. bestätigten sich diese Geschlechterunterschiede noch zusätzlich durch signifikant höheren Analgetikaverbrauch. (12–14)

Die Arbeiten von Mamie C et al., Kalkman CJ et al., Grodofsky SR et al, Chang K-Y et al. und Caumo W et al. ergaben keine signifikanten Unterschiede. (15–19)

Chia Y-Y et al. konnten dagegen höhere postoperative Schmerzintensität und höheren Analgetikaverbrauch bei Männern nachweisen. Auch Chia-Rong Yen et al. wiesen in ihrer Studie höheren Schmerzmittelbedarf bei Männern nach. (20, 21)

Viele Arbeiten analysierten Daten ausschließlich eines chirurgischen Eingriffes oder einer chirurgischen Subspezialität, was das Ableiten eines allgemeinen Trends erschwert. Die einschlägigen Reviews zu diesem Thema berichten von widersprüchlichen Ergebnissen mit eventuell einem leichten Trend hinsichtlich stärkerer Schmerzintensität und höherem Analgetikaverbrauch bei Frauen. (1, 22)

Angst, psychologischer Distress sowie negative Vorerfahrungen in Bezug auf operative Eingriffe gelten als Prädiktoren für hohe postoperative Schmerzintensität und hohen Analgetikaverbrauch. Diese Faktoren treten bei Frauen häufiger und stärker ausgeprägter auf als bei Männern. (22, 23)

Frauen erwarten häufiger als Männer bereits im Vorfeld des Eingriffs negative körperliche Symptome wie Übelkeit/Erbrechen (PONV), Kältegefühl, Mundtrockenheit und auch Schmerz. Diese Erwartung scheint einen Einfluss auf die tatsächlich auftretenden postoperativen Beschwerden zu haben. (24)

1.1.1.1 Postoperativer Schmerz nach Thorakotomie und Gender

In der Literatur existieren zahlreiche Arbeiten zur Schmerzsymptomatik nach Thorakotomie. Viele davon beschäftigen sich mit dem chronischen Postthorakotomie-Schmerzsyndrom, wobei sich auch einige Autoren mit Gender-Fragestellungen auseinandergesetzt haben. Zur postoperativen Akutphase nach Thorakotomie existiert in der Literatur eine Vielzahl an Publikationen, welche die Methodik der Schmerztherapie erörtern. Gender-Studien zum akuten Postthorakotomie-Schmerz finden sich dagegen kaum. (25–28)

Die Studie „Women suffer more short and long-term pain than men after major thoracotomy“ von Ochroch EA et al. aus dem Jahr 2006 wertete 120 Befragungen

zu verschiedenen Zeitpunkten postoperativ aus, die ausgeprägtere Schmerzen bei weiblichen Personen zeigten. Eine Arbeit vom selben Autor aus dem Jahr 2002 berichtete von ähnlichen Ergebnissen. Es ergaben sich signifikante Geschlechterunterschiede bei der Schmerzintensität in der postoperativen Akutphase sowie für das 48-wöchige Follow-up. Interessant erschien, dass in der Einschränkung der physischen Aktivität dagegen keine Unterschiede auftraten. (29, 30)

In einer Auswertung von NRS-Skalen während den ersten 24 postoperativen Stunden fanden Tighe PJ et al. bei Lungeneingriffen keine signifikanten Geschlechterunterschiede. Im Review „Sex differences in the incidence of severe pain events following surgery“ desselben Hauptautors ergaben sich für Operationen an der Lunge ebenfalls keine Gender-Unterschiede. (31, 32)

Mit Ausnahme der erstgenannten Publikation entsprechen die erwähnten genderspezifischen Ergebnisse nicht der Hauptfragestellung der zitierten Arbeit. Die Evaluation von möglichen Bias-Faktoren konnte der Methodik dieser Studien nicht entnommen werden. Gender-Studien, die den postoperativen Analgetikaverbrauch nach Thorakotomie mit einbezogen, konnten in der ausführlichen Literaturrecherche nicht gefunden werden.

1.2 Grundlagen Schmerz

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlerlebnis, das mit tatsächlichem oder möglichem Gewebsschaden verknüpft ist oder mit Begriffen einer derartigen Schädigung beschrieben werden kann“, lautet die Definition für Schmerz nach der International Association for the Study of Pain (IASP) aus dem Jahr 1979. (33)

1.2.1 Pathophysiologie des Schmerzes

1.2.1.1 Einteilung

Schmerz kann nach zeitlichem Aspekt in akuten und chronischen Schmerz unterteilt werden. Der Akutschmerz, der die physiologische Bedeutung eines Warnzeichens hat, und vor weiterer Schädigung des Körpers schützen soll, ist per definitionem zeitlich limitiert. Seine Dauer liegt im Bereich von Stunden bis Tagen.

Da er meist an die auslösende Ursache gekoppelt ist, ist er gut behandelbar. (33, 34)

Der chronische Schmerz hingegen dauert über Monate und Jahre an, ist häufig durch eine progrediente Verschlechterung und psychosoziale Mitbeteiligung gekennzeichnet und in der Therapie schwierig handzuhaben. (33, 35)

Nach pathophysiologischen Gesichtspunkten unterscheidet man den nozizeptiven vom neuropathischen Schmerz. Der nozizeptive Schmerz entsteht durch direkte oder indirekte Nozizeptoraktivierung und wird weiter unterteilt in somatosensorischen (Haut, Bindegewebe, Muskeln) und viszeralen Schmerz (Eingeweide). Dem neuropathischen Schmerz liegt eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems selbst zugrunde. Neben diesen beiden großen Entitäten existieren noch der sympathisch unterhaltene Schmerz sowie der nicht somatisch bedingte Schmerz. (33, 35)

1.2.1.2 Schmerzbahn

Den Beginn der Schmerzbahn stellen sogenannte Nozizeptoren dar. Es handelt sich um freie Nervenendigungen sensibler Nervenzellen, deren Zellkörper in den Spinalganglien bzw. den sensiblen Ganglien der Hirnnerven liegen. Je nach Myelinisierung des Axons unterscheidet man hier A δ -Fasern (schnellere Reizweiterleitung, 1. Schmerz) und C-Fasern (langsame Reizweiterleitung, 2. Schmerz). Nozizeptoren befinden sich in Haut, Muskulatur, Gelenken, Gefäßen sowie auch in Hohlorganen wie Gastrointestinaltrakt, Tracheobronchialbaum oder Ureter. Nozizeptoren werden nicht nur durch mechanische, chemische oder thermische Reize erregt, sondern auch durch eine Vielzahl von Elektrolyten und Mediatoren, welche bei Entzündungen freigesetzt werden („inflammatory soup“) sowie auch durch sympathische Efferenzen. (33, 36, 37)

Die nozizeptiven Reize gelangen durch die afferenten Nervenfasern über Spinalganglion und Spinalnerv zum ipsilateralen Hinterhorn des Rückenmarks. Dort erfolgt die Umschaltung auf zentrale Neurone, welche die Schmerzinformation in aufsteigenden Bahnen zu den einzelnen Hirnregionen weiterleiten. Als Hauptweg der aufsteigenden nozizeptiven Information gilt der Tractus spinothalamicus lateralis. Durch den Thalamus erreichen Schmerzsignale einerseits den somatosensorischen Cortex des Gyrus postcentralis, wo die

bewusste Wahrnehmung des Schmerzes entsteht. Andererseits gelangt Schmerzinformation auch in das limbische System, wo diese mit Emotion vermischt wird. (33, 36–38)

1.2.1.3 Sensibilisierung

Die Erregbarkeit des nozizeptiven Systems kann durch Schmerzreize erhöht werden. Von der peripheren Sensibilisierung spricht man, wenn das periphere nozizeptive Neuron selbst betroffen ist. Der Nozizeptor kann durch Mediatoren (ATP, K⁺, H⁺) direkt erregt werden, eine Herabsetzung der Erregungsschwelle durch Botenstoffe wie Prostaglandine, Histamin, Serotonin oder Neuropeptide ist ebenso möglich. (33)

Von zentraler Sensibilisierung spricht man bei Prozessen im ZNS, die eine erhöhte nozizeptive Erregbarkeit zur Folge haben. Hier kann es zu Änderung in der Funktion bzw. Verlust von Interneuronen, Aktivierung von NMDA-Rezeptoren, Hemmung der deszendierenden Bahnen und corticalen Veränderungen kommen. (33)

Ist das Ergebnis eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit im betroffenen Gebiet (z.B. OP-Wunde) sowie im unmittelbar umgebenden Bereich, so spricht man von primärer Hyperalgesie. Dieses Modell ist ein ursächlicher Aspekt bei der Entstehung chronischer Schmerzen. Schmerzempfindlichkeit außerhalb des betroffenen Gebietes wird als sekundäre Hyperalgesie bezeichnet, welche nur durch zentrale Sensibilisierungsprozesse erklärbar ist. (39)

1.2.1.4 Körpereigene Schmerzhemmung

Auf Rückenmarksebene findet die sogenannte segmentale Schmerzhemmung statt. Dort lokal vorkommende Interneurone wirken hemmend auf die Weiterleitung des Schmerzreizes. Die deszendierende Hemmung nimmt ihren Ursprung im periaquäduktalen Grau des Mittelhirns. Von dort aus ziehen Fasern absteigend zu den afferenten Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks und hemmen über Ausschüttung von Noradrenalin und Serotonin die Übertragung nozizeptiver Impulse. Die Aktivierung dieses Mechanismus erfolgt über Opiatrezeptoren, welche in großer Anzahl im periaquäduktalen Grau vorhanden sind. (33, 37)

1.2.2 Schmerzmessung

Schmerz unterliegt dem subjektiven Empfinden. Nichtsdestotrotz ist seine Einschätzung maßgeblich für die Auswahl und den Erfolg einer Therapie. Neben dem Versuch den Schmerz zu charakterisieren (Beginn, Verlauf, Qualität, Lokalisation, verstärkende bzw. reduzierende Faktoren, psychosoziale Beeinflussung, etc.) ist die Quantifizierung ein wichtiger Parameter. Meist wird hierfür die Selbstbeurteilung als Methode angewandt, verschiedene Skalen stehen als Hilfswerkzeuge zur Verfügung. (33, 35)

Für kognitiv nicht beeinträchtigte Erwachsene werden die Visuelle Analogskala (VAS), die verbale Ratingskala (VRS) und die numerische Ratingskala (NRS) am häufigsten zur Schmerzquantifizierung benutzt. Der Schmerz kann bei der VAS mit einem Schieber sehr differenziert angegeben werden, jedoch ist diese Methode nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet, zum Beispiel aufgrund visueller oder motorischer Einschränkungen. Die VRS ist einfach anzuwenden, bietet aber im Vergleich eine ungenauere Einschätzung. Vor allem geringe Veränderungen der Schmerzintensität werden mit dieser Methode schlechter erfasst. Die NRS sieht eine Einschätzung mit 11 Stufen vor (0=kein Schmerz, 10=unerträglich) und weist eine hohe Akzeptanz bei Patientinnen und Patienten sowie eine geringe Fehlerquote auf. Generell zeigen diese drei Skalen untereinander ein hohes Maß an Übereinstimmung. (33, 40–42)

Für Kinder kommen je nach Alter unterschiedliche Arten der Schmerzquantifizierung zur Anwendung. Auch für Personen mit kognitiver Beeinträchtigung gibt es eigene Methoden. Unabhängig von Alter oder kognitivem Status müssen die erhobenen Schmerzintensitäten, die Schmerztherapie und allfällige Nebenwirkungen exakt dokumentiert werden. (43)

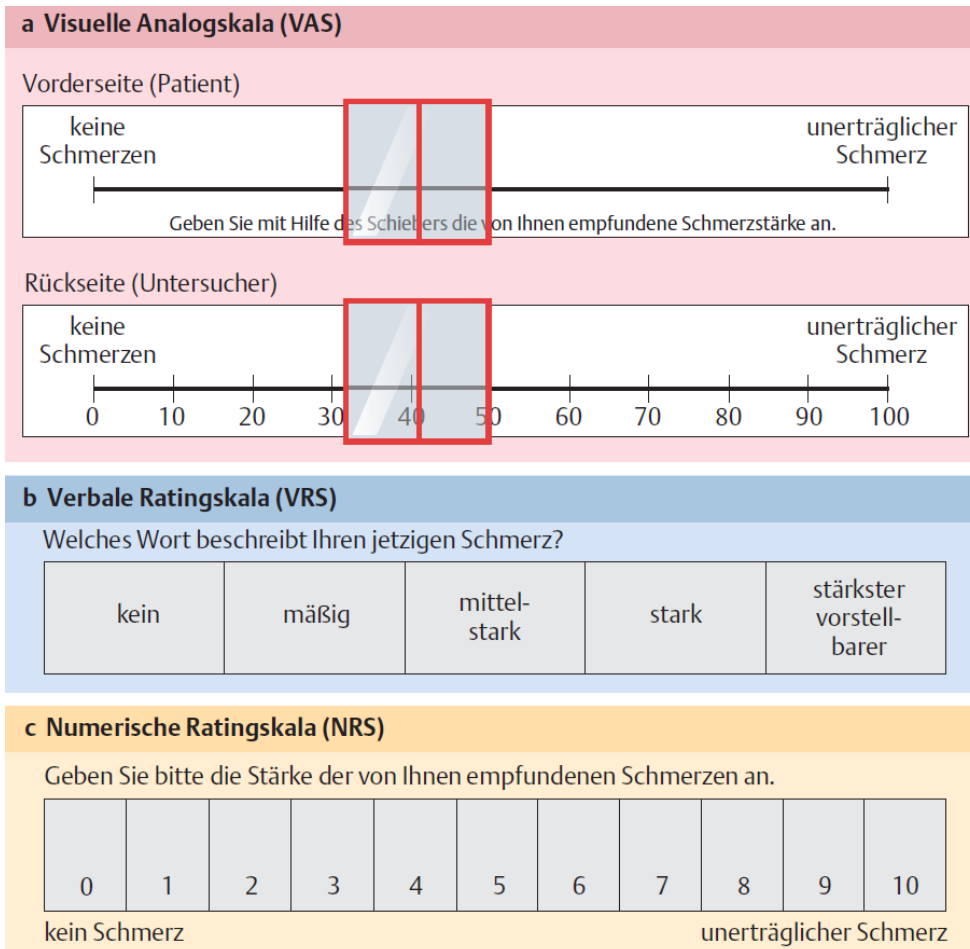
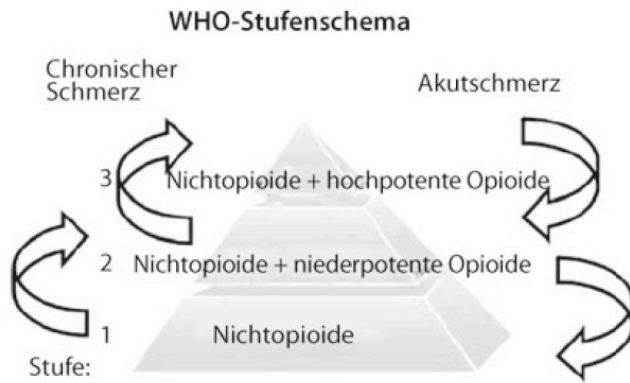


Abbildung 1: Skalen zur Objektivierung der Schmerzintensität; aus (44)

1.2.3 Schmerztherapie

1.2.3.1 WHO-Stufenschema

Das WHO-Stufenschema stellt bei der Behandlung von Schmerzen ein wichtiges Werkzeug dar. Es wurde ursprünglich in den 1980er-Jahren zur Therapie von Tumorschmerzen entwickelt, wobei mittels möglichst ubiquitär erhältlichen Arzneimitteln Schmerzfreiheit für onkologische Patientinnen und Patienten, die an chronischem Schmerz leiden, erzielt werden sollte. Bis heute wurde das Schema weiter modifiziert: So werden auf allen Stufen co-analgetische bzw. supportive Maßnahmen vorgesehen. Außerdem wurde eine weitere Stufe (Stufe 4 - invasive Schmerztherapie) hinzugefügt. Beim Akutschmerz wird das Schema in inverser Richtung angewendet. (33, 35, 45)



■ **Abb. 6.1** Stufenschema der akuten Schmerztherapie.
(Mod. nach Simanski u. Neugebauer 2003)

Abbildung 2: WHO-Stufenschema; aus (33)

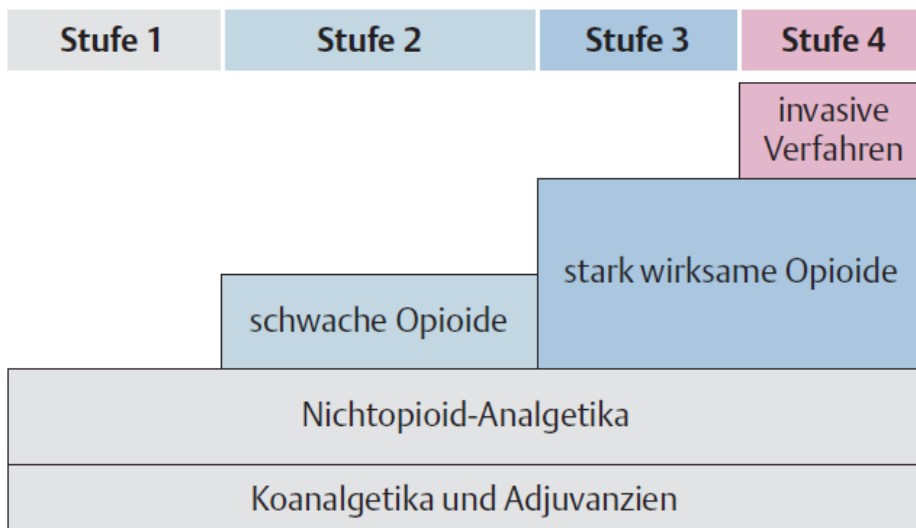


Abbildung 3: Modifiziertes WHO-Stufenschema; aus (44)

1.2.3.2 Opioide

Von der Namensdefinition her unterscheidet man Opiate, die aus dem Extrakt des Schlafmohns gewonnen werden, von den synthetisch oder halbsynthetisch hergestellten Opioiden. Nach Wirkpotenz teilt man die Substanzen in schwach wirksame und stark wirksame Opioide ein. (33)

Im Folgenden werden alle Präparate dieser Wirkstoffklasse vereinfacht als Opioide bezeichnet.

1.2.3.2.1 Pharmakodynamik

Analgesie

An zahlreichen Stellen des Zentralnervensystems finden sich μ -, κ - und δ -Rezeptoren, welche die pharmakologisch bedeutendsten Opioidrezeptoren darstellen. Anhand ihrer Eigenschaften an den Rezeptoren werden die Wirkstoffe in reine Agonisten, partielle Agonisten und gemischte Agonisten/Antagonisten unterteilt. Die meisten gebräuchlichen Präparate stellen relativ selektive μ -Agonisten dar. (36, 44)

Atemdepression, antitussive Wirkung

In der Medulla oblongata erregt ein Ansteigen des pCO_2 das Atemzentrum, wodurch ein Atemzug initiiert wird. Werden Opioidrezeptoren dort aktiviert, so wird der Schwellenwert des pCO_2 für die Triggerung der Atmung nach oben versetzt, wodurch es zu Atemdepression kommen kann. Ebenfalls in der Medulla oblongata befindet sich das Hustzentrum, das durch Opioidwirkung ebenfalls gehemmt wird. Die antitussive Wirkung wird ebenfalls therapeutisch genutzt. (36)

Sedierung, Serotoninsyndrom

Die sedierende Wirkung der Opioide wird durch Beeinflussung der Formatio reticularis verursacht. Mit Fortdauer der Therapie schwächt sich dieser Effekt ab, andererseits verstärkt er sich, wenn Substanzen mit sedierender Wirkkomponente zusätzlich verabreicht werden. Bei Co-Medikation mit serotoninenen Antidepressiva kann das Serotoninsyndrom entstehen. (35)

Wirkung an glatter Muskulatur, Gastrointestinaltrakt

Opioide verursachen an glatter Muskulatur eine Tonussteigerung, wodurch z.B. Harnentleerungsstörungen oder ein Druckanstieg im Gallengangssystem verursacht werden können. Dies und die Hemmung der Magen-Darm-Motilität führt zu einer spastischen Obstipation, welche im Gegensatz zu anderen Nebenwirkungen über die Dauer der Anwendung nicht geringer wird bzw. verschwindet. Als gastrointestinale Nebenwirkung treten darüber hinaus infolge einer Stimulation des Brechzentrums v.a. über die Area postrema auch Übelkeit und Erbrechen auf. (35, 36, 46)

Kardiovaskuläres System, Miosis

Die hemmende Wirkung von Opioiden auf das kardiovaskuläre System wird einerseits durch eine Senkung des zentralen Sympathikustonus, andererseits über eine Erhöhung des Vagustonus vermittelt. In diesem Zusammenhang kann auch die durch Opioide getriggerte Histaminausschüttung eine Rolle spielen. Letztere ist auch verantwortlich für den mitunter als Nebenwirkung auftretenden Pruritus. Der erhöhte parasympathische Tonus führt über Stimulierung des Edinger-Westphal-Kerns des N. Oculomotorius zur typischen Opioid-Nebenwirkung Miosis. (33, 44, 46)

Toleranz, Abhängigkeit, Sucht

Die Toleranz beruht auf einer Rechtsverschiebung der Dosis-Wirkungs-Beziehung: Bei wiederholter Einnahme muss die Dosis erhöht werden, um anhaltend den gleichen Effekt zu erzielen. Nach einiger Zeit entwickelt sich auch eine physische Abhängigkeit, die auf Adaptationsmechanismen beruht. Ein zu abruptes Absetzen führt zu Entzugserscheinungen. Das psychologische Phänomen der Sucht mit zügellosem Verlangen nach der Substanz und insbesondere deren euphorisierender Wirkung ist dagegen im klinischen Gebrauch im Gegensatz zur missbräuchlichen Verwendung sehr selten. (35, 36, 46)

Opiat-induzierte Hyperalgesie

Experimentell und klinisch belegt ist die sogenannte Opiat-induzierte Hyperalgesie. Dabei sinkt die Schwelle für Schmerzreize, was in einem erhöhten Verbrauch von Analgetika bzw. gesteigertem Schmerzempfinden resultiert. Die genauen zugrundeliegenden Mechanismen sind nicht vollends geklärt. (35, 47)

1.2.3.2.2 Pharmakokinetik

Alle Opioide weisen einen ausgeprägten First-Pass-Effekt bei oraler Applikation sowie vorwiegend hepatische Metabolisierung durch das Enzym Cytochrom P450 auf. Darüber hinaus können genetische Varianten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Opioiden haben, die dadurch individuell unterschiedliche Wirkungen zeigen. Auch die Wirksamkeit der Metaboliten und daher auch das

Management bei Leber- und/oder Niereninsuffizienz sind substanzspezifisch unterschiedlich. (35, 48)

Proteinbindung, Ionisierungsgrad, Lipophilie sowie Verteilungsvolumen bestimmen Parameter wie Wirkstärke und Kumulation. In diesem Zusammenhang ist die kontextsensitive Halbwertszeit eine wichtige Größe. Sie bezeichnet die Wirkdauer eines Opioids in Abhängigkeit von seiner Anwendungsdauer, also den Wirkzeitraum beispielsweise nach Beendigung einer kontinuierlichen i.v.-Infusion. (36, 49)

1.2.3.2.3 Applikationsformen

Bei intravenöser Anwendung wird rasch die maximale Plasmakonzentration und damit der Wirkungseintritt erreicht. In gut perfundierten Organen resultiert ebenfalls eine hohe Gewebekonzentration. Andererseits besteht die Gefahr der akuten Überdosierung und den damit einhergehenden Nebenwirkungen wie Atemdepression oder Hypotension. Die i.v.-Gabe von Opioiden wird häufig bei akuter Schmerzsymptomatik (z.B. in der postoperativen Schmerztherapie) verwendet und stellt auch eine Möglichkeit der PCA (patient controlled analgesia) dar. (36)

Die orale Opioidgabe ist einfach durchzuführen und bietet den Patientinnen und Patienten durch die selbstständige Durchführung der Medikation mehr Unabhängigkeit und Mobilität. Man unterscheidet schnell wirksame Präparate und sogenannte Retardformen, die den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum mehr oder weniger kontinuierlich freisetzen. Durch die langsamere Anflutgeschwindigkeit kommt es zu einem verzögerten Wirkeintritt, die Gefahr von gefährlichen Nebenwirkungen ist dadurch jedoch reduziert. Bei Störungen des Gastrointestinaltraktes (z.B. Übelkeit, Erbrechen) muss die eventuell unsichere Resorption beachtet werden. (35, 36)

Im Rahmen der Epiduralanästhesie werden Opiode als Zusatz zu Lokalanästhetika verwendet, um bei letzteren eine Reduktion der Dosis zu ermöglichen und die Rate an Nebenwirkungen zu verringern. Die intrathekale Gabe wird bei der Spinalanästhesie in Form einer Single-Shot-Applikation eingesetzt. Bei chronischen Schmerzpatientinnen und -patienten können Opiode dagegen kontinuierlich mittels Schmerzpumpe über einen Spinalkatheter

verabreicht werden. Für die Nebenwirkungsrate bei rückenmarksnaher Verabreichung spielt die Lipophilie der verwendeten Substanz eine große Rolle. (35, 36, 49)

Die subcutane, intramuskuläre, rektale, transmukosale (Aufnahme z.B. über die Nasenschleimhaut) und transdermale Applikation stellen für die Verabreichung zum Teil komfortable, für die Dosissteuerung und Resorption dagegen nicht ganz unproblematische Applikationsformen dar. Selten bzw. zum Teil experimentell werden intraventrikuläre, intraartikuläre und topische Anwendung gewählt. (35)

1.2.3.2.4 Präparate

Im Folgenden werden nur die im Rahmen der Studie relevanten Wirkstoffe näher erläutert. Die Aspekte der chronischen Schmerztherapie werden dabei größtenteils ausgeklammert.

Morphin

Morphin ist das älteste Opioid und wird im Vergleich zu anderen Opioiden hinsichtlich der analgetischen Wirkpotenz als Referenz herangezogen. Die Applikation kann subcutan, intramuskulär, intravenös, rektal, rückenmarksnah oder oral erfolgen. Je nach Galenik unterscheidet sich die Wirkdauer. Durch Glukoronidierung in der Leber entstehen die beiden Metaboliten Morphin-3-Glukoronid und Morphin-6-Glukoronid. Bei Kumulation infolge von Niereninsuffizienz kann ersterer neurotoxische Nebenwirkung verursachen, zweiterer ist pharmakologisch aktiv und kann eine Atemdepression hervorrufen. Morphin wird sowohl in der akuten als auch in der chronischen Schmerztherapie eingesetzt. (35)

Piritramid

Piritramid ist ein μ -Rezeptor-Agonist (0,75-fache Wirkpotenz im Vergleich zu Morphin). Es ist für subcutane, intramuskuläre und intravenöse Gabe geeignet. Die Wirkdauer beträgt rund 6 Stunden. (33, 35)

Hydromorphon

Hydromorphon ist ein μ -Rezeptor-Agonist (7,5-fache Wirkpotenz im Vergleich zu Morphin). Es ist für subcutane, intravenöse und orale Gabe verfügbar, die

Wirkdauer variiert je nach Darreichungsform. Die Metaboliten sind pharmakologisch nicht wirksam, daher ist die Anwendung mit einer Niereninsuffizienz vereinbar. (33, 35)

Oxycodon

Oxycodon ist Agonist an μ - und κ -Rezeptoren (2-fache analgetische Wirkpotenz im Vergleich zu Morphin). Es ist sowohl für parenterale, als auch für die orale Gabe verfügbar. Die Kombination mit dem Antagonisten Naloxon in einem Fixpräparat vermindert Obstipation als unerwünschte Nebenwirkung. (36)

Fentanyl

Fentanyl ist ein hochpotenter μ -Agonist, der parenteral, transdermal, transmukosal und rückenmarksnahe verabreicht werden kann. Die i.v.-Gabe führt zu einem raschen Wirkeintritt, ist gut steuerbar. Daher ist diese Darreichungsform gut geeignet für die Notfallmedizin sowie für die intra- bzw. perioperative Anwendung. (35, 48)

Tramadol

Tramadol ist ein schwaches Opioid und führt neben Agonismus am μ -Rezeptor auch zu einer Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin. Es wird parenteral, oral und rektal eingesetzt. (35)

1.2.3.3 Nicht-Opioide

Diese heterogene Gruppe von Wirkstoffen wird nach ihren chemischen Eigenschaften eingeteilt in die sauren Nicht-Opioid-Analgetika, (NSAR und Acetylsalicylsäure) sowie die nicht sauren Nicht-Opioid-Analgetika (Metamizol, Paracetamol und COX2-Inhibitoren). (36)

1.2.3.3.1 Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)

Zu dieser Gruppe gehören unter anderem die Wirkstoffe Diclofenac, Ibuprofen, Dexibuprofen, Mefenaminsäure, Indometacin und Naproxen. (35)

Wirkmechanismus

Die NSAR wirken per definitionem antipyretisch, antiphlogistisch und analgetisch. Der vordergründige Wirkmechanismus ist die Hemmung der Cyclooxygenase

(COX). Dieses ubiquitär vorkommende Enzym ist für die Synthese von Prostaglandinen aus Arachidonsäure verantwortlich. Unter Einwirkung von Entzündungsmediatoren, vor allem von Prostaglandin E₂, kommt es am Nozizeptor zu einer gesteigerten Erregbarkeit sowie einer erhöhten Entladungsfrequenz der Nervenzelle. Prostaglandine selbst verursachen jedoch keine neuronale Erregung und somit keinen Schmerz. (35, 48)

Von den Isoenzymen der Cyclooxygenase sind für die analgetisch-antiphlogistisch-antipyretische Therapie COX-1 und COX-2 am bedeutendsten. Die Annahme, dass die COX-2 nur in entzündlich verändertem Gewebe exprimiert wird und dort Mediator für Entzündung und Schmerz ist, während die COX-1 konstitutiv exprimiert wird und für die Homöostase verantwortlich ist, musste mittlerweile revidiert werden. NSAR hemmen je nach Wirkstoff in unterschiedlicher Stärke beide Isoenzyme. (36, 50)

Durch die resultierende Synthesehemmung der Prostaglandine erfolgt einerseits die periphere Schmerzhemmung, andererseits wird die synaptische Weiterleitung des nozizeptiven Reizes gehemmt. (35)

Nebenwirkungen

Prostaglandine sind Botenstoffe in zahlreichen physiologischen Prozessen. Daher haben COX-Hemmer eine Vielzahl an unerwünschten Wirkungen.

Im Gastrointestinaltrakt spielen Prostaglandine eine zytoprotektive Rolle. Sie hemmen die Säureproduktion im Magen und wirken steigernd auf die gastrale und intestinale Schleimhautdurchblutung sowie Schleimproduktion. Erosionen, Ulcera sowie die gefürchteten Komplikationen Blutung und Perforation können Folge einer NSAR-Therapie sein, insbesondere bei Kombination mit anderen Risikofaktoren (Glukokortikoide, Ulcusanamnese, etc.). (36, 48, 51)

In der Niere regulieren Prostaglandine über die Perfusion die glomeruläre Filtration sowie Resorptionsmechanismen im Sammelrohr. Die Daueranwendung von COX-Hemmern kann daher zur Einschränkung der Nierenfunktion und zur Analgetika-Nephropathie führen. (36, 48)

Neueren Erkenntnissen zufolge erhöhen NSAR das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen, weshalb der Einsatz bei Vorliegen eines entsprechenden Risikoprofils nicht unkritisch erfolgen darf. (51, 52)

Prostaglandine sind darüber hinaus auch relevant für die Thrombozytenfunktion. Die Hemmung von COX-1 bzw. COX-2 durch NSAR führt zu einer reversiblen, kompetitiven Thrombozytenfunktionsstörung. Vor allem die Interaktion der Thrombozyten mit Acetylsalicylsäure ist in der Praxis zu beachten. (36)

1.2.3.3.2 Acetylsalicylsäure (ASS)

Acetylsalicylsäure wirkt etwa gleich stark auf COX-1 und COX-2. Es wird im Gegensatz zu den NSAR jedoch eine irreversible Enzymhemmung durch Acetylierung bewirkt. Da Thrombozyten lediglich Zytoplasmafragmente darstellen und keine Enzyme produzieren können, bleiben sie nach COX-Hemmung durch ASS in ihrer Funktion über ihre gesamte Lebensdauer hinweg gehemmt. (35)

Das Reye-Syndrom ist eine Erkrankung bei Kindern, die durch Mitochondrien-Schaden zu einer Enzephalitis und einer Leberschädigung führt. Die genaue Pathogenese ist ungeklärt, jedoch scheint die Einnahme von ASS damit assoziiert zu sein. Die weiteren Nebenwirkungen von ASS entsprechen denen der übrigen NSAR. (35, 48)

1.2.3.3.3 COX-2-Inhibitoren

Diese Arzneistoffgruppe, auch Coxibe genannt, hemmt selektiv die COX-2. Diese Pharmaka wurden in der Hoffnung entwickelt, nebenwirkungsärmere Alternativen zu den klassischen NSAR herzustellen. Die Erkenntnis, dass das kardiovaskuläre Risiko unter der Therapie mit Coxiben signifikant ansteigt, verminderte deren Verwendungsspektrum jedoch drastisch: COX-2-Hemmer sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung eingesetzt werden. Parecoxib ist das einzige i.v.-Präparat aus der Gruppe. (33, 48)

1.2.3.3.4 Metamizol

Metamizol wirkt analgetisch und antipyretisch, jedoch nur schwach antiphlogistisch. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Außerdem wirkt es relaxierend auf glatte Muskulatur, wodurch sich ein spasmolytischer Effekt ergibt. Dadurch erklärt sich auch die Nebenwirkung Hypotonie, die bei zu rascher i.v.-Gabe zu beobachten ist. Sehr selten tritt assoziiert mit Metamizol-Anwendung eine Agranulozytose auf. (48)

1.2.3.3.5 Paracetamol

Paracetamol hat analgetische und antipyretische Wirkung. Der genaue Wirkmechanismus ist noch immer Gegenstand aktueller Forschungen: Sowohl zentrale als auch periphere Wirkungen, sowie Einfluss auf Cyclooxygenasen und den Serotoninstoffwechsel wurden nachgewiesen. Paracetamol wird hepatisch metabolisiert, wobei N-Acetyl-Benzochinonimin (NABQI) entsteht. Bei Überdosierung, Glutathionmangel oder Leberenzyminduktion kommt es zu einer Kumulierung von NABQI, wodurch Leberzellnekrosen und im Extremfall Leberversagen entstehen können. Davon abgesehen ist Paracetamol ein nebenwirkungsarmer Wirkstoff, der auch während Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern verwendet werden kann. (48, 53)

1.2.3.4 Lokalanästhetika

Lokalanästhetika wirken über die reversible Blockierung von spannungsabhängigen Natriumkanälen. Dadurch wird die Fortleitung von Aktionspotentialen in Nervenzellen verhindert. Je ausgeprägter eine Nervenfasern myelinisiert ist, desto höhere Konzentrationen an Lokalanästhetika werden benötigt, um eine Blockade zu erzielen. In der praktischen Anwendung lässt sich aus diesem Grund Analgesie (Schmerzübertragung über unmyelinisierte C-Fasern und dünn myelinisierte A δ -Fasern) bei erhaltener motorischer Funktion (dick myelinisierte A α , β -Fasern) erzielen. (44)

Strukturell unterteilt man die klinisch gebräuchlichen Lokalanästhetika in Aminoester und Aminoamide. Die pharmakologischen Eigenschaften (Potenz, Wirkdauer, Anschlagzeit, etc.) ergeben sich aus einem Zusammenspiel von chemischen Eigenschaften (Lipidlöslichkeit, pKa-Wert), Proteinbindung und Vasoaktivität. Eine wichtige Rolle spielt auch der bei manchen Indikationen gebräuchliche Zusatz von Vasokonstriktoren (z.B. Adrenalin). (36)

Die häufigsten Applikationsformen von Lokalanästhetika sind die Infiltrationsanästhesie, die periphere Nervenblockade, die Spinalanästhesie, die Epiduralanästhesie und die Oberflächenanästhesie (z.B. in Form von Sprays oder Gelen). Die wichtigsten Nebenwirkungen von Lokalanästhetika umfassen allergische Reaktionen, lokale Neurotoxizität sowie zentralnervöse und kardiovaskuläre Symptome infolge von systemischer Toxizität. (36, 44)

1.2.3.5 Co-Analgetika und Begleitmedikation

Unter Co-Analgetika oder Adjuvantien fallen Wirkstoffe, die primär für andere Indikationen als die Schmerztherapie entwickelt und zugelassen wurden. Für viele dieser Arzneimittel ist Beeinflussung des nozizeptiven Systems beschrieben. Ihr Einsatz muss individuell auf die Patientin oder den Patienten bzw. die Charakteristik der Schmerzsymptomatik abgestimmt werden. Beispiele für Co-Analgetika sind Antidepressiva, Antikonvulsiva, Glukokortikoide und Tranquillizer. (35)

Die Begleitmedikation umfasst Maßnahmen zur Behandlung bzw. Vermeidung der Nebenwirkungen der Analgetika wie beispielweise Protonenpumpeninhibitoren, Antiemetika oder Laxantien. (36)

1.2.3.6 Regionalanalgesie

Unter diesem Punkt werden nur Verfahren angeführt, die im thoraxchirurgischen Setting eine Rolle spielen.

Bei der Periduralanästhesie (PDA), synonym mit Epiduralanästhesie verwendet, wird ein Lokalanästhetikum, häufig vermischt mit einem Opioid, in den Periduralraum appliziert. Von dort aus diffundieren die Wirkstoffe durch die Dura mater zum eigentlichen Wirkort, der Spinalnervenwurzel. Theoretisch können mittels PDA auf jeder Höhe der Wirbelsäule spinal versorgte Segmente analgesiert werden, in der klinischen Praxis wird das Verfahren jedoch bei zervikalen Indikationen nicht angewandt. Technisch wird meist ein Katheter in den Periduralraum eingeführt, über den kontinuierlich und/oder wiederholt Pharmaka appliziert werden können. (44, 54)

Die Paravertebralblockade ist ebenfalls ein rückenmarknahes Verfahren, das als Single-Shot oder in Kathetertechnik durchgeführt werden kann. Eingebettet in Fett- und Bindegewebe verlaufen im Paravertebralraum die Rami des Spinalnervens. Nachteilig ist die schwierige Identifikation des Raumes, in den das Lokalanästhetikum bzw. der Katheter eingebracht werden soll. Mit technischen Hilfsmitteln (Nervenstimulation, Sonographie, Druckmessung) kann die korrekte Applikation des Anästhetikums erleichtert werden. (26, 55)

Bei der Interkostalnervenblockade wird die Umgebung von Interkostalnerven mit lang wirksamen Lokalanästhetika infiltriert. Dies geschieht am einfachsten unter direkter Sicht durch den Operateur vor dem Thorakotomie-Verschluss. Der Interkostalnerv kann auch durch neuroablative Verfahren wie die Kryoablation in seiner Funktion blockiert werden. Die Kryoablation führt zu einer axonalen Degeneration bei erhaltenem Endoneurium und Perineurium. Durch den Erhalt des Bindegewebes kommt es zu einer Wiederherstellung der Nervenstruktur nach 1-3 Monaten. (27, 36)

1.2.3.7 Patientenkontrollierte Analgesie (PCA)

Diese Technik erlaubt es den Patientinnen und Patienten, innerhalb von ärztlich determinierten Dosisrahmen selbst die Steuerung der postoperativen Analgesie zu übernehmen. Die praktische Anwendung erfolgt mittels computergesteuerter Schmerzpumpen, bei denen auf Knopfdruck ein Bolus verabreicht werden kann. Parameter wie die Bolusgröße und -geschwindigkeit, Sperrintervalle, Dosislimit, Basalraten etc. werden von der Therapeutin oder dem Therapeuten vor der Anwendung einprogrammiert. Durch die situationsadaptierte Verabreichung und somit auf den individuellen Bedarf eingestellte Dosierung ist das Risiko von Nebenwirkungen geringer. Dem gegenüber steht ein nicht unerheblicher organisatorischer, technischer und personeller Aufwand. Eine entsprechende Aufklärung und Einschulung der Patientinnen und Patienten sowie deren Kooperationsfähigkeit sind von entscheidender Bedeutung. (36, 44)

Applikationsformen der PCA sind intravenös (PCIA), epidural (PCEA) und regional (PCRA). Bei Eingriffen mit hohem Analgetikabedarf (große abdominelle, thorakale oder muskuloskelettale Eingriffe) ist der Einsatz einer PCA besonders vorteilhaft. Als Analgetika werden bei der PCIA meist Opiode (vor allem Piritramid, Morphin und Hydromorphon) verwendet, bei der PCEA und PCRA eine Mischung auf Lokalanästhetikum und Opioid. (48, 56)



Abbildung 4: Schmerzpumpe, aus (44)

1.3 Postoperativer Schmerz

Ein operativer Eingriff geht mit lokaler Gewebeschädigung einher, wodurch fast ausnahmslos Schmerz entsteht. Obwohl Operationsart und –technik maßgeblich das Schmerzausmaß beeinflussen, ist interindividuell eine erhebliche Streubreite hinsichtlich Schmerzerleben und dem damit einhergehenden Analgetikaverbrauch zu beobachten. Diese Unterschiede dürften multifaktoriell durch ein Zusammenspiel von genetischen, kognitiven, soziokulturellen, emotionalen sowie auch Entwicklungs- und Umweltfaktoren zurückzuführen sein. Auch die Interaktion mit der Therapeutin oder dem Therapeuten spielt eine nicht unbedeutende Rolle. Gerade wegen der individuell unterschiedlichen Schmerzwahrnehmung sind die Schmerzmessung und die darauf beruhende Adaptierung der Schmerztherapie wichtig. (36, 56–59)

Hohe postoperative Schmerzintensität stellt nicht nur subjektiv für Patientinnen und Patienten eine Belastung dar. Im Rahmen der chirurgischen Stressreaktion kommt es unter anderem zur Aktivierung von Sympathikus, der Achse Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde, zur Freisetzung immunmodulatorischer Mediatoren (sowohl pro- als auch antiinflammatorisch) sowie zu einer katabolen Stoffwechsellage. In gewissem Rahmen sind diese

Vorgänge im Sinne der „Fight or Flight“-Reaktion nach einem operativen Trauma physiologisch, bei überschießender Aktivierung können sie jedoch zu Komplikationen führen. Eine adäquate Schmerztherapie wirkt dieser Stressreaktion entgegen. (39)

Neben Einschränkung der gastrointestinalen Funktion und Wundheilungsstörungen beeinflussen Schmerzen maßgeblich die respiratorische Funktion, wobei thoraxchirurgische Patientinnen und Patienten besonders gefährdet sind. Schonatmung, die Unfähigkeit Sekret abzu husten und die Funktionseinschränkung der Atemmuskulatur führen zur Verschlechterung der Lungenfunktion und können Pneumonien und respiratorische Insuffizienz bedingen. Die Verhinderung dieser Komplikationen ist auch ein elementares Ziel der postoperativen Physiotherapie, deren Qualität maßgeblich von suffizienter Analgesie profitiert. (39, 60)

Wegen des häufig vorbestehenden kardiovaskulären Risikoprofils bei thoraxchirurgischen Patientinnen und Patienten ist die Gefahr von thrombembolischen Geschehnissen erhöht. Neben dem hohen Sympathikustonus spielt die Hyperkoagulabilität gemeinsam mit der schmerzbedingt verzögerter Mobilisierung für das Thromboserisiko eine wichtige Rolle. (33, 39)

Adäquate postoperative Analgesie ist ebenso essentiell zur Verhinderung der Schmerzchronifizierung. In der Thoraxchirurgie betrifft dies das extrem belastende, chronische Postthorakotomie-Schmerzsyndrom. (39)

Aus ökonomischer Sicht senkt eine adäquate Schmerztherapie die kurz- und langfristigen Krankheitskosten. Der für die Schmerztherapie mitunter erforderliche, erhöhte technische, personelle und organisatorische Aufwand wird durch Einsparungen infolge von Komplikationsprävention und Vermeidung von Schmerzchronifizierung wirtschaftlich kompensiert. (36)

1.4 Thoraxchirurgische Techniken

1.4.1 Operative Zugänge

1.4.1.1 Posterolaterale Thorakotomie

Für eine Vielzahl an Eingriffen an Lunge, Ösophagus und Mediastinum stellt die posterolaterale Thorakotomie den gebräuchlichen Zugang dar. Hauptvorteile sind die gute Zugänglichkeit des gesamten Thoraxraums und die nahezu unbegrenzte Möglichkeit der Inzisionsverlängerung nach dorsal und ventral. Nachteil dieser Technik ist das größere Weichteiltrauma mit den Folgen Schmerz und Einschränkung der Atemmechanik. Die Lagerung erfolgt in strenger Seitenlage unter Lateralneigung im Bereich des thorakolumbalen Übergangs, sofern ein abwinkelbarer OP-Tisch zur Verfügung steht. Dies erweitert die Interkostalräume und erleichtert das chirurgische Vorgehen. (39, 60)

Der Hautschnitt verläuft bogenförmig über dem, je nach Indikationen gewählten, Interkostalraum von der vorderen Axillarlinie, kaudal der Scapulaspitze bis in die Mitte zwischen Scapularand und den Dornfortsätzen der Wirbelsäule. Nach Präparation der Subcutis erfolgt die Durchtrennung des M. latissimus dorsi, während der M. serratus anterior nur mobilisiert und nach ventral gezogen wird, wodurch man an die knöcherne Brustwand gelangt. Danach wird der Interkostalraum eröffnet, wobei die Interkostalmuskulatur von der Rippe abgetrennt wird. Die Thorakotomie kann modifiziert auch muskelsparend (Muskeln nur in Faserrichtung gespalten bzw. zur Seite gedrängt) und/oder als Minithorakotomie durchgeführt werden. (60, 61)

Durch Einsetzen von Spreizern wird die Inzision erweitert und der Situs kann inspiziert werden. Der Vorgang des Spreizens führt unweigerlich zu Irritation des Interkostalnervs und wird als maßgeblich für die Schmerzentstehung angesehen. Ein schonendes Vorgehen sowie Schutzmaßnahmen für das im Sulcus costae gelegene neurovaskuläre Bündel können die postoperative Schmerzintensität verringern. Chirurgische Maßnahmen können die Schmerzen nach Thorakotomie jedoch in keinem Fall verhindern (39, 61–63)

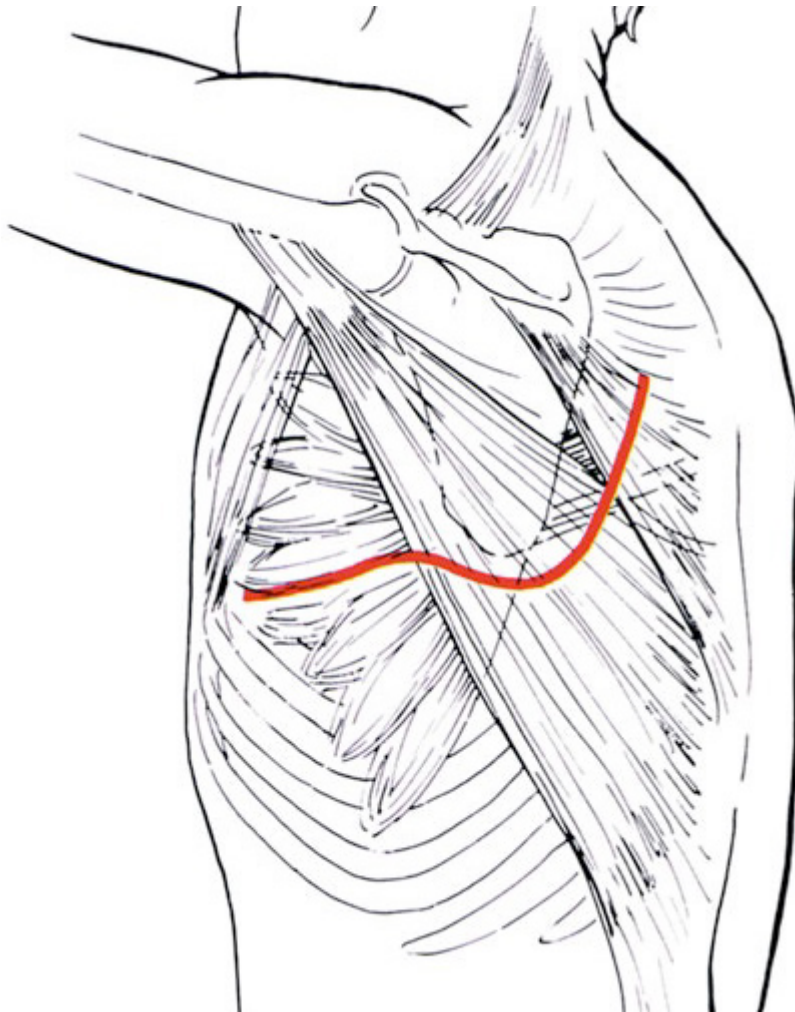


Abbildung 5: Posterolaterale Thorakotomie, aus (60)

1.4.1.2 Anterolaterale Thorakotomie

Bei diesem Zugang muss in der Regel keine strenge Seitenlagerung angewandt werden. Häufig wird eine Rückenlagerung mit einer 45°-Anhebung der zu operierenden Seite gewählt. Der Hautschnitt verläuft bogenförmig am Unterrand des M. pectoralis auslaufend in die Axilla. Der M. latissimus dorsi kann bei dieser Methode vollständig geschont werden. Nachteile des Zugangs sind die eingeschränkte Zugänglichkeit des dorsalen Lungenhilus und der Zwerchfellregion sowie die eingeschränkte Möglichkeit der Inzisionserweiterung. Vorteile sind ein geringeres Weichteiltrauma, ein kosmetisch ansprechenderes Ergebnis und eine im Vergleich möglicherweise geringere postoperative Schmerzbelastung sowohl akut, als auch chronisch. (39, 60, 64–66)

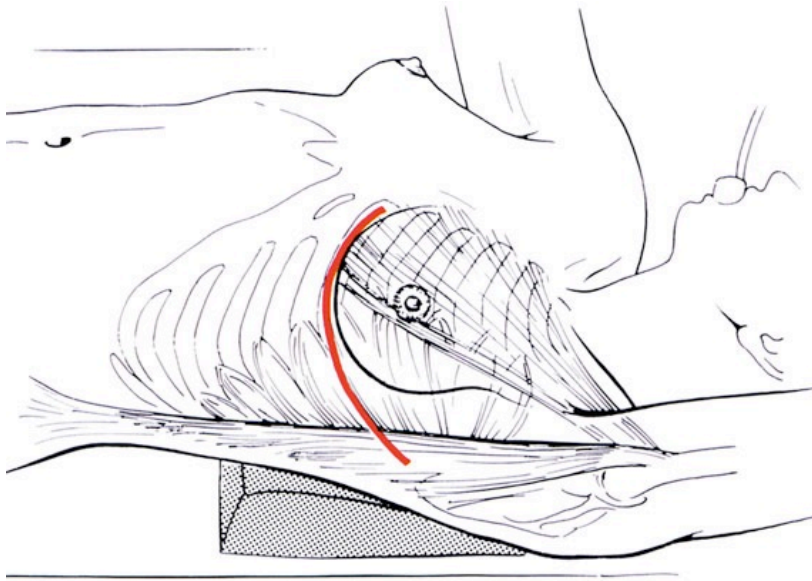


Abbildung 6: Anterolaterale Thorakotomie, aus (60)

1.4.1.3 Thorakotomie-Verschluss

Vor dem Verschluss der Pleurahöhle ist es obligatorisch, Thoraxsaugdrainagen anzulegen. Die Irritation der Pleurablätter durch die Drainagen scheint zur Schmerzpathogenese nach Thorakotomie beizutragen. (26, 39)

Zur Rippenadaption werden mehrere Nähte um bzw. durch die Rippe jeweils kranial und kaudal der Thorakotomie gezogen und unter Zug geknüpft. Welche der einzelnen Verschlussstechniken (Perikostalnaht, Intrakostalnaht, Subkostalnaht, Parakostalnaht) auf die postoperative Schmerzsymptomatik am vorteilhaftesten ist, wird kontroversiell diskutiert. Die Muskel- und Weichteilschichten werden anatomisch mit Nähten rekonstruiert, die Haut wird geklammert, genäht oder geklebt. (39, 61, 63, 67)

1.4.1.4 Mediane, longitudinale Sternotomie

Dieser klassische Zugang in der Herzchirurgie wird in der Thoraxchirurgie selten verwendet. Indikationen sind große Resektionen im Mediastinum und bilateral-synchrone Lungenchirurgie. Nach Hautschnitt in der Mittellinie wird das Sternum von kaudal nach kranial mit der Knochensäge durchtrennt. Der Verschluss erfolgt in den meisten Fällen mittels transossär bzw. peristernal gezogenen Drahtcerclagen. (39, 60)

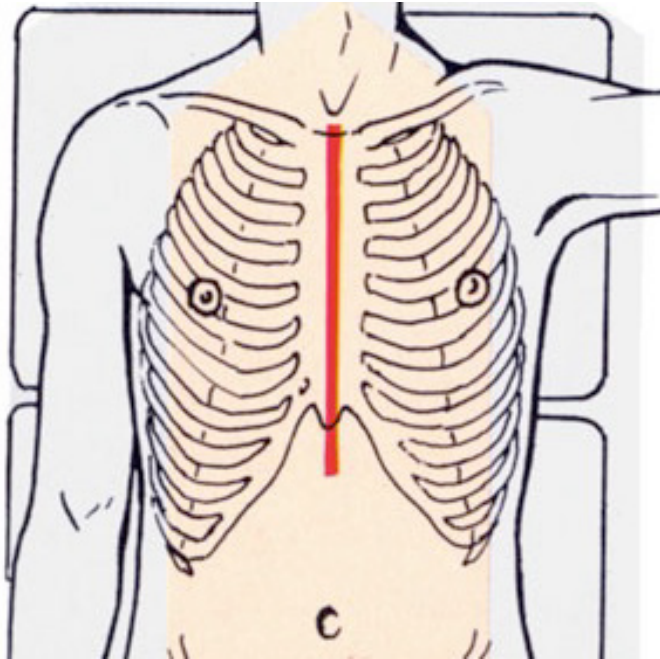


Abbildung 7: Mediane, longitudinale Sternotomie, aus (60)

1.4.1.5 Clamshell-Thorakotomie

Dieser selten angewandte Zugang entspricht einer bilateralen, anterioren Thorakotomie mit querer Durchtrennung des Sternums. Indikationen sind Doppellungentransplantationen, bilaterale Lungenresektionen oder ausgedehnte Eingriffe im Mediastinum. Darüber hinaus wird die Clamshell-Thorakotomie als Notfallzugang „on-site“ bzw. im Schockraum eingesetzt. (39, 68)

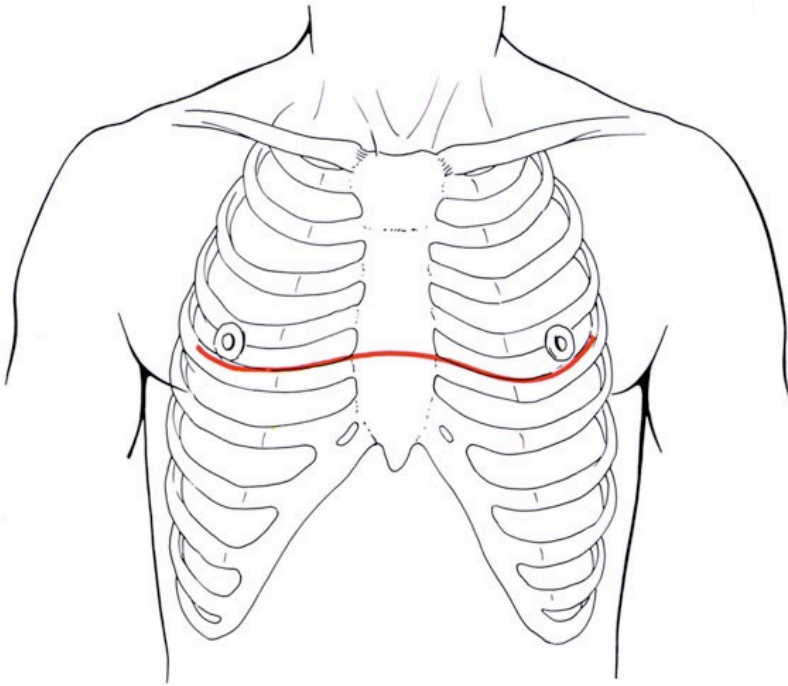


Abbildung 8: Clamshell-Thorakotomie, aus (60)

1.4.1.6 VATS

Die Thorakoskopie, bzw. VATS (**V**ideo-**A**ssisted **T**horacic **S**urgery), ist eine minimal-invasive thoraxchirurgische Technik, die diagnostisch und therapeutisch eingesetzt wird. Über eine oder mehrere sehr kleine Inzisionen werden eine Video-Optik und geeignete Instrumente in den Thorax eingebracht. Für die Bergung größerer Gewebeteile ist unter Umständen eine größere, sogenannte Bergeinzision, nötig. (60, 69)

Vorteile der VATS sind eine geringere Invasivität, ein kosmetisch besseres Ergebnis, geringere Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, geringere Komplikationsraten und kürzere Hospitalisierungsdauer. Die postoperative Schmerzintensität wird im Vergleich zur offenen Thorakotomie in manchen Studien als geringer beschrieben, insgesamt scheint diesbezüglich jedoch kein sehr großer Vorteil beim thorakoskopischen Vorgehen vorzuliegen. Adäquates postoperatives Schmerzmanagement ist wie nach Thorakotomie unabdingbar. Das gesamte Spektrum der operativen Thoraxchirurgie ist mit dieser Technik derzeit noch nicht durchführbar, obwohl immer mehr, auch extensive Indikationen in das VATS-Spektrum einbezogen werden. (39, 69–72)



Abbildung 9: VATS, aus (39)

1.4.2 Intrathorakale Eingriffe

Man unterteilt die resezierenden Eingriffe an der Lunge in anatomische und extraanatomische Resektionen. Bei ersteren wird ein Teil der Lunge in definierten anatomischen Grenzen entfernt, darunter fallen Lobektomie, Bilobektomie, Pneumonektomie und Segmentresektion. (39)

1.4.2.1 Lobektomie

Bei der Lobektomie wird einer der 5 Lungenlappen entfernt. Dieser Eingriff ist als Standardtechnik zur Therapie des Bronchuskarzinoms im operablen Stadium etabliert. Je nach Situation wird der Eingriff über offenen Zugang oder über VATS durchgeführt. Entscheidende Schritte sind die Präparation der Hilusstrukturen (Arterie, Vene und Bronchus), deren Absetzen (meist mit Klammernahtgeräten) sowie die radikale Lymphadenektomie. Seltener Indikationen sind benigne Tumoren, Sequester, traumatisch entstandene Läsionen oder Bronchiektasien. (39, 56, 73)

Eine Sonderform der Lobektomie ist die Manschettenresektion (Sleeve-Resection). Hier wird zusätzlich zur Entfernung eines Lappens auch ein Segment Bronchus und/oder ein Gefäßsegment mitreseziert und anschließend die

Kontinuität der Strukturen wiederhergestellt. Hier wird insbesondere das Ziel verfolgt, so parenchymsparend wie möglich zu reseziieren. (56)

1.4.2.2 Bilobektomie

Bei der Bilobektomie werden 2 Lungenlappen entfernt, was nur auf der rechten Seite möglich ist. Man unterscheidet die obere (Oberlappen und Mittellappen) von der unteren (Mittellappen und Unterlappen) Bilobektomie. Die gleichzeitige Entfernung von Ober- und Unterlappen wird nicht durchgeführt, da es zu einem Größenmissverhältnis zwischen dem verbleibenden Mittellappen und der relativ zu großen Thoraxhöhle käme. (56, 74)

1.4.2.3 Pneumonektomie

Bei der Pneumonektomie wird der gesamte Lungenflügel entfernt. Das große Resektionsausmaß geht mit einer vergleichsweise hohen Morbidität, Mortalität und Komplikationsrate einher, weshalb dieser Eingriff gewählt wird, wenn bei gegebener funktioneller Resektabilität kein alternatives, parenchymsparendes Verfahren in Frage kommt. (39, 75)

1.4.2.4 Segmentresektion

Die Entfernung eines oder mehrerer Lungensegmentes ist trotz des anatomisch geringen Resektionsausmaßes technisch aufwändig. Die segmentversorgenden Strukturen (Arterie, Vene, Bronchus) müssen richtig identifiziert und präpariert werden, erschwerend ist das makroskopisch schwierige Erkennen der Segmentgrenzen. Neben der Entfernung kleiner benigner Läsionen kommt der Segmentresektion bei sehr kleinen Bronchialkarzinomen vermehrt Bedeutung zu. (39, 56, 76, 77)

1.4.2.5 Extraanatomische Resektionen

Bei extraanatomischen Resektionen wird ein Teil der Lunge ohne Bezug zu vorgegebenen anatomischen Grenzen transparenchymal reseziert. Häufige Indikationen sind die Resektion von Metastasen bei extrapulmonalem Primum sowie die diagnostische Gewinnung von Lungengewebe. Bei der Keilresektion („Wedge-Resection“) wird ein keilförmiger Parenchymanteil zumeist mit

Klammernahtgeräten entfernt, bei der Enukleation wird die Läsion aus dem Lungenparenchym herausgeschält. (39, 60)

1.4.3 Eingriffe an der Brustwand

Resektionen und Rekonstruktionen der Brustwand werden bei benignen oder malignen Tumoren sowie nach Trauma, destruierenden, infektiösen Prozessen oder Radionekrosen nach Bestrahlung durchgeführt. Der Erhalt der Atemmechanik sowie die Wahl des passenden Materials zur Rekonstruktion der knöchernen Brustwand bzw. der Weichteile spielen eine entscheidende Rolle. (39, 60, 78)

1.4.4 Ösophaguschirurgie

Eine weitere Indikation für eine laterale Thorakotomie stellen Eingriffe an der Speiseröhre dar. Indikationen für chirurgisches Vorgehen am Ösophagus sind maligne und benigne Tumoren, Organperforation und –ruptur sowie Verätzungen durch Säuren und Laugen. Im Allgemeinen handelt es sich um sehr belastende Eingriffe, deren Indikation individuell zu stellen ist. Der Einsatz minimal-invasiver Techniken kommt in letzter Zeit verstärkt Bedeutung zu. Wegen der veränderten Schmerzsymptomatik durch die Eröffnung einer weiteren Körperhöhle wurden keine ösophaguschirurgischen Fälle in die Studie eingeschlossen. (79, 80)

1.5 Postthorakotomie-Schmerz

1.5.1 Akuter Postthorakotomie-Schmerz

Der Schmerz nach Thorakotomie wird als eine der schwerstwiegenden postoperativen Schmerzsituationen klassifiziert, die exakte Ätiologie ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. Pathophysiologische Faktoren für den Postthorakotomie-Schmerz sind die Länge des Hautschnitts, die Durchtrennung mehrerer Muskelschichten, die Retraktion (Spreizung) bzw. unter Umständen Resektion oder Fraktur von Rippen, die mit der Rippenspreizung einhergehende Subluxation der Kostovertebral-Gelenke, die Irritation von Interkostalnerven und die Pleurairritation durch Thoraxsaugdrainagen. (27, 66, 81)

Wie unter den Punkten Thorakotomie und Thorakotomie-Verschluss angedeutet, scheint die Irritation des Interkostalnervs eine zentrale Rolle bei der

Schmerzentstehung und –chronifizierung einzunehmen. Neurophysiologische Testungen von interkostalnerv-abhängigen Bauchhautreflexen zeigen eine enge Verknüpfung von Schädigung und Funktionsausfall des Nervens und höherem postoperativen Schmerz sowie höherem Analgetikabedarf. Eine mehr oder weniger ausgeprägte Schädigung des Interkostalnervs ist infolge seiner exponierten Lage im Sulcus costae bei jedem intercostalen Zugang de facto unvermeidlich. (27, 28, 67, 82)

Die Aufgabe der Analgesie besteht nicht nur darin, das unangenehme Erlebnis Schmerz zu reduzieren, sondern auch in der Sicherstellung der Funktion des gesamten Respirationstrakts. Eine schmerzreduzierende Ruhigstellung des Thorax ist nicht möglich, ohne die Atmungsfunktion einzuschränken. Hohe Schmerzintensität infolge unzureichender Analgesie führt daher zu Schonatmung, zur Unfähigkeit zur Sekretexpektion und in der Folge zu Schleimretention, Atelektasebildung und Pneumonie. In letzter Konsequenz kann respiratorische Insuffizienz die Folge sein. Erhöhte perioperative Morbidität und Mortalität haben ihre Ursache nicht selten in inadäquater Analgesie. (26, 27)

Ein häufiges Phänomen nach Thorakotomie ist der ipsilaterale Schulterschmerz, der schlecht auf Opioidgabe, aber gut auf NSARs anspricht. Neben der intraoperativen Lagerung scheint die Irritation des Nervus phrenicus ein Mechanismus der Schmerzentstehung zu sein. (26, 83)

Die Prädiktoren für hohe postoperative Schmerzintensität und hohen Analgetikaverbrauch wurden in zahlreichen Studien analysiert. Ip, Abrishami et al. identifizierten in einem Review präoperative Schmerzen (und Schmerzerfahrungen), Angst und psychologischer Distress, negative Coping-Strategien, junges Alter und die Art des chirurgischen Eingriffs als wichtigste Faktoren für die Risikoabschätzung postoperativer Schmerzen. (22, 36)

1.5.2 Chronisches Postthorakotomie-Schmerzsyndrom

Die Definition der IASP (Internation Association for the Study of Pain) für das PTPS (postthoracotomy pain syndrom) lautet: „pain that recurs or persists along a thoracotomy incision at least two months following the surgical procedure“. Die Definitionen sind jedoch unterschiedlich, was die Evaluierung der epidemiologischen Daten erschwert. So wird die Inzidenz je nach Definition

zwischen 11% und 91% angegeben. Jedenfalls kann davon ausgegangen werden kann, dass das PTPS die häufigste Komplikation nach Thorakotomie ist. (27, 28, 84)

Als Faktoren für die Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen sind unter anderem weibliches Geschlecht, Schmerzen in der postoperativen Akutphase, präoperative Schmerzen, psychosoziale Faktoren, junges Alter, Operationstechnik und genetische Prädisposition nachgewiesen. Ein hoher akuter, postoperativer Schmerzwert wird in mehreren prospektiven und retrospektiven Studien, als einer der zuverlässigsten Prädiktoren für die Entstehung chronischer postoperativer Schmerzen beschrieben. Dies wurde auch speziell für das PTPS nachgewiesen. Eine suffiziente Schmerztherapie in der Akutphase spielt eine bedeutsame Rolle in der Verhinderung der Entstehung von chronischen Schmerzen nach Operationen. (25, 72, 85)

Die Ätiologie des PTPS ist nicht hinreichend geklärt. Interkostalnerven-Irritation und chirurgisches Zugangstrauma, Sensibilisierungsvorgänge, postoperative Neurom-Bildung, psychische Überlagerung, Tumorrezidiv, Heilungsvorgänge an Rippen und lokal entzündliche Vorgänge wurden als Kausalfaktoren beschrieben. (27)

Interessant erscheint in diesem Zusammenhang, dass die Studienlage keinen Unterschied zwischen muskelsparendem und konventionellem Vorgehen zeigt, was in Widerspruch zu Arbeiten steht, die das chirurgische Trauma als Faktor zur Schmerzentstehung zählen. Auch VATS als minimal-invasive Methode verhindert nicht das Auftreten des PTPS. Vielfach wird sogar vergleichbare Inzidenz des PTPS wie bei offener Thorakotomie angegeben. (83, 86)

Die Charakteristik der Beschwerden bei PTPS ist variabel und reicht von Hypästhesie, Dysästhesie, Hyperalgesie, und Allodynie bis zum Erleben verschiedenster Schmerzqualitäten. Epidemiologische Aussagen zur Schwere der Symptomatik und deren Einfluss auf die Lebensqualität sind in der Literatur kaum vorhanden, die Häufigkeit von schweren Verläufen mit signifikanter Einschränkung der Lebensqualität wird auf rund 5% geschätzt. (28, 84)

Die perioperative Gabe von Gabapentin zur Abdeckung der neuropathischen Schmerzkomponente und Verhinderung eines PTPS kann in Anbetracht der

rezenten Studienlage nicht empfohlen werden. Auch die Anwendung von S-Ketamin perioperativ scheint keinen Einfluss auf die Inzidenz eines Postthorakotomie-Schmerzsyndroms zu haben. (87–91)

1.5.3 Perioperatives Schmerzmanagement bei Thorakotomie

Die aktuellen S3-Leitlinien zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen empfehlen bei thorakalen Eingriffen mit hoher zu erwartender Schmerzintensität die Verwendung der thorakalen Periduralanästhesie (PDA). (26, 40)

Die PDA bietet nicht nur intraoperativ Schmerzausschaltung, sondern kann unter Verwendung von Kathedertechniken auch zur kontinuierlichen postoperativen Analgesie verwendet werden. Bei großen thoraxchirurgischen Eingriffen ist sie die Methode der 1. Wahl. Das Verfahren bietet nicht nur bessere Analgesiequalität, auch die Rate an Komplikationen ist geringer und die respiratorische und hämodynamische Funktion sind besser als bei rein systemischer Analgetikaaanwendung. (26, 40, 44, 78, 92)

Die thorakale Paravertebralblockade kann alternativ zur PDA durchgeführt werden. Sie bietet vergleichbare Analgesiequalität und kann bei Katheteranwendung ebenfalls über mehrere Tage appliziert werden. Möglicherweise besteht ein geringgradiger Vorteil bezüglich Nebenwirkungen im Vergleich zur PDA. (26, 78, 93, 94)

Die meist als Einzelinjektion vor dem Verschluss der Thorakotomie durchgeführte Interkostalnervenblockade ist der PDA oder Paravertebralblockade unterlegen, weshalb sie als Methode der 2. Wahl Anwendung findet. Auch bei Verwendung lang wirksamer Lokalanästhetika bleibt die Analgesie nur während der ersten 12 postoperativen Stunden aufrecht. Für die Kryoablation des Interkostalnervens gibt es aufgrund des Risikos neuropathischer Schmerzen keine Empfehlung. (26, 40, 78)

Als systemische Analgesie kommen Opioide und Nicht-Opioide je nach Profil und Bedarf der Patientinnen und Patienten zum Einsatz. Grundsätzlich ist der Einsatz eines PCA-System, falls verfügbar und anwendbar, zu favorisieren. (26)

Diese, in Literatur und Leitlinien empfohlene, multimodale Schmerztherapie ist bei adäquater Durchführung zugleich die beste Prävention gegen die Entstehung eines PTPS. (85)

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Ziele

Diese Diplomarbeit ist eine retrospektive Datenanalyse, die als Single-Center-Studie an der Klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie des LKH Univ.-Klinikum Graz durchgeführt wurde. Ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission wurde eingeholt (EK-Nr.: 27-009 ex 14/15). Hauptziel der Studie war zu analysieren, ob nach Eingriffen, die über eine laterale Thorakotomie erfolgt sind, Geschlechterunterschiede hinsichtlich Schmerzintensität und Schmerzmittelverbrauch in den ersten 5 postoperativen Tagen bestehen. Zusätzlich wurden weitere mögliche Einflussfaktoren auf die postoperative Schmerzsituation erfasst.

2.2 Daten

2.2.1 Einschlusskriterien

Die Daten wurden aus Krankengeschichten von Patientinnen und Patienten aus dem Zeitraum 1.1.2008 (Beginn des standardisierten Schmerzmanagements inkl. VAS-Schmerzbeurteilung) bis 31.12.2014 gewonnen. Eingeschlossen wurden Personen mit einem Alter zwischen 18 und 90 Jahren. Die Selektion erfolgte über Codes des ICPM-Systems. (International Classification of Procedures in Medicine). Alle lungenchirurgischen Eingriffe, die über eine laterale Thorakotomie möglich sind, wurden erfasst. Nach Möglichkeit wurden auch bereits jene Codes berücksichtigt, die einen sekundären Ausschluss aus der Studie beinhalteten.

2.2.2 Methodik der Datenerfassung

Die Filterung nach ICPM-Codes ergab eine Liste von 2132 Eingriffen, welche bereits mit Geschlecht, Alter, Patienten-Nr. und Fallzahl versehen war. Anhand dieser Informationen konnte über das Krankenhausinformationssystem MEDOCS® der KAGES die vollständige Datensammlung durchgeführt werden. Durch Einsicht in OP-Berichte, Arztbriefe, PNU-Befunde (Präoperative Narkoseuntersuchung) und insbesondere Fieberkurven wurden folgende Daten erhoben:

- Einschließbarkeit in die Studie

- Alter
- operativer Zugang
- Art des intrathorakalen Eingriffs
- Dignität der Erkrankung
- Gewicht, Größe, BMI
- Geschlecht
- maximale VAS-Werte in Ruhe an den postoperativen Tagen 1-5
- maximale VAS-Werte in Bewegung an den postoperativen Tagen 1-5
- kumulative Opioidtagesdosen der postoperativen Tage 1-5
- kumulative Diclofenactagesdosen der postoperativen Tage 1-5
- Verwendung eines PCA-Systems
- Tag der kompletten Umstellung auf p.o.-Analgetika

Die erhobenen Daten wurden in eine Excel-Tabelle eingetragen. Der Verwendung von verschiedenen Opioidpräparaten wurde anhand von Morphinäquivalentdosen Rechnung getragen (Umrechnungsschema der Schmerzambulanz der Univ.-Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am LKH Univ.-Klinikum Graz).

	Faktor
Piritramid s.c. i.m. s.c.	0,75
Hydromorphon p.o.	7,5
Hydromorphon (s.c. i.m. i.v.)	37,5
Morphin p.o.	1
Morphin s.c. i.m. i.v.	3
Tramadol p.o.	0,1
Tramadol s.c. i.m. s.c.	0,15
Oxycodon p.o.	2
Fentanyl i.v.	300

Tabelle 1: Umrechnungstabelle Opioide

Infolge unzureichender Datenqualität bei den älteren Datensätzen wurde der Zeitraum auf 01.07.2010 bis 31.12.2014 begrenzt, wodurch sich die Zahl auf 1212 Eingriffe verringerte.

2.2.3 Ausschlusskriterien

Folgende Umstände führten zum Ausschluss aus der Studie:

- Re-Thorakotomie
- Rippen- bzw. Thoraxwandresektion
- Mesotheliom
- Trauma
- Zusätzliche Laparotomie
- Nierenersatzverfahren
- Chronische Schmerzen, Dauereinnahme von Opioiden
- Intensivaufenthalt >1 Tag postoperativ
- Revision im postoperativen Aufenthalt
- Anderer operativer Zugang als laterale Thorakotomie
- Nicht stationär auf der Klin. Abtlg. für Thorax- und Hyperbare Chirurgie
- Inadäquate Datenqualität
- Zu kurzer Aufenthalt

73 Personen wurden wegen einer Re-Thorakotomie ausgeschlossen (durch den vorangegangenen Eingriff könnten die postoperativen Schmerzen des Folgeeingriffes beeinflusst werden).

13 Personen, bei denen die Resektion von Rippen- bzw. Thoraxwand vorgenommen worden war, wurden ausgeschlossen. (Schmerzcharakteristik nach Durchtrennung eines bis mehrere Interkostalnerven nicht vergleichbar mit Standardthorakotomie).

3 Personen litten an einem Mesotheliom (maligner, in die Thoraxwand einwachsender Tumor mit krankheitsimmanent extremer Schmerzsymptomatik).

7 Personen hatten ein Thoraxtrauma mit Rippenfrakturen erlitten und wurden deshalb ausgeschlossen (traumatische Schädigung des/der Interkostalnerven).

Eine Patientin wurde wegen zusätzlicher Laparotomie in der gleichen OP-Sitzung ausgeschlossen (Schmerzsymptomatik durch Eingriff in einer weiteren Körperhöhle verändert).

4 Personen wurden wegen Dialysepflichtigkeit aus der Studie ausgeschlossen. (mögliche Kumulation von Analgetika infolge von Niereninsuffizienz, fehlende Vergleichbarkeit mit Nierengesunden).

17 Personen wurden anhand der Anamnese in der präoperativen Narkoseuntersuchung als chronisch schmerzkrank klassifiziert bzw. als unter Daueropioidthherapie stehend identifiziert. Diese Umstände führten ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie.

270 Personen benötigten postoperativ einen länger als 1 Tag dauernden Aufenthalt in einer intensivmedizinischen Einrichtung und wurden daher ausgeschlossen. (Unmöglichkeit der Schmerzmessung bei Sedierung, Intensivbereiche verwendeten eine für die Studie nicht in gleichem Ausmaß wie auf der thoraxchirurgischen Bettenstation verwertbare Schmerzdokumentation).

317 Personen hatten keine laterale Thorakotomie als operativen Zugang und waren daher nicht vergleichbar.

5 Personen hatten im unmittelbaren postoperativen Verlauf einen Revisionseingriff und wurden deshalb ausgeschlossen (kumulatives Operationstrauma).

15 Personen waren postoperativ nicht auf der thoraxchirurgischen Bettenstation in Behandlung und konnten nicht eingeschlossen werden, da keine für die Studie verwertbare Schmerzdokumentation vorlag.

In 58 Fällen musste ein Ausschluss wegen mangelnder Datenqualität vorgenommen werden. Bei weiteren 14 Personen erfolgte die Entlassung in häusliche Pflege so früh, dass zu wenig verwertbare Daten für die Studie vorlagen.

Nach Prüfung aller Kriterien ergaben sich 346 auswertbare Datensätze.

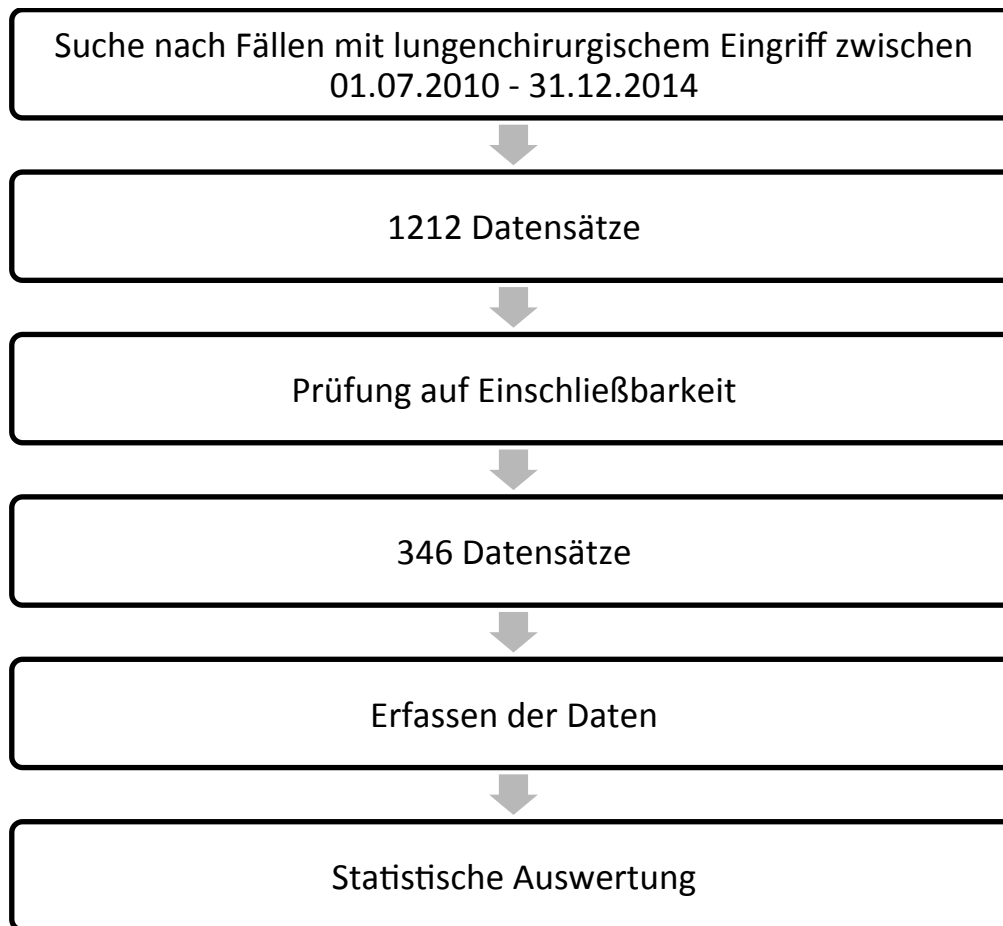


Abbildung 10: Studienablauf

2.3 Auswertung

Die Informationen der Tabelle wurden im Programm Excel aufbereitet und bereits deskriptive statistische Maße (u.a. Mittelwerte, Maxima) ermittelt.

Die induktive Statistik erfolgte vollständig mit der Software IBM SPSS Statistics 23. Da bei allen Größen mittels Kolmogorov-Smirnov-Test die Annahme einer Normalverteilung verworfen werden musste, wurde der Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben als nicht-parametrischer Test verwendet. Korrelationen wurden anhand des verteilungsunabhängigen Spearman-Korrelationskoeffizienten berechnet. Nominalgrößen wurden mittels Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Als Signifikanzniveau wurde $p \leq 0,05$ angenommen. Die durchgeführte multivariate Analyse erfolgte mittels linearer, schrittweiser Regression. Als Kriterium für die schrittweise Methode dienen F-Wahrscheinlichkeiten, für die Annahme $F=0,05$, für den Ausschluss $F=0,10$.

3 Ergebnisse

3.1 Geschlecht

Von 346 eingeschlossenen Datensätzen entfallen 130 auf weibliche Patienten und 216 auf männliche Patienten. Die folgende Tabelle gibt einen nach Geschlecht aufgeschlüsselten, demografischen Überblick der Studienpopulation. Keine der angeführten Variablen ist geschlechterspezifisch statistisch signifikant verteilt.

		Weiblich	Männlich	p
n		130	216	
Durchschnitt Alter [a]		59,65	58,63	0,462
Durchschnitt BMI [kg/m ²]		25,73	26,13	0,365
Dignität	Benigne	29	43	0,588
	Maligne	101	173	
Zugang	Anterolateral	52	84	0,809
	Posterolateral	58	101	
Intrathorakaler Eingriff	Lobektomie	86	125	0,268
	Keilresektion	35	69	
	Pneumonektomie	5	7	
	Bilobektomie	1	7	
	Segmentresektion	3	5	
PCA	Ja	50	68	0,199
	Nein	80	148	

Tabelle 2: Demografische Daten aufgeschlüsselt nach Geschlecht

Die statistische Auswertung ergab beim weiblichen Geschlecht höhere Mittelwerte hinsichtlich Schmerzintensität (VAS-Werte), Analgetikaverbrauch sowie dem Zeitpunkt der Umstellung auf p.o.-Analgetika. Ein statistisch signifikanter Geschlechterunterschied in Bezug auf diese Größen ließ sich nicht nachweisen. Die genaue Auswertung im postoperativen Tagesverlauf identifizierte auch keine signifikanten Unterschiede.

	Weiblich	Männlich	p
n=346	130	216	
Durchschn. VAS in Ruhe	1,67	1,55	0,216
Durchschn. VAS in Bewegung	2,73	2,60	0,331
Maximum VAS in Ruhe	3,27	2,97	0,178
Maximum VAS in Bewegung	4,61	4,29	0,117
Durchschn. Opioide in [mg/kg KG/d]	0,110	0,098	0,273
Durchschn. Diclofenac in [mg/kg KG/d]	0,795	0,699	0,381
p.o.-Umstellung	6,31	6,20	0,917

Tabelle 3: Zielgrößen ausgewertet nach Geschlecht

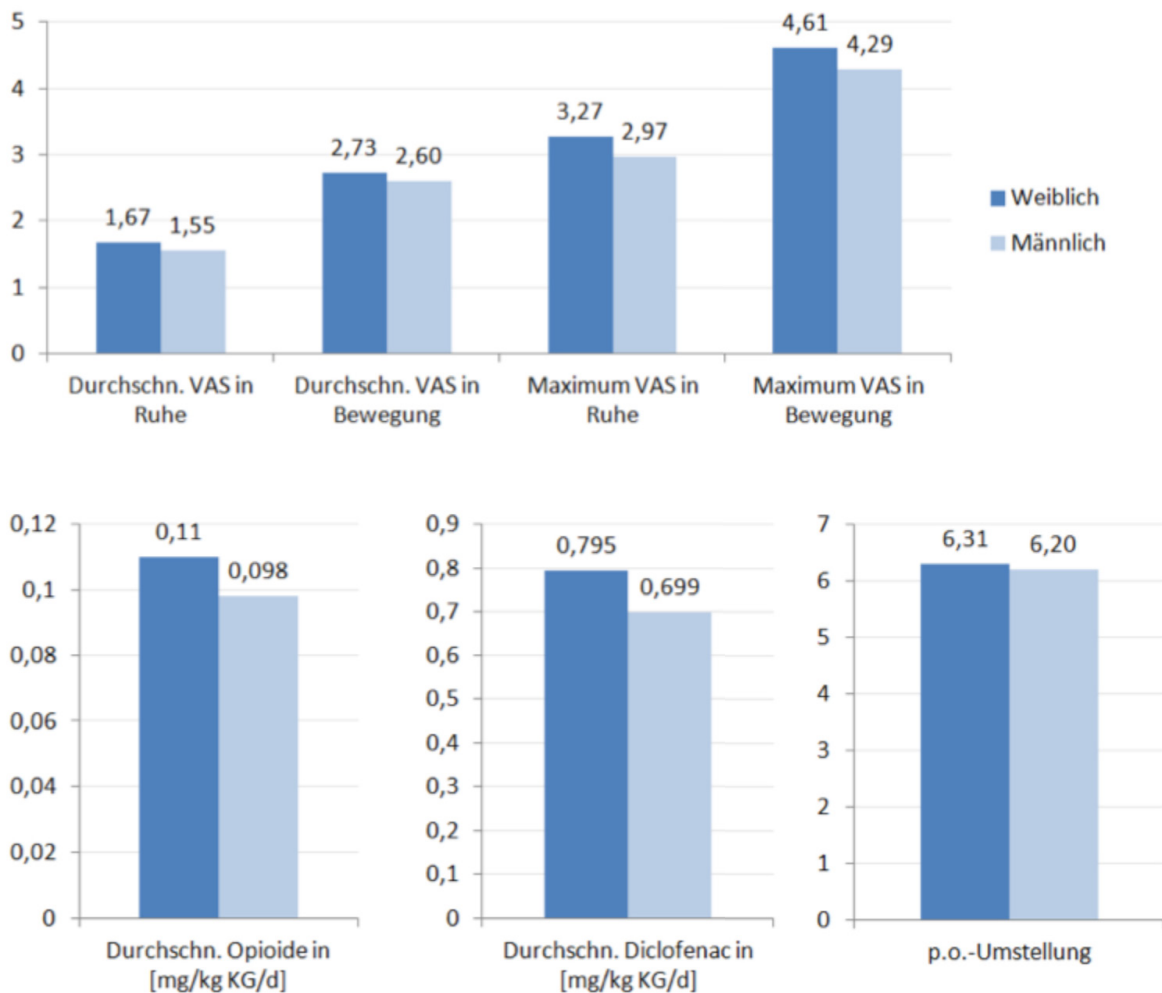


Abbildung 11: Diagramme Zielgrößen ausgewertet nach Geschlecht

3.2 Dignität

Von 346 Eingriffen hatten 72 eine benigne, 274 eine maligne Indikation. Die folgende Tabelle zeigt einen Überblick über die Population der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aufgeschlüsselt nach Dignität der Grunderkrankung. Benigne Erkrankungen betreffen signifikant öfter jüngere Personen, eine PCA wird signifikant ($p < 0,001$) häufiger bei maligner Grunderkrankung eingesetzt. Die Art des intrathorakalen Eingriffes zeigt in Bezug zur Dignität einen Zusammenhang von Malignität und großem Resektionsausmaß. Im Vergleich zwischen den häufigen Eingriffen Lobektomie und Keilresektion zeigt sich diesbezüglich statistische Signifikanz ($p < 0,001$). Die Unterschiede zwischen den restlichen Parametern sind nicht statistisch signifikant.

		Benigne	Maligne	p
n		72	274	
Durchschnitt Alter [a]		50,32	61,30	<0,001
Durchschnitt BMI [kg/m ²]		25,33	26,15	0,159
Geschlecht	Weiblich	29	101	0,588
	Männlich	43	173	
Zugang	Anterolateral	31	105	0,385
	Posterolateral	29	130	
Intrathorakaler Eingriff	Lobektomie	25	186	<0,001
	Keilresektion	43	61	
	Pneumonektomie	0	12	
	Bilobektomie	0	8	
	Segmentresektion	2	6	
PCA	Ja	8	164	<0,001
	Nein	64	110	

Tabelle 4: Demografische Daten aufgeschlüsselt nach Dignität

Es zeigen sich höhere VAS-Werte nach Eingriffen bei benigner Ursache sowie auch höherer Analgetikaverbrauch. Der maximale VAS-Wert in Ruhe und der Verbrauch von Diclofenac ist bei benignen Erkrankungen sind statistisch

signifikant höher als bei malignen. Dagegen erfolgt nach Eingriffen bei maligner Ursache statistisch signifikant später die Umstellung auf per oral zu verabreichende Analgetika.

	Benigne	Maligne	p
n	72	274	
Durchschn. VAS in Ruhe	1,69	1,57	0,349
Durchschn. VAS in Bewegung	2,67	2,65	0,976
Maximum VAS in Ruhe	3,43	2,99	0,050
Maximum VAS in Bewegung	4,71	4,33	0,057
Durchschn. Opioide in [mg/kg KG/d]	0,104	0,102	0,525
Durchschn. Diclofenac in [mg/kg KG/d]	0,959	0,676	0,001
p.o.-Umstellung	5,40	6,50	0,005

Tabelle 5: Zielgrößen ausgewertet nach Dignität

3.3 Zugang

Von 346 eingeschlossenen Datensätzen waren 295 hinsichtlich der genauen operativen Zugangsart auswertbar, 136 anterolaterale und 159 posterolaterale Thorakotomien wurden durchgeführt. Die folgende Tabelle zeigt die demografische Zusammensetzung der eingeschlossenen Population an Patientinnen und Patienten. Der Einsatz von PCA in Abhängigkeit der Zugangsart weist statistische Signifikanz auf.

		Anterolateral	Posterolateral	p
n		136	159	
Durchschnitt Alter [a]		57,65	60,32	0,328
Durchschnitt BMI [kg/m ²]		26,06	25,89	0,918
Geschlecht	Weiblich	52	58	0,809
	Männlich	84	101	
Dignität	Benigne	31	29	0,385
	Maligne	105	130	
Intrathorakaler Eingriff	Lobektomie	61	118	<0,001
	Keilresektion	64	23	
	Pneumonektomie	4	8	
	Bilobektomie	1	7	
	Segmentresektion	4	3	
PCA	Ja	36	65	0,010
	Nein	100	94	

Tabelle 6: Demografische Daten aufgeschlüsselt nach Zugangsart

Im Allgemeinen zeigen sich bei der anterolateralen Thorakotomie geringere Schmerzintensität, niedrigerer Analgetikaverbrauch sowie frühere Umstellung auf p.o.-Analgetika im Vergleich zum posterolateralen Zugang. Statistisch signifikante Ergebnisse ergibt die Auswertung der durchschnittlichen VAS-Werte in Ruhe und Bewegung, der maximalen VAS-Werte in Bewegung sowie der p.o-Umstellung.

	Anterolateral	Posterolateral	p
n	136	159	
Durchschn. VAS in Ruhe	1,48	1,79	0,024
Durchschn. VAS in Bewegung	2,44	2,92	0,002
Maximum VAS in Ruhe	2,96	3,31	0,170
Maximum VAS in Bewegung	4,19	4,70	0,013
Durchschn. Opioide in [mg/kg KG/d]	0,090	0,114	0,207
Durchschn. Diclofenac in [mg/kg KG/d]	0,649	0,737	0,289
p.o.-Umstellung	5,56	6,82	<0,001

Tabelle 7: Zielgrößen ausgewertet nach Zugangsart

Bei der Auswertung der Zielgrößen im postoperativen Tagesverlauf zeigt sich am 4. und 5. postoperativen Tag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Zugangsarten hinsichtlich Schmerzintensität (in Ruhe und Bewegung) und Analgetikaverbrauch. An den früheren postoperativen Tagen ergeben sich dagegen keine Ergebnisse mit Signifikanz.

Postoperativer Tag		Anterolateral	Posterolateral	p
1	VAS in Ruhe	2,13	2,13	0,946
	VAS in Bewegung	3,37	3,52	0,505
	Opioide in [mg/kg KG]	0,116	0,100	0,138
	Diclofenac in [mg/kg KG]	0,723	0,592	0,233
2	VAS in Ruhe	1,80	2,06	0,346
	VAS in Bewegung	2,97	3,29	0,162
	Opioide in [mg/kg KG]	0,114	0,124	0,910
	Diclofenac in [mg/kg KG]	0,996	0,913	0,718
3	VAS in Ruhe	1,56	1,62	0,564
	VAS in Bewegung	2,56	2,76	0,322
	Opioide in [mg/kg KG]	0,095	0,108	0,584
	Diclofenac in [mg/kg KG]	0,761	0,821	0,655
4	VAS in Ruhe	1,15	1,70	0,004
	VAS in Bewegung	2,00	2,79	<0,001
	Opioide in [mg/kg KG]	0,073	0,115	0,037
	Diclofenac in [mg/kg KG]	0,474	0,737	0,008
5	VAS in Ruhe	0,74	1,42	<0,001
	VAS in Bewegung	1,31	2,24	<0,001
	Opioide in [mg/kg KG]	0,051	0,125	0,005
	Diclofenac in [mg/kg KG]	0,290	0,620	<0,001

Tabelle 8: Zielgrößen im postoperativen Tagesverlauf ausgewertet nach Zugangsart

3.4 Art des intrathorakalen Eingriffs

Von 346 in die Studie eingeschlossenen Fällen waren 343 hinsichtlich der Art des intrathorakalen Eingriffs auswertbar. Der Mann-Whitney-U-Test identifizierte zum Teil statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahren in Bezug auf die Zielparameter. Aufgrund begrenzter Aussagekraft bei sehr geringen Fallzahlen sind bei Pneumonektomie, Bilobektomie und Segmentresektion in der folgenden Tabelle nur Mittelwerte angegeben.

	Pneumo- nektomie	Bilobek- tomie	Segment- resektion
n	12	8	8
Durchschn. VAS in Ruhe	1,43	1,45	1,58
Durchschn. VAS in Bewegung	2,63	2,58	2,45
Maximum VAS in Ruhe	2,67	2,13	3,13
Maximum VAS in Bewegung	4,08	4,13	4,25
Durchschn. Opioide in [mg/kg KG/d]	0,047	0,072	0,093
Durchschn. Diclofenac in [mg/kg KG/d]	0,253	0,096	0,776
p.o.-Umstellung	9,08	5,75	5,13

Tabelle 9: Mittelwerte der Zielgrößen ausgewertet nach der Art des Eingriffs

Häufiger angewandt wurden Lobektomie und Keilresektion, wodurch sich für die Auswertung brauchbare Fallzahlen ergeben. Die folgende Tabelle bietet einen Überblick, wie sich die untersuchten Populationen zusammensetzen.

		Lobektomie	Keilresektion	p
n		211	104	
Durchschnitt Alter [a]		61,45	54,83	<0,001
Durchschnitt BMI [kg/m ²]		26,03	25,78	0,542
Geschlecht	Weiblich	86	35	0,268
	Männlich	125	69	
Dignität	Benigne	25	43	<0,001
	Maligne	186	61	
Zugang	Anterolateral	61	64	<0,001
	Posterolateral	118	23	
PCA	Ja	85	21	<0,001
	Nein	126	83	

Tabelle 10: Demografische Daten im Vergleich Lobektomie/Keilresektion

Es zeigen sich höhere Schmerzwerte, höherer Analgetikaverbrauch und spätere Umstellung auf p.o. bei der Lobektomie im Vergleich zur Keilresektion. Bei

letzterer sowie dem Durchschnitts-VAS-Wert in Ruhe identifizierte der Mann-Whitney U-Test statistische Signifikanz.

	Lobektomie	Keilresektion	p
n	211	104	
Durchschn. VAS in Ruhe	1,68	1,47	0,111
Durchschn. VAS in Bewegung	2,79	2,41	0,012
Maximum VAS in Ruhe	3,20	2,97	0,291
Maximum VAS in Bewegung	4,55	4,22	0,111
Durchschn. Opioide in [mg/kg KG/d]	0,1127	0,091	0,212
Durchschn. Diclofenac in [mg/kg KG/d]	0,727	0,858	0,077
p.o.-Umstellung	6,75	5,13	<0,001

Tabelle 11: Auswertung der Zielgrößen im Vergleich Lobektomie zu Keilresektion

Im postoperativen Tagesverlauf zeigen sich am ersten Tag nach dem Eingriff höhere Schmerzintensität und höherer Analgetikaverbrauch bei Keilresektion. In weiterer Folge etablieren sich jedoch höhere Zielgrößen bei der Lobektomie. Am 4. und 5. postoperativen Tag weisen die Unterschiede zwischen den Eingriffen mit einer Ausnahme statistische Signifikanz auf.

Postoperativer Tag		Lobektomie	Keilresektion	p
1	VAS in Ruhe	2,01	2,38	0,029
	VAS in Bewegung	3,33	3,57	0,220
	Opioide in [mg/kg KG]	0,102	0,129	0,065
	Diclofenac in [mg/kg KG]	0,523	1,037	<0,001
2	VAS in Ruhe	1,99	1,81	0,630
	VAS in Bewegung	3,18	2,93	0,292
	Opioide in [mg/kg KG]	0,132	0,114	0,903
	Diclofenac in [mg/kg KG]	0,944	1,261	0,008
3	VAS in Ruhe	1,60	1,47	0,452
	VAS in Bewegung	2,76	2,51	0,197
	Opioide in [mg/kg KG]	0,107	0,100	0,725
	Diclofenac in [mg/kg KG]	0,808	1,019	0,056
4	VAS in Ruhe	1,55	1,04	0,006
	VAS in Bewegung	2,58	1,88	0,001
	Opioide in [mg/kg KG]	0,112	0,065	0,003
	Diclofenac in [mg/kg KG]	0,732	0,621	0,371
5	VAS in Ruhe	1,27	0,64	<0,001
	VAS in Bewegung	2,07	1,15	<0,001
	Opioide in [mg/kg KG]	0,111	0,046	<0,001
	Diclofenac in [mg/kg KG]	0,628	0,351	0,008

Tabelle 12: Zielgrößen im postoperativen Tagesverlauf im Vergleich zwischen Lobektomie und Keilresektion

3.5 Alter

Das mittlere Alter der Studienpopulation beträgt 59,02 Jahre. Hinsichtlich Schmerzintensität (VAS-Werte) und Analgetikaverbrauch zeigt sich im Allgemeinen eine negative Korrelation mit dem Alter. Bei den Maxima der Schmerzwerte in Bewegung und dem Verbrauch von Opioiden und Diclofenac ließen sich statistisch signifikante Zusammenhänge nachweisen. Der Zeitpunkt der p.o.-Umstellung korrelierte nicht signifikant mit höherem Alter.

	Korrelationskoeffizient	p
Durchschn. VAS in Ruhe	-0,099	0,067
Durchschn. VAS in Bewegung	-0,072	0,180
Maximum VAS in Ruhe	-0,094	0,080
Maximum VAS in Bewegung	-0,114	0,033
Durchschn. Opioide pro Tag	-0,148	0,006
Durchschn. Diclofenac pro Tag	-0,142	0,008
p.o.-Umstellung	0,014	0,792

Tabelle 13: Korrelationen Alter

Bei der Auswertung der VAS-Werte im postoperativen Tagesverlauf zeigt sich eine starke negative Korrelation mit dem Alter an den Tagen 2 und 3 nach dem Eingriff.

VAS am postoperativen Tag		Korrelationskoeffizient	p
1	Ruhe	-0,044	0,415
	Bewegung	-0,051	0,344
2	Ruhe	-0,127	0,018
	Bewegung	-0,085	0,115
3	Ruhe	-0,138	0,010
	Bewegung	-0,114	0,034
4	Ruhe	-0,045	0,405
	Bewegung	-0,041	0,564
5	Ruhe	0,010	0,852
	Bewegung	0,019	0,722

Tabelle 14: Korrelationen Alter im postoperativen Tagesverlauf

3.5.1 Altersstratifizierte Gender-Auswertung

Eine Stratifizierung nach Alter in 3 Subgruppen (jeweils ein Altersspektrum von 22 Jahren umfassend) identifizierte keine signifikanten, altersabhängigen Gender-Unterschiede.

Alter ≤ 43 Jahre	Weiblich	Männlich	p
n=48	18	30	
Durchschn. VAS in Ruhe	2,16	1,69	0,175
Durchschn. VAS in Bewegung	3,16	2,61	0,172
Maximum VAS in Ruhe	3,89	3,20	0,173
Maximum VAS in Bewegung	5,00	4,33	0,255
Durchschn. Opioide in [mg/kg KG/d]	0,149	0,125	0,522
Durchschn. Diclofenac in [mg/kg KG/d]	1,353	0,836	0,116
p.o.-Umstellung	5,78	5,67	0,704
Alter >43 bis ≤65 Jahre	Weiblich	Männlich	p
n=173	62	111	
Durchschn. VAS in Ruhe	1,62	1,59	0,683
Durchschn. VAS in Bewegung	2,69	2,66	0,813
Maximum VAS in Ruhe	3,21	3,01	0,591
Maximum VAS in Bewegung	4,66	4,41	0,536
Durchschn. Opioide in [mg/kg KG/d]	0,096	0,106	0,996
Durchschn. Diclofenac in [mg/kg KG/d]	0,794	0,691	0,394
p.o.-Umstellung	6,27	6,58	0,809
Alter >65 Jahre	Weiblich	Männlich	p
n=125	50	75	
Durchschn. VAS in Ruhe	1,57	1,44	0,404
Durchschn. VAS in Bewegung	2,62	2,51	0,575
Maximum VAS in Ruhe	3,12	2,83	0,490
Maximum VAS in Bewegung	4,40	4,09	0,222
Durchschn. Opioide in [mg/kg KG/d]	0,113	0,074	0,137
Durchschn. Diclofenac in [mg/kg KG/d]	0,596	0,657	0,688
p.o.-Umstellung	6,26	6,17	0,745

Tabelle 15: Alterstratifizierte Gender-Auswertung

3.6 Gewicht, Größe, BMI

Der Mittelwert des Körpergewichts der Studienpopulation betrug 76,92 kg. In Bezug auf die VAS-Werte konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen werden. Beim Analgetikaverbrauch zeigte sich bei Diclofenac eine negative Korrelation zum Gewicht mit statistischer Signifikanz.

Der Durchschnitt der Körpergröße ergab einen Wert von 1,72 Meter. Keine der Zielgrößen korrelierte signifikant.

Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) betrug 25,98. Der einzige statistische signifikante Zusammenhang zeigte sich beim Verbrauch von Diclofenac, der negativ mit dem BMI korrelierte.

	Gewicht (Ø=76,92)		Größe (Ø=1,72)		BMI (Ø=25,98)	
	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p
Durchschn. VAS in Ruhe	-0,009	0,864	0,043	0,421	-0,037	0,492
Durchschn. VAS in Bewegung	0,022	0,688	0,054	0,319	-0,007	0,893
Maximum VAS in Ruhe	-0,018	0,733	0,027	0,620	-0,036	0,505
Maximum VAS in Bewegung	-0,012	0,830	0,027	0,621	-0,032	0,556
Durchschn. Opiode pro Tag	-0,096	0,074	-0,067	0,214	-0,080	0,137
Durchschn. Diclofenac pro Tag	-0,203	<0,001	-0,055	0,311	-0,227	<0,001
p.o.-Umstellung	-0,001	0,98	-0,014	0,797	0,022	0,688

Tabelle 16: Korrelationen Gewicht, Größe, BMI

3.7 PCA

Bei 118 der 346 eingeschlossenen Fälle wurde eine Patienten-kontrollierte Analgesie (PCA) zur Schmerztherapie angewandt. Die folgende Tabelle bietet

einen demografischen Überblick über die Studienpopulation aufgeschlüsselt nach der PCA-Verwendung. Statistische Signifikanz ergab die Auswertung der Verteilung von Dignität, Zugang und intrathorakalem Eingriff.

		PCA ja	PCA nein	p
n		118	228	
Durchschnitt Alter [a]		60,72	58,14	0,113
Durchschnitt BMI [kg/m ²]		26,14	25,89	0,391
Geschlecht	Weiblich	50	80	0,199
	Männlich	68	148	
Dignität	Benigne	8	64	<0,001
	Maligne	110	164	
Zugang	Anterolateral	100	36	0,010
	Posterolateral	94	65	
Intrathorakaler Eingriff	Lobektomie	85	126	<0,001
	Keilresektion	21	83	
	Pneumonektomie	20	2	
	Bilobektomie	2	6	
	Segmentresektion	0	8	

Tabelle 17: Demografische Daten aufgeschlüsselt nach PCA-Verwendung

Es zeigen sich in der Gruppe mit PCA im Vergleich zu jener mit konventioneller Schmerztherapie geringere Schmerzwerte (sowohl im Durchschnitt als auch bei den Maxima) und ein geringerer Analgetikaverbrauch. Beim Durchschnitts-VAS-Wert in Ruhe und dem Schmerzmittelverbrauch lässt sich statistische Signifikanz nachweisen. Dagegen erfolgte in der PCA-Gruppe die Umstellung auf p.o.-Analgetika statistisch signifikant später.

	PCA nein	PCA ja	p
n	228	118	
Durchschn. VAS in Ruhe	1,67	1,46	0,029
Durchschn. VAS in Bewegung	2,68	2,60	0,542
Maximum VAS in Ruhe	3,15	2,95	0,184
Maximum VAS in Bewegung	4,42	4,39	0,867
Durchschn. Opioide in [mg/kg KG/d]	0,119	0,070	<0,001
Durchschn. Diclofenac in [mg/kg KG/d]	0,910	0,398	<0,001
p.o.-Umstellung	5,86	7,05	<0,001

Tabelle 18: Zielgrößen ausgewertet nach PCA-Verwendung

Bei der Auswertung der Schmerzintensität im Verlauf zeigen sich an den ersten 3 postoperativen Tagen geringere Werte bei Patientinnen und Patienten mit PCA, ab dem 4. postoperativen Tag höhere Werte in der PCA-Gruppe. Der initial hochsignifikant niedrigere Verbrauch von Analgetika gleicht sich nach dem 4. postoperativen Tag auf ein in etwa gleiches Niveau an.

Postoperativer Tag		PCA nein	PCA ja	p
1	VAS in Ruhe	2,38	1,59	<0,001
	VAS in Bewegung	3,62	3,00	0,001
	Opioide in [mg/kg KG]	0,141	0,043	<0,001
	Diclofenac in [mg/kg KG]	0,943	0,148	<0,001
2	VAS in Ruhe	2,02	1,65	0,002
	VAS in Bewegung	3,15	2,91	0,109
	Opioide in [mg/kg KG]	0,153	0,063	<0,001
	Diclofenac in [mg/kg KG]	1,319	0,371	<0,001
3	VAS in Ruhe	1,66	1,28	0,007
	VAS in Bewegung	2,75	2,41	0,084
	Opioide in [mg/kg KG]	0,123	0,062	<0,001
	Diclofenac in [mg/kg KG]	1,056	0,440	<0,001
4	VAS in Ruhe	1,33	1,48	0,849
	VAS in Bewegung	2,25	2,54	0,197
	Opioide in [mg/kg KG]	0,095	0,092	0,546
	Diclofenac in [mg/kg KG]	0,742	0,518	0,027
5	VAS in Ruhe	0,97	1,29	0,078
	VAS in Bewegung	1,62	2,12	0,018
	Opioide in [mg/kg KG]	0,085	0,089	0,179
	Diclofenac in [mg/kg KG]	0,489	0,516	0,687

Tabelle 19: Zielgrößen im postoperativen Tagesverlauf ausgewertet nach PCA-Verwendung

3.7.1 Auswertung im Kollektiv ohne PCA

Die folgende Teilanalyse wurde am Kollektiv durchgeführt, bei dem keine PCA zum Einsatz kam. Untersucht wurde die Hauptzielgrößen in Abhängigkeit von Geschlecht, Dignität der Grunderkrankung, operativem Zugang und intrathorakalem Eingriff. In Bezug auf Alter und BMI wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Unterschiede im Vergleich zum Gesamtkollektiv der Studie werden in der Diskussion erörtert.

	Weiblich	Männlich	p
n=228	80	148	
Durchschn. VAS in Ruhe	1,83	1,59	0,057
Durchschn. VAS in Bewegung	2,81	2,61	0,187
Maximum VAS in Ruhe	3,43	3,01	0,084
Maximum VAS in Bewegung	4,60	4,32	0,231
Durchschn. Opioide in [mg/kg KG/d]	0,133	0,112	0,172
Durchschn. Diclofenac in [mg/kg KG/d]	1,078	0,819	0,013
p.o.-Umstellung	2,37	2,92	0,710

Tabelle 20: Zielgrößen ausgewertet nach Geschlecht ohne PCA

	Benigne	Maligne	p
n=228	64	164	
Durchschn. VAS in Ruhe	1,71	1,66	0,715
Durchschn. VAS in Bewegung	2,63	2,70	0,514
Maximum VAS in Ruhe	3,45	3,04	0,065
Maximum VAS in Bewegung	4,67	4,32	0,114
Durchschn. Opioide in [mg/kg KG/d]	0,111	0,123	0,612
Durchschn. Diclofenac in [mg/kg KG/d]	1,033	0,862	0,075
p.o.-Umstellung	5,31	6,08	0,213

Tabelle 21: Zielgrößen ausgewertet nach Dignität ohne PCA

	Anterolateral	Posterolateral	p
n=194	100	94	
Durchschn. VAS in Ruhe	1,51	1,94	0,003
Durchschn. VAS in Bewegung	2,43	3,02	0,001
Maximum VAS in Ruhe	2,98	3,44	0,062
Maximum VAS in Bewegung	4,16	4,73	0,013
Durchschn. Opioide in [mg/kg KG/d]	0,099	0,142	0,014
Durchschn. Diclofenac in [mg/kg KG/d]	0,784	0,962	0,111

p.o.-Umstellung	5,28	6,43	0,002
-----------------	------	------	--------------

Tabelle 22: Zielgrößen ausgewertet nach Zugang ohne PCA

	Lobektomie	Keilresektion	p
n=209	126	83	
Durchschn. VAS in Ruhe	1,75	1,58	0,207
Durchschn. VAS in Bewegung	2,82	2,48	0,028
Maximum VAS in Ruhe	3,25	3,11	0,588
Maximum VAS in Bewegung	4,52	4,30	0,255
Durchschn. Opioide in [mg/kg KG/d]	0,132	0,103	0,111
Durchschn. Diclofenac in [mg/kg KG/d]	0,909	0,992	0,338
p.o.-Umstellung	6,39	5,04	0,001

Tabelle 23: Zielgrößen ausgewertet nach intrathorakalem Eingriff ohne PCA

	Alter		BMI	
	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p
Durchschn. VAS in Ruhe	-0,120	0,071	0,010	0,882
Durchschn. VAS in Bewegung	-0,074	0,267	0,040	0,550
Maximum VAS in Ruhe	-0,146	0,027	-0,063	0,346
Maximum VAS in Bewegung	-0,155	0,019	-0,017	0,802
Durchschn. Opioide pro Tag	-0,186	0,005	-0,109	0,101
Durchschn. Diclofenac pro Tag	-0,180	0,007	-0,281	<0,001
p.o.-Umstellung	-0,002	0,979	0,014	0,833

Tabelle 24: Korrelationen ohne PCA

3.8 Multivariate Analyse

Die mittels linearer, schrittweiser Regression durchgeführte multivariate Analyse ergibt für die Zielgrößen dieser Studie in Zusammenschau mit der univariaten Auswertung weitestgehend ähnliche Ergebnisse. Höheres Alter ist mit niedrigeren durchschnittlichen und maximalen VAS-Werten sowohl in Ruhe als auch in Bewegung sowie geringerem Verbrauch von Diclofenac verbunden. Die

multivariate Analyse identifiziert bei allen Zielvariablen den operativen Zugang als maßgeblichen Parameter, hier zeigt sich die Assoziation von posterolateraler Thorakotomie mit höherer Schmerzintensität und höherem Schmerzmittelverbrauch. Die Patienten-kontrollierte Analgesie (PCA) zeigt eine signifikante Beeinflussung im Sinne von geringeren Durchschnitts-VAS-Werten in Ruhe, niedrigerem Opioid- sowie Diclofenac-Verbrauch, aber auch späterer Umstellung auf p.o.-Analgetika. Im Gegensatz zur univariaten Auswertung konnte die multivariate Analyse den Faktor Geschlecht mit höheren maximalen VAS-Werten bei Bewegung in Verbindung bringen. Betrachtet man den Einfluss der Art des intrathorakalen Eingriffs, so zeigt sich, dass höheres Resektionsausmaß mit niedrigerem Diclofenac-Bedarf und späterer p.o.-Umstellung der Schmerztherapie einhergeht.

Abhängige Variable	Identifizierte unabhängige Einflussvariablen	Korrigiertes R-Quadrat des Modells	p
Durchschn. VAS in Ruhe	Zugang, Alter, PCA	0,050	<0,001
Durchschn. VAS in Bewegung	Zugang, Alter	0,047	<0,001
Maximum VAS in Ruhe	Alter, Zugang	0,024	0,012
Maximum VAS in Bewegung	Zugang, Alter, Geschlecht	0,052	<0,001
Durchschn. Opioide in [mg/kg KG/d]	PCA, Zugang	0,047	<0,001
Durchschn. Diclofenac in [mg/kg KG/d]	PCA, Gewicht, Alter, Zugang, Eingriff	0,213	<0,001
p.o.-Umstellung	Eingriff, PCA, Zugang	0,118	<0,001

Tabelle 25: Multivariate Analyse

4 Diskussion

4.1 Gender

Das Hauptziel dieser Studie bestand darin, anhand einer angemessenen Fallzahl herauszufinden, ob Gender-Unterschiede in Schmerzintensität und Analgetikaverbrauch bestehen.

Die Resultate der geschlechterspezifischen Auswertung deuten auf eine Tendenz zu stärkerem postoperativen Schmerzerleben beim weiblichen Geschlecht hin. Dies suggeriert auch der höhere Schmerzmittelverbrauch. In der univariaten Analyse besteht jedoch bei Frauen für keine der untersuchten Zielgrößen ein statistisch signifikanter Unterschied zum männlichen Geschlecht. Die Teilanalyse des Kollektivs ohne Verwendung einer Patienten-kontrollierten Analgesie erzielt vergleichbare Ergebnisse mit Ausnahme des signifikant höheren Bedarfs an Diclofenac bei Frauen. Die multivariate Analyse identifiziert eine Assoziation zwischen weiblichem Geschlecht und höheren maximalen VAS-Werten bei Bewegung.

Dieses Ergebnis deckt sich mit dem Bild, das sich bei der Zusammenschau der rezenten Studien und Reviews zum Thema postoperativer Schmerz und Gender bietet. Wie in der Einleitung ausgeführt, ist keine klare Tendenz bezüglich geschlechtsspezifischer Unterschiede erkennbar. In diesem Zusammenhang ist jedoch die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Arbeiten zu nennen, da mittels unterschiedlicher Auswertemethodik verschiedenste chirurgische Interventionen analysiert wurden. (1, 4, 22)

Im eigenen untersuchten Kollektiv weisen Alter, PCA-Verwendung, OP-Zugang, intrathorakaler Eingriff oder BMI keine geschlechterspezifisch signifikante Verteilung auf, womit davon ausgegangen werden kann, dass dadurch keine Verfälschung im Sinne eines Bias stattgefunden hat.

Der maßgebliche Einfluss von Situation, Umfeld und der Interaktion zwischen Patientinnen und Patienten und behandelnder Person zeigt sich nicht nur im klinischen Alltag. In klinischen und experimentellen Studien konnte explizit die Genderrolle und somit nicht nur das biologische Geschlecht als wesentlicher

Einflussfaktor identifiziert werden. Auch Alter und ethnische Zugehörigkeit spielen eine wichtige Rolle (3, 58, 59, 95)

Unter dem Aspekt demografischer Unterschiede ist in diesem Zusammenhang die Vergleichbarkeit der bereits genannten Arbeiten zu postoperativem Schmerz und Gender kritisch zu betrachten. So scheinen die Resultate von Chia Y-Y et al. und Yen C-R et al. darauf hinzudeuten, dass im asiatischen Kulturraum Männer zu höherer postoperativer Schmerzintensität und höherem Schmerzmittelverbrauch neigen. Studien aus Europa dagegen zeigen diese Tendenz nicht. (20–22)

In der Literatur findet man zahlreiche Hinweise, dass Coping-Strategien wie Katastrophisieren und die Suche nach sozialer Unterstützung eher mit der weiblichen Genderrolle in Verbindung zu bringen sind. Dies geht auch mit höherer Bereitschaft einher, Schmerzen zu kommunizieren und Schmerztherapie einzufordern. (3, 4)

Faktoren wie Angst, psychologischer Distress und negative Vorerfahrungen bei Operationen haben prädiktiven Wert für stärkeres postoperatives Schmerzerleben und treten bei Frauen häufiger und stärker ausgeprägt auf. Dies gilt ebenso für die Erwartung von Beschwerden wie Schmerzen, Übelkeit oder Kältegefühl bereits im Vorfeld des Eingriffs. Diese Parameter konnten infolge des retrospektiven Ansatzes in dieser Studie nicht berücksichtigt werden, sie können jedoch im klinischen Setting dazu beitragen, eine auf den individuellen Patienten oder die individuelle Patientin angepasste, effektive Therapie von Schmerzen zu finden. (22–24)

Die Empfehlung, weibliche Patienten generell mit höherer Dosierung von Analgetika zu behandeln, ist jedoch angesichts der Resultate der Studie nicht gerechtfertigt.

4.2 Dignität

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei benignen Erkrankungen im Vergleich zu malignen ein stärker ausgeprägtes Schmerzerleben und höherer Analgetikabedarf bestehen. Die aktuelle Studienlage zu postoperativen Schmerzen in Hinblick auf die Dignität des Grundleidens ist nicht eindeutig. Caumo W et al. bestätigen die Resultate dieser Arbeit. In ihrer Studie zu

Prädiktoren von postoperativem Schmerz ist Malignität im Vergleich zu gutartigen Erkrankungen mit niedrigerer Schmerzintensität nach dem Eingriff verbunden. (18)

Chang et al. fanden dagegen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Malignität und erhöhtem Schmerzmittelbedarf. Yen C-R et al. konnten in ihrer Analyse diese Tendenz zu einem gewissen Grad bestätigen. (17, 21)

Der Einflussfaktor Alter ist nicht unerheblich. Sowohl die aktuelle Literatur als auch die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine negative Korrelation zwischen Alter und Schmerzintensität. Das Kollektiv mit benigner Erkrankung ist in dieser Studie signifikant jünger als die Gruppe mit malignem Leiden, was die Resultate hinsichtlich Malignität relativieren könnte. (22, 96)

Bei benigner Indikation kommt signifikant häufiger eine Keilresektion als eine Lobektomie zum Einsatz. Dies als Erklärungsansatz steht jedoch im Widerspruch zu den Resultaten aus der Auswertung hinsichtlich Dignität der Grunderkrankung, da größeres Resektionsausmaß mit höherer Schmerzintensität einhergeht.

Die signifikant frühere Umstellung auf p.o.-Analgetika bei benignen Erkrankungen könnte auch dem Faktor Alter geschuldet sein – bei jüngeren Patientinnen und Patienten erfolgt die Entlassung gewöhnlich früher. Auch der höhere Verbrauch von Diclofenac könnte mit der Altersverteilung erklärt werden, da ältere Menschen häufiger kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Vorerkrankungen aufweisen, die eine sorgfältige Abwägung der Gabe von Diclofenac erfordern. (51, 52)

Bei benignen Indikationen ist der Einsatz eines PCA-Systems signifikant seltener als bei malignen. Es herrscht Konsens darüber, dass der Einsatz einer Patientenkontrollierten Analgesie unter den richtigen Voraussetzungen große Vorteile im postoperativen Schmerzmanagement bietet, was den Unterschied bei den VAS-Werten und dem Analgetikaverbrauch gut erklärt. Diese Hypothese wird auch durch die Tatsache untermauert, dass die Analyse der Patientengruppe ohne PCA keine signifikanten Unterschiede zwischen benigner und maligner Erkrankung zeigt. In der Regel wird am 3. Tag nach dem Eingriff die Therapie mittels PCA beendet, was sich mit dem Umstand deckt, dass ab dem 4. postoperativen Tag die VAS-Werte und Opioiddosen im Patientenkollektiv mit Malignität höher sind. Dass trotz ähnlich schmerzhaftem Eingriff meist nur bei Patientinnen und

Patienten mit maligner Erkrankung eine PCA angewandt wird, stellt Verbesserungspotential für die klinische Praxis dar. (48, 97, 98)

4.3 Zugang

Die Resultate der Auswertung zeigen höhere Schmerzwerte und Schmerzmitteldosen bei posterolateraler Thorakotomie im Vergleich zum anterolateralen Zugang. Die durchschnittlichen VAS-Werte in Ruhe und Bewegung sowie der VAS-Maximalwert in Bewegung weisen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Die Umstellung auf p.o. zu verabreichende Analgetika geschieht nach posterolateraler Thorakotomie signifikant später. Die multivariate Analyse identifizierte den posterolateralen Zugang für alle Zielgrößen als maßgeblichen Einflussparameter.

Diese Erkenntnisse decken sich mit den wenigen im Moment verfügbaren Studiendaten, die Vorteile des anterolateralen Zugangs suggerieren. So beschreiben Balduyck et al. höhere postoperative Schmerzintensität und ausgeprägtere Dyspnoe bei Patientinnen und Patienten nach posterolateraler im Vergleich zu anterolateraler Thorakotomie. Grosen K et al. verweisen auf die Vorteile der anterolateralen Thorakotomie hinsichtlich akutem und chronischem Schmerz. (64–66)

Bei der Verwendung der Patienten-kontrollierten Analgesie abhängig vom operativen Zugang fällt ein statistisch signifikant häufigerer Einsatz bei posterolateraler Thorakotomie auf, wodurch die PCA als Erklärung für die zugangsspezifischen Ergebnisse ausfällt. Zieht man in Betracht, dass meist am 3. postoperativen Tag die PCA beendet wird, so könnte dies folgendes Phänomen erklären: An den ersten 3 Tagen nach dem Eingriff lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Zugangsart darstellen, nach dem 4 postoperativen Tag zeigen sich neben höheren Schmerzwerten auch ein höherer Analgetikabedarf beim posterolateralen Zugang. So scheint es unter dem Einsatz der Patienten-kontrollierte Analgesie zu einer adäquaten Kompensation der erhöhten Schmerzintensität der posterolateralen Thorakotomie zu kommen. Die Teilanalyse ohne PCA hebt die gefundenen Unterschiede noch deutlicher hervor.

4.4 Art des intrathorakalen Eingriffs

Bei der Auswertung der Auswirkung der Art des intrathorakalen Eingriffs auf die Schmerzsituation besteht infolge niedriger Fallzahlen begrenzte Aussagekraft bei Pneumonektomie, Bilobektomie und Segmentresektion. Da das große Resektionsausmaß bei den beiden erstgenannten Eingriffen häufig mit längerem Intensivaufenthalt einhergeht, mussten viele Patientinnen und Patienten ausgeschlossen werden.

Gut auswertbar dagegen waren Lobektomie und Keilresektion, welche das Gros der Fälle darstellen. Es besteht eine Korrelation von höherem Resektionsausmaß mit stärkerer Schmerzintensität, höherem Opioidverbrauch und späterer p.o.-Umstellung der Schmerztherapie. Der Verbrauch von Diclofenac ist bei Keilresektion höher. Statistische Signifikanz ergibt sich bei der Auswertung der durchschnittlichen VAS-Werte in Ruhe und der p.o.-Umstellung.

In diesem Zusammenhang ist auf das statistisch signifikant niedrigere Alter der Patientinnen und Patienten mit Keilresektion hinzuweisen. Der Faktor niedriges Alter ist prinzipiell mit stärker ausgeprägtem Schmerzerleben und höherem Analgetikabedarf vergesellschaftet, was Studienlage und auch die Korrelationsanalyse dieser Arbeit bestätigen. Das Alter kann somit die Unterschiede zwischen Lobektomie und Keilresektion nicht erklären. Die frühere Umstellung auf p.o.-Analgetika ist dagegen gut mit dem niedrigeren Altersprofil und somit früherer Entlassung erklärbar. Es zeigt sich insbesondere im postoperativen Tagesverlauf, dass nach Keilresektion rascher niedrige VAS-Werte angegeben werden. (22, 96)

Der höhere Verbrauch von Diclofenac könnte im Fehlen von kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen bei Jüngeren begründet sein – diese verlangen einen zurückhaltenderen Einsatz von Diclofenac. (51, 52)

Der signifikant häufigere Zugang mittels anterolateraler Thorakotomie bei Keilresektion könnte ein maßgeblicher Einflussfaktor sein. Sowohl die aktuelle Studienlage, als auch die Resultate dieser Arbeit deuten darauf hin, dass der posterolaterale Zugang mit mehr Schmerzen und höherem Bedarf von Schmerzmitteln vergesellschaftet ist. (65, 66)

Als Indikation für eine Lobektomie im Vergleich zur Keilresektion liegt signifikant häufiger eine maligne Erkrankung vor. Die Resultate dieser Studie zeigen jedoch, dass bösartige Erkrankungen mit geringerer Schmerzintensität und niedrigerem Schmerzmittelbedarf einhergehen. Somit kann dieser Faktor die eingriffsspezifischen Ergebnisse nicht erklären.

Der Einsatz einer Patienten-kontrollierten Analgesie ist im Vergleich zur Keilresektion signifikant häufiger bei Lobektomie zu beobachten. Die zu erwartenden Vorteile hinsichtlich Analgesie schlagen sich in den Ergebnissen der Auswertung jedoch nicht nieder. Damit scheidet auch der Faktor PCA als Erklärung aus. Erneut zeigt sich jedoch das Phänomen, dass nach Beendigung der PCA um den 3. postoperativen Tag in der Gruppe mit häufigerem PCA-Einsatz es zu einem deutlichen Anstieg von VAS-Werten und Analgetikaverbrauch kommt. Die Subgruppenanalyse der Patientinnen und Patienten ohne Verwendung einer Patienten-kontrollierten Analgesie liefert keine unterschiedlichen Ergebnisse.

Nach Evaluierung aller möglichen Einflussfaktoren scheint das Resektionsausmaß ein unabhängiger Einflussfaktor für postoperative Schmerzintensität und Analgetikaverbrauch zu sein. Die rezenten wissenschaftlichen Arbeiten zum Thema Ausmaß von Lungenresektionen und ihren Folgen beschäftigen sich meist mit postoperativer Lebensqualität. Spezifisch zum Thema Schmerz in der postoperativen Akutphase bietet die Literatur kaum bis wenig Material, im Allgemeinen scheint jedoch geringeres Resektionsausmaß für das kurz- und langfristige postoperative Befinden vorteilhaft zu sein. (65, 99, 100)

4.5 Alter

Die Korrelationsanalyse zeigt einen Zusammenhang von höherem Alter mit geringerer Schmerzintensität und niedrigerem Bedarf an Schmerzmitteln. Diese negative Korrelation weist beim Maximalschmerz in Bewegung und dem Analgetikaverbrauch statistische Signifikanz auf. Diesen Befund bestätigt neben der multivariaten Analyse auch eine Vielzahl an Studien und Reviews. Altersbedingte Veränderungen in der Pharmakokinetik von Analgetika werden häufig als Erklärungsmodell angeführt. (17, 21, 22)

Interessant in Hinblick auf die Hauptfragestellung dieser Arbeit erscheinen Hinweise in der Literatur darauf, dass Genderunterschiede des postoperativen

Schmerzes bei höherem Alter weniger bis gar nicht ausgeprägt sind. Eine Alterstratifizierung der Gender-Auswertung dieser Studie konnte diese Hypothese jedoch nicht bestätigen. (101)

Gegen Ende der 5 postoperativen Tage erscheint die Alterskorrelation zur Schmerzintensität abzunehmen. Dieser Umstand deckt sich auch mit dem Zeitpunkt der p.o.-Umstellung, welche bei höherem Alter tendenziell später erfolgt. In der Literatur finden sich Hinweise, dass der Einfluss des Alters in der postoperativen Analgesie mit Fortdauer der postoperativen Phase schwächer wird. (21, 102)

Erneut ist darauf hinzuweisen, dass die Indikationsstellung für Diclofenac die Ergebnisse beeinflusst haben könnte, da bei höherem Alter häufiger ein komplexes kardiovaskuläres Risikoprofil vorliegt. (51, 52)

4.6 Gewicht, Größe, BMI

Bei der Auswertung dieser Faktoren in Bezug auf Schmerz, Analgetikaverbrauch und p.o.-Umstellung mittels Korrelationsanalyse wurden keine signifikanten Zusammenhänge gefunden. Die Ausnahme bietet der niedrigere Diclofenac-Verbrauch bei höherem BMI und Gewicht, was sich wiederum durch den restriktiven Einsatz bei Vorliegen eines kardiovaskulären Risikoprofils - in diesem Fall Adipositas – erklären lassen könnte. (50, 51)

Die aktuelle Studienlage zu den Gewicht, Größe und BMI als Einflussfaktor für postoperativen Schmerz und Schmerzmittelverbrauch ist uneinheitlich. Wie in dieser Arbeit konnten auch Chia Y-Y et al., Grodofsky SR et al. und Qavi S et al. keine Korrelation zwischen Body Mass Index und postoperativer Schmerzintensität finden. Dagegen publizierten Chung F et al. einen Zusammenhang zwischen hohem BMI und dem Auftreten von starken Schmerzen. Chang K-Y et al. identifizierten eine positive Korrelation von Körpergröße und BMI mit dem Bedarf von Opioiden. (17, 19, 20, 103, 104)

Im Widerspruch dazu bestehen Hinweise, dass Personen mit hohem Körpergewicht eine geringere Sensitivität gegenüber Schmerzen haben. Höhere Endorphinspiegel bei Adipositas konnten als mögliche Erklärung im Tiermodell bereits nachgewiesen werden. Dem gegenüber steht das herausfordernde Handling von Patientinnen und Patienten mit adipösem Ernährungszustand bei

der Schmerztherapie, da Komorbiditäten wie zum Beispiel das Obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) gewisse Limitationen setzen können. (105)

4.7 PCA

Die Resultate der Auswertung zeigen niedrigere Schmerzintensität und geringeren mittleren Analgetikaverbrauch über die postoperativen 5 Tage in der Gruppe mit PCA-Verwendung. Auch die Maxima der Schmerzwerte sind in diesem Kollektiv niedriger. Allerdings lässt sich eine spätere Umstellung auf p.o.-Analgetika nachweisen. Statistische Signifikanz besteht für die Unterschiede zwischen den Durchschnitts-VAS-Werten, dem Schmerzmittelbedarf und der p.o.-Umstellung mit bzw. ohne PCA.

Der auch in dieser Studie dokumentierte Vorteil hinsichtlich Schmerzbelastung ist gut mit dem breiten Konsens von Leitlinienempfehlungen und Literatur in Einklang zu bringen. Dieser fordert bei gegebenen Voraussetzungen den Einsatz einer PCA. Insbesondere die Patienten-kontrollierte epidurale Analgesie (PCEA) bietet in der Thoraxchirurgie große Vorteile, da nicht nur bessere Schmerzreduktion erzielt werden kann, sondern auch respiratorische Komplikationen seltener auftreten als bei konventioneller parenteraler Schmerzbehandlung. (40, 106, 107)

Trotz der Vorteile der thorakalen epiduralen Analgesie besteht das Problem ausbleibender oder unzureichender Wirkung infolge suboptimaler Lage des Katheters. In der Literatur finden sich diesbezügliche Raten von über 30%. In diesen Fällen ist die Interkostalnervenblockade ein geeignetes Verfahren. (83, 108)

In der Verlaufsanalyse über die postoperativen 5 Tage demarkiert sich bei den Zielgrößen eindeutig die Beendigung der PCA, welche meist am 3. postoperativen Tag stattfindet. Ab diesem Zeitpunkt sind die VAS-Werte sowohl in Ruhe als auch in Bewegung in der Gruppe mit PCA höher. Am 5. postoperativen Tag liegt auch der Verbrauch von Schmerzmitteln über dem des anderen Kollektivs. In und nach dieser Übergangsphase scheint noch Verbesserungspotential im klinischen Schmerzmanagement zu bestehen, da die Gruppe mit PCA darüber hinaus signifikant später auf p.o.-Analgetika umgestellt wird. Es könnte jedoch auch ein Selektionsbias diese Umstände erklären, da bei Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativem Schmerzrisiko die PCA-Verwendung besonders angezeigt

ist. Der Einfluss der PCA selbst als Bias bezüglich Dignität, Zugang und intrathorakalem Eingriff ist in der Diskussion der einzelnen Faktoren angeführt.

Die über PCA verabreichten Arzneimittel wurden in der Studie nicht weiter aufgeschlüsselt, da davon ausgegangen werden konnte, dass in den meisten Fällen eine PCEA durchgeführt wurde.

4.8 Limitationen

Bei der Erfassung der Analgetika musste man sich auf Opioide und intravenös verabreichtes Diclofenac beschränken. Andere Analgetika wurden in den meisten Fällen nur als Bedarfsmedikation in der Fieberkurve angeordnet und die tatsächlich verabreichte Menge war nicht erhebbar. Außerdem wurden Arzneimittel, die in Intensivbereichen verabreicht wurden, aus bereits genannten Gründen nicht evaluiert. Da jedoch alle eingeschlossenen Patienten und Patientinnen spätestens am ersten postoperativen Tag auf die Normalstation verlegt worden waren, ist das Ausmaß der nicht erfassten Analgetikagaben als gering einzuschätzen.

Die in einigen wenigen Fällen erforderliche Berechnung der Morphinäquivalenzdosen wurde mittels einer Tabelle mit etablierten Umrechnungsfaktoren durchgeführt, letztere entsprechen jedoch nur einer empirischen Schätzung.

Bei der Verwendung von Schmerzskalen zur Evaluation des Schmerzgrades handelt es sich um subjektive Einschätzungen. Fehler können durch fehlendes Verständnis der Methodik auftreten. Die an der Thoraxchirurgie verwendete VAS-Skala ist bei kognitiver Einschränkung im Vergleich zu VRS und NRS problematischer. (42)

5 Literaturverzeichnis

1. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *British journal of anaesthesia* 2013; 111(1):52–8.
2. Bailey A, Bernstein C, editors. *Pain in Women: A Clinical Guide*. New York, NY: Springer; 2013. Available from: URL:<http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-7113-5>.
3. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2009; 10(5):447–85.
4. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* 2007; 132 Suppl 1:S26-45.
5. Paller CJ, Campbell CM, Edwards RR, Dobs AS. Sex-based differences in pain perception and treatment. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2009; 10(2):289–99.
6. Robinson ME, Riley JL3, Myers CD, Papas RK, Wise EA, Waxenberg LB et al. Gender role expectations of pain: relationship to sex differences in pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2001; 2(5):251–7.
7. Alabas OA, Tashani OA, Tabasam G, Johnson MI. Gender role affects experimental pain responses: a systematic review with meta-analysis. *European journal of pain (London, England)* 2012; 16(9):1211–23.
8. Gagliese L, Gauthier LR, Macpherson AK, Jovellanos M, Chan VWS. Correlates of postoperative pain and intravenous patient-controlled analgesia use in younger and older surgical patients. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2008; 9(3):299–314.
9. Cosmo G de, Congedo E, Lai C, Primieri P, Dottarelli A, Aceto P. Preoperative psychologic and demographic predictors of pain perception and tramadol consumption using intravenous patient-controlled analgesia. *The Clinical journal of pain* 2008; 24(5):399–405.
10. Rosseland LA, Stubhaug A. Gender is a confounding factor in pain trials: women report more pain than men after arthroscopic surgery. *Pain* 2004; 112(3):248–53.

11. Lau H, Patil NG. Acute pain after endoscopic totally extraperitoneal (TEP) inguinal hernioplasty: multivariate analysis of predictive factors. *Surgical endoscopy* 2004; 18(1):92–6.
12. Zeidan A, Al-Temyatt S, Mowafi H, Ghattas T. Gender-Related Difference in Postoperative Pain After Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass in Morbidly Obese Patients. *OBES SURG* 2013; 23(11):1880–4.
13. Cepeda MS, Carr DB. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesthesia and analgesia* 2003; 97(5):1464–8.
14. Uchiyama K, Kawai M, Tani M, Ueno M, Hama T, Yamaue H. Gender differences in postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Surgical endoscopy* 2006; 20(3):448–51.
15. Mamie C, Bernstein M, Morabia A, Klopfenstein CE, Sloutskis D, Forster A. Are there reliable predictors of postoperative pain? *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2004; 48(2):234–42.
16. Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KGM. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain* 2003; 105(3):415–23.
17. Chang K-Y, Tsou M-Y, Chan K-H, Sung C-S, Chang W-K. Factors Affecting Patient-controlled Analgesia Requirements. *Journal of the Formosan Medical Association* 2006; 105(11):918–25.
18. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, Bergmann J, Iwamoto CW, Adamatti LC et al. Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2002; 46(10):1265–71.
19. Grodofsky SR, Sinha AC. The association of gender and body mass index with postoperative pain scores when undergoing ankle fracture surgery. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology* 2014; 30(2):248–52.
20. Chia Y-Y, Chow L-H, Hung C-C, Liu K, Ger L-P, Wang P-N. Gender and pain upon movement are associated with the requirements for postoperative patient-

controlled iv analgesia: a prospective survey of 2,298 Chinese patients. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* 2002; 49(3):249–55.

21. Yen C-R, Tsou M-Y, Mandell MS, Chan C-T, Chan K-H, Chen TH-H et al. An analysis of patient variables that influence intravenous patient-controlled analgesic use of morphine with quantile regression. *Anesthesiology* 2010; 112(3):688–95.

22. Ip HYV, Abrishami A, Peng PWH, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2009; 111(3):657–77.

23. Mavridou P, Dimitriou V, Manataki A, Arnaoutoglou E, Papadopoulos G. Patient's anxiety and fear of anesthesia: effect of gender, age, education, and previous experience of anesthesia. A survey of 400 patients. *Journal of anesthesia* 2013; 27(1):104–8.

24. Huppe M, Kemter A, Schmidtke C, Klotz K-F. Postoperative complaints: Gender differences in expectations, prevalence and appraisal. *Der Anaesthesist* 2013; 62(7):528–36.

25. Gotoda Y, Kambara N, Sakai T, Kishi Y, Kodama K, Koyama T. The morbidity, time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain. *European journal of pain (London, England)* 2001; 5(1):89–96.

26. Englbrecht JS, Pogatzki-Zahn EM. Perioperative pain management for abdominal and thoracic surgery. *Schmerz (Berlin, Germany)* 2014; 28(3):265–81.

27. Gerner P. Postthoracotomy pain management problems. *Anesthesiology Clinics* 2008; 26(2):355-67, vii.

28. Rogers M. Surgical aspects of chronic post-thoracotomy pain. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2000; 18(6):711–6.

29. Ochroch EA, Gottschalk A, Troxel AB, Farrar JT. Women suffer more short and long-term pain than men after major thoracotomy. *The Clinical journal of pain* 2006; 22(5):491–8.

30. Ochroch EA, Gottschalk A, Augostides J, Carson KA, Kent L, Malayaman N et al. Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology* 2002; 97(5):1234–44.

31. Tighe PJ, Le-Wendling LT, Patel A, Zou B, Fillingim RB. Clinically derived early postoperative pain trajectories differ by age, sex, and type of surgery. *Pain* 2015; 156(4):609–17.
32. Tighe PJ, Riley JL3, Fillingim RB. Sex differences in the incidence of severe pain events following surgery: a review of 333,000 pain scores. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2014; 15(8):1390–404.
33. Heck M. Repetitorium Schmerztherapie: Zur Vorbereitung auf die Prüfung "Spezielle Schmerztherapie". 3., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012. (Springer E-book Collection).
34. Farzi S. DD Akutschmerz, Chronischer Schmerz, Tumorschmerz [cited 2016 Apr 26]. Available from:
URL:https://vmc.medunigraz.at/moodle/pluginfile.php/26210/mod_resource/content/4/DD%20Akutschmerz%2C%20Chronischer_%20Schmerz%2C%20Tumorschmerz%201.3%2Cge%C3%A4ndert15.11.%20%5BKompatibilit%C3%A4tsmodus%5D.pdf.
35. Beubler E. Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie: Wirkungen, Nebenwirkungen und Kombinationsmöglichkeiten. 5. Aufl. 2012. Vienna: Springer; 2012.
36. Standl T, Treede R-D. Schmerztherapie: Akutschmerz ; Chronischer Schmerz ; Palliativmedizin. 2. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2010.
37. Wejbor M. Pathophysiologie des Schmerzes 2 [cited 2016 Apr 26]. Available from:
URL:https://vmc.medunigraz.at/moodle/pluginfile.php/27887/mod_resource/content/2/M25-wejbor_m_pathophysio2-VMC-SS2013_2ohne%20wissens%C3%BCberpr%C3%BCfung.pdf.
38. Fleck S. Pathophysiologie des Schmerzes [cited 2016 Apr 26]. Available from:
URL:https://vmc.medunigraz.at/moodle/pluginfile.php/26432/mod_resource/content/3/Pr%C3%A4senz%20VL%20Pathophysio%20WS%2012%20S.%20Fleck.pdf.

39. Hachenberg T, Welte T, Fischer S. Anästhesie und Intensivtherapie in der Thoraxchirurgie. 1. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2010. Available from: URL:<http://dx.doi.org/10.1055/b-002-40828>.
40. Neugebauer. S3-Leitlinie - Behandlung akuterperioperativer und posttraumatischerSchmerzen“ [cited 2016 Apr 25]. Available from: URL:http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-025l_S3_Behandlung_akuter_perioperativer_und_posttraumatischer_Schmerzen_abgelaufen.pdf.
41. Aubrun F, Paqueron X, Langeron O, Coriat P, Riou B. What pain scales do nurses use in the postanesthesia care unit? *European journal of anaesthesiology* 2003; 20(9):745–9.
42. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of clinical nursing* 2005; 14(7):798–804.
43. Messerer B. Akutschmerz beim Kind [cited 2016 Apr 26]. Available from: URL:https://vmc.medunigraz.at/moodle/pluginfile.php/26146/mod_resource/content/2/Messerer%2C%20Akutschmerz%20beim%20Kind_2_VMC.pdf.
44. Am Schulte Esch J, Bause H. Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie ; 232 Tabellen. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011. (Duale Reihe).
45. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2010; 56(6):514-7, e202-5.
46. Graefe K-H, Lutz W, Bönisch H. Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Thieme; 2011. (Duale Reihe).
47. Zöllner C. Induzieren Opioid Hyperalgesie? *Der Anaesthesist* 2010; 59(11):983-6, 988-93.
48. Tonner PH, Hein L. Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011.
49. Zöllner C, Schäfer M. Opioid in der Anästhesie. *Der Anaesthesist* 2008; 57(7):729-40; quiz 741-2.

50. Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs* 1996; 52 Suppl 5:13–23.
51. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) vom 22.07.2013. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) im Vergleich: Risiko von Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt, Herzinfarkt und Schlaganfall (UAW-News International) [cited 2016 May 9]. Available from: URL:<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2013/201307221.pdf>.
52. Patrono C. Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Current cardiology reports* 2016; 18(3):25.
53. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta poloniae pharmaceutica* 2014; 71(1):11–23.
54. Striebel HW. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin: Für Studium und Ausbildung ; mit 78 Tabellen. 8., vollst. überarb. und erw. Aufl.* Stuttgart: Schattauer; 2013.
55. Birnbaum J, Albrecht R, editors. *Ultraschallgestützte Regionalanästhesie. 2., aktual. u. erw. Aufl.* Berlin: Springer; 2013. Available from: URL:<http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-20167-7>.
56. Henne-Bruns D, Barth E. *Chirurgie: 292 Tabellen. 4., aktualisierte Aufl.* Stuttgart: Thieme; 2012. (Duale Reihe). Available from: URL:<http://dx.doi.org/10.1055/b-002-89583>.
57. Riley JL, Cruz-Almeida Y, Glover TL, King CD, Goodin BR, Sibille KT et al. Age and race effects on pain sensitivity and modulation among middle-aged and older adults. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2014; 15(3):272–82.
58. Wandner LD, Heft MW, Lok BC, Hirsh AT, George SZ, Horgas AL et al. The impact of patients' gender, race, and age on health care professionals' pain management decisions: an online survey using virtual human technology. *International journal of nursing studies* 2014; 51(5):726–33.

59. Torres CA, Bartley EJ, Wandner LD, Alqudah AF, Hirsh AT, Robinson ME. The influence of sex, race, and age on pain assessment and treatment decisions using virtual human technology: a cross-national comparison. *Journal of pain research* 2013; 6:577–88.
60. Roth M, Kiefer T. *Physiotherapie in der Thoraxchirurgie*. Wien: Springer; 2013.
61. Zeidler D, Weik L. *Thoraxoperationen*. Berlin u.a.: Springer; 1981. (Fortbildung : Operative Medizin).
62. Allama AM. Intercostal muscle flap for decreasing pain after thoracotomy: a prospective randomized trial. *The Annals of thoracic surgery* 2010; 89(1):195–9.
63. Marchetti-Filho MA, Leão LEV, Costa-Junior AdS. The role of intercostal nerve preservation in acute pain control after thoracotomy. *J. bras. pneumol.* 2014; 40(2):164–70.
64. Durrleman N, Massard G. Antero-lateral thoracotomy. *Multimedia manual of cardiothoracic surgery : MMCTS / European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2006; 2006(810):mmcts.2006.001859.
65. Balduyck B, Hendriks J, Lauwers P, van Schil P. Quality of life evolution after lung cancer surgery: a prospective study in 100 patients. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2007; 56(3):423–31.
66. Grosen K, Laue Petersen G, Pfeiffer-Jensen M, Hoejsgaard A, Pilegaard HK. Persistent post-surgical pain following anterior thoracotomy for lung cancer: a cross-sectional study of prevalence, characteristics and interference with functioning. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2013; 43(1):95–103.
67. Visagan R, McCormack DJ, Shipolini AR, Jarral OA. Are intracostal sutures better than pericostal sutures for closing a thoracotomy? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2012; 14(6):807–15.
68. Simms ER, Flaris AN, Franchino X, Thomas MS, Caillot J-L, Voiglio EJ. Bilateral anterior thoracotomy (clamshell incision) is the ideal emergency thoracotomy incision: an anatomic study. *World journal of surgery* 2013; 37(6):1277–85.

69. Kitabjian L, Bordi S, Elisha S, Gabot M, Heiner J, Nagelhout J et al. Anesthesia case management for video-assisted thoracoscopic surgery. *AANA journal* 2013; 81(1):65–72.
70. Shah RD, D'Amico TA. Modern impact of video assisted thoracic surgery. *Journal of thoracic disease* 2014; 6(Suppl 6):S631-6.
71. Andreetti C, Menna C, Ibrahim M, Ciccone AM, D'Andrilli A, Venuta F et al. Postoperative pain control: videothoracoscopic versus conservative mini-thoracotomy approach. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2014; 46(5):907–12.
72. Gottschalk A, Ochroch EA. Clinical and demographic characteristics of patients with chronic pain after major thoracotomy. *The Clinical journal of pain* 2008; 24(8):708–16.
73. Baltayiannis N, Chandrinou M, Anagnostopoulos D, Zarogoulidis P, Tsakiridis K, Mpakas A et al. Lung cancer surgery: an up to date. *Journal of thoracic disease* 2013; 5 Suppl 4:S425-39.
74. Thomas PA, Falcoz P-E, Bernard A, Le Pimpec-Barthes F, Jougon J, Brouchet L et al. Bilobectomy for lung cancer: contemporary national early morbidity and mortality outcomes. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2016; 49(2):e38-43; discussion e43.
75. Bolukbas S, Eberlein MH, Schirren J. Pneumonectomy vs. sleeve resection for non-small cell lung carcinoma in the elderly: analysis of short-term and long-term results. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2011; 59(3):142–7.
76. Oizumi H, Kato H, Endoh M, Inoue T, Watarai H, Sadahiro M. Techniques to define segmental anatomy during segmentectomy. *Annals of cardiothoracic surgery* 2014; 3(2):170–5.
77. Shapiro M, Weiser TS, Wisnivesky JP, Chin C, Arustamyan M, Swanson SJ. Thoracoscopic segmentectomy compares favorably with thoracoscopic lobectomy

for patients with small stage I lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2009; 137(6):1388–93.

78. Larsen R. *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Dordrecht: Springer; 2012. Available from:
URL:<http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=885033>.

79. Siewert JR, Stein HJ. *Chirurgie: Mit integriertem Fallquiz*. 9., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. (Springer-Lehrbuch). Available from:
URL:<http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-11331-4>.

80. Pennathur A, Zhang J, Chen H, Luketich JD. The "best operation" for esophageal cancer? *The Annals of thoracic surgery* 2010; 89(6):S2163-7.

81. Savage C, McQuitty C, Wang D, Zwischenberger JB. Postthoracotomy pain management. *Chest surgery clinics of North America* 2002; 12(2):251–63.

82. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Filosso PL, Molinatti M, Oliaro A et al. Postoperative Pain and Superficial Abdominal Reflexes After Posterolateral Thoracotomy. *The Annals of thoracic surgery* 1997; 64(1):207–10.

83. Gottschalk A, Cohen SP, Yang S, Ochroch EA. Preventing and treating pain after thoracic surgery. *Anesthesiology* 2006; 104(3):594–600.

84. Offner KA, Loop T. Pathophysiology and epidemiology of pain in thoracic surgery. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2012; 47(9):568–75.

85. Schnabel A, Pogatzki-Zahn E. Prädiktoren für chronische Schmerzen nach Operationen. Was wissen wir wirklich? *Schmerz (Berlin, Germany)* 2010; 24(5):517-31; quiz 532-3.

86. Landreneau RJ, Pigula F, Luketich JD, Keenan RJ, Bartley S, Fetterman LS et al. Acute and chronic morbidity differences between muscle-sparing and standard lateral thoracotomies. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1996; 112(5):1346–51.

87. Joseph C, Gaillat F, Duponq R, Lieven R, Baumstarck K, Thomas P et al. Is there any benefit to adding intravenous ketamine to patient-controlled epidural

analgesia after thoracic surgery?: A randomized double-blind study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2012; 42(4):e58-e65.

88. Mendola C, Cammarota G, Netto R, Cecci G, Pisterna A, Ferrante D et al. S+ - ketamine for control of perioperative pain and prevention of post thoracotomy pain syndrome: a randomized, double-blind study. *Minerva anesthesiologica* 2012; 78(7):757–66.

89. Brulotte V, Ruel MM, Lafontaine E, Chouinard P, Girard F. Impact of pregabalin on the occurrence of postthoracotomy pain syndrome: a randomized trial. *Regional anesthesia and pain medicine* 2015; 40(3):262–9.

90. Zakkar M, Frazer S, Hunt I. Is there a role for gabapentin in preventing or treating pain following thoracic surgery? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2013; 17(4):716–9.

91. Grosen K, Drewes AM, Hojsgaard A, Pfeiffer-Jensen M, Hjortdal VE, Pilegaard HK. Perioperative gabapentin for the prevention of persistent pain after thoracotomy: a randomized controlled trial. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2014; 46(1):76–85.

92. Oliveira RM de, Tenorio SB, Tanaka PP, Precoma D. Control of pain through epidural block and incidence of cardiac dysrhythmias in postoperative period of thoracic and major abdominal surgical procedures: a comparative study. *Revista brasileira de anesthesiologia* 2012; 62(1):10–8.

93. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, Wilkinson RC, Camu F, Fischer B et al. A Systematic Review of Randomized Trials Evaluating Regional Techniques for Postthoracotomy Analgesia. *Anesthesia & Analgesia* 2008; 107(3):1026–40.

94. Gulbahar G, Kocer B, Muratli SN, Yildirim E, Gulbahar O, Dural K et al. A comparison of epidural and paravertebral catheterisation techniques in post-thoracotomy pain management. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2010; 37(2):467–72.

95. Wandner LD, Scipio CD, Hirsh AT, Torres CA, Robinson ME. The perception of pain in others: how gender, race, and age influence pain expectations. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2012; 13(3):220–7.
96. Macintyre PE, Jarvis DA. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain* 1996; 64(2):357–64.
97. Craft J. Patient-controlled analgesia: Is it worth the painful prescribing process? *Proceedings (Baylor University. Medical Center)* 2010; 23(4):434–8.
98. Momeni M, Crucitti M, Kock M de. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs* 2006; 66(18):2321–37.
99. Pompili C. Quality of life after lung resection for lung cancer. *Journal of thoracic disease* 2015; 7(Suppl 2):S138-44.
100. Schulte T, Schniewind B, Dohrmann P, Kuchler T, Kurdow R. The extent of lung parenchyma resection significantly impacts long-term quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2009; 135(2):322–9.
101. Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B. Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2005; 103(1):156–60.
102. Tsui SL, Tong WN, Irwin M, Ng KF, Lo JR, Chan WS et al. The efficacy, applicability and side-effects of postoperative intravenous patient-controlled morphine analgesia: an audit of 1233 Chinese patients. *Anaesthesia and intensive care* 1996; 24(6):658–64.
103. Qavi S, Egan C, Degree N, Ghosh R, Yu S, Arora L et al. Body Mass Index is Not Associated With Postoperative Pain and Opioid Consumption After Bariatric surgery. In: *ASA Annual Meeting; 2013* Available from:
URL:https://www.researchgate.net/profile/Ashish_Khanna5/publication/262263802_Body_Mass_Index_is_Not_Associated_With_Postoperative_Pain_and_Opioid_Consumption_After_Bariatric_surgery/links/0a85e53730f0d2192d000000.pdf.
104. Chung F, Ritchie E, Su J. Postoperative pain in ambulatory surgery. *Anesthesia and analgesia* 1997; 85(4):808–16.

105. Alvarez A, Singh PM, Sinha AC. Postoperative analgesia in morbid obesity. *Obesity surgery* 2014; 24(4):652–9.
106. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA, JR, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 290(18):2455–63.
107. Manion SC, Brennan TJ. Thoracic epidural analgesia and acute pain management. *Anesthesiology* 2011; 115(1):181–8.
108. Hermanides J, Hollmann MW, Stevens MF, Lirk P. Failed epidural: causes and management. *British journal of anaesthesia* 2012; 109(2):144–54.