

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. A. Berghaus

Wirksamkeit intraoperativ applizierter, lokaler Analgetika bei Tonsillektomie.
Eine prospektive, randomisierte, doppelt verblindete, klinische Studie.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Joachim Hiller
aus
Stuttgart

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. Hjalmar Hagedorn
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. Volker Schilling
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Klaus Stelter
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	20.07.2009

Inhaltsverzeichnis

Einführung	4
Die Geschichte der Tonsillektomie	4
Heutiger Stand der Operationstechniken	6
Indikationen	8
Risiken und Komplikationen	9
Intubationsnarkose oder lokale Anästhesie?	11
Fragestellung	11
Material und Methoden	12
Studiendesign	12
Eckdaten	14
Praktische Durchführung	14
Medikamente	17
Änästhesie und Prämedikation	18
Datenerhebung	19
Ethikantrag	20
Randomisierung und Anonymisierung	20
Statistik	21
Ergebnisse	23
Studienein- und Ausschlüsse	23
Schmerzintensität	24
Schmerzintensität nach Operateur und OP-Zeit	27
Nachblutung	29
Alter und Gewicht	31
Diskussion	33
Risiko der Tonsillektomie: Blutung und Nachblutung	33
Postoperative Schmerzintensität und Applikationsmethode	34
Postoperative Schmerzintensität und Operateur	35
Retrospective Data Enrichment Factors	37
Alternative Anästhetika zu Bupivacain	38
Ausblick	39
Fazit für die Praxis	39
Zusammenfassung	40
Literatur	42
Bisherige Publikation der Arbeit	53
Anhang	54

Einführung

Die Geschichte der Tonsillektomie

Die Tonsilla palatina (von lat. tonsa = das Ruder) wird im deutschen als Gaumenmandel bezeichnet. Sie ist paarig angelegt und gehört zum MALT-System (Mucosa assoziiertes lymphatisches Gewebe)²². Sie ist ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems, da sie Keimzentren für B-Lymphozyten, T-Lymphozyten und Makrophagen beherbergt⁹⁶. In den Keimzentren werden die oral aufgenommenen Antigene dem Immunsystem präsentiert^{10, 25, 49, 69, 108}. Bis zum 10. Lebensjahr befinden sich die Tonsillen in der Aktivitätsphase und sind physiologisch hyperplastisch¹⁷. Ab dem 10. Lebensjahr kommt es zur Schrumpfung und Abnahme der Lymphozytendichte bei weiterhin vorhandener Immunfunktion.

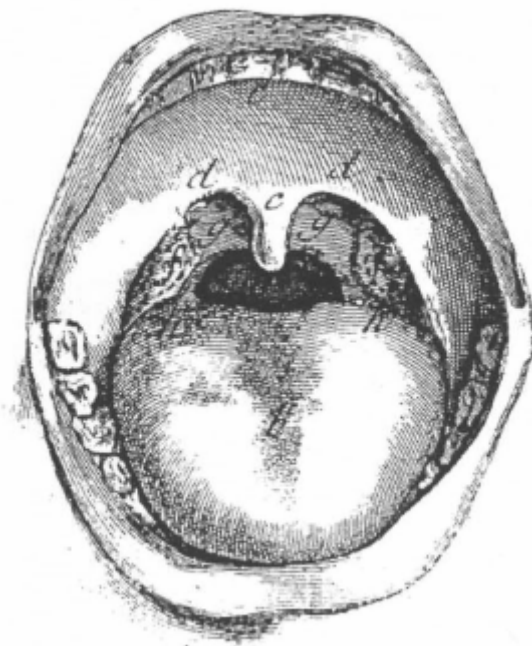


Abbildung 1: G. j. Duverney (1761).
Erste anatomische Darstellung
der Rachenregion mit Gaumenmandeln
(f= les glandes amygdales),
vorderen und hinteren Gaumenbogen
(d & g) und Uvula (e = la luette)
(entnommen aus *Duverney, G.J.: Œuvres
Anatomiques. 2 Bd.Paris 1761*).

Die ersten Aufzeichnungen einer Tonsillektomie beziffern sich auf 600 Jahre vor Christi⁵⁴. Cornelius Celsus in Rom beschrieb die stumpfe Auslösung der Mandeln mit dem Finger. Diese Methode wurde Anfang des 20. Jahrhunderts erneut von zahlreichen Operateuren befürwortet, nachdem man erkannt hatte, dass eine schonende Enukleation der ganzen Mandel mit der Kapsel erstrebenswert sei im Gegensatz zu oberflächlichen Teilresektionen. Sie wurde aber bald aus hygienischen Gründen wieder verlassen²⁷. Es folgte das Zeitalter der schnürenden und schneidenden Instrumente. Vorläufer der speziellen Tonsillektomie-Instrumente waren Instrumente zur Uvulotomie. Paré (1564) und Scultetus (1655)

beschreiben ein Instrument mit dem ein Faden um die Uvula gelegt werden konnte, um sie abzuschneiden.

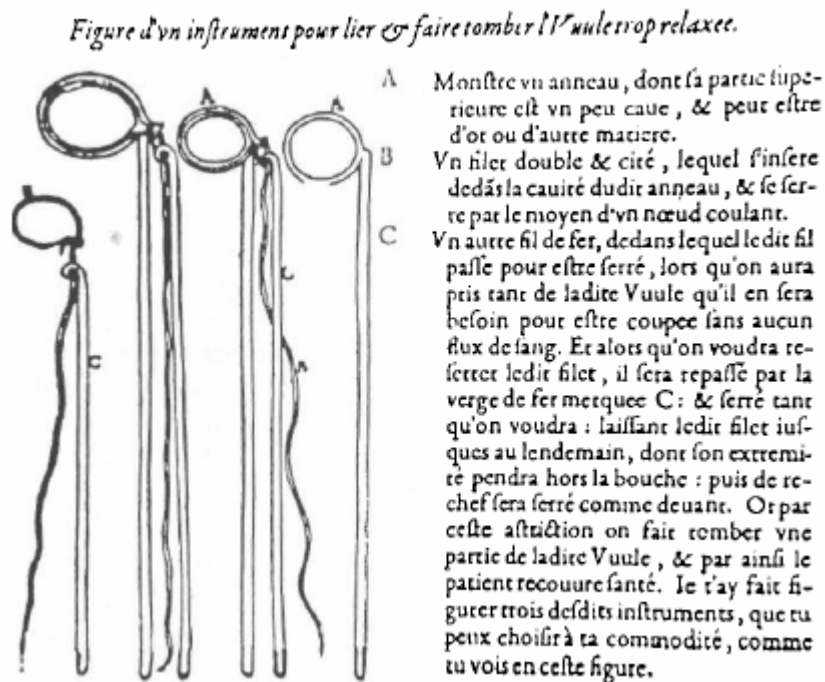


Abbildung 2: Instrument zum Abschnüren der Uvula nach A. Paré (1564) in verschiedener Ausführung und mit erläuterndem Text (entnommen aus Paré, A.: Dix livres de chirurgie. Jean L. Royer, Paris 1564)

Hildanus (1646), Scultetus (1655) und Heister (1763) stellten ein Guillotine-artiges Instrument für die Uvulotomie vor. Dieses wurde von Physick in den USA 1828 umgebaut und für die Tonsillotomie eingesetzt.

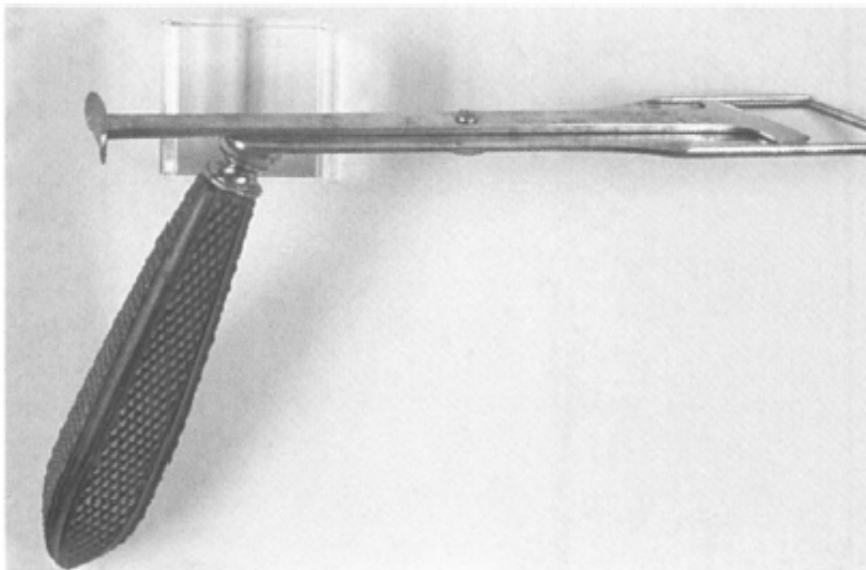


Abbildung 3: Guillotine-artiges Tonsillotom nach Philip Syng Physick (1828). Das Instrument kann mit einer oder mit zwei Händen bedient werden (aus der Sammlung im Deutschen Medizinhistorischen Museum in Ingolstadt).

Von da aus führte der Weg zu zahlreichen Modifikationen Guillotine-artiger Tonsillotome. Daneben wurden auch schnürende Schlingen vervollkommen und für die Tonsillotomie oder das Absetzen der Tonsille eingesetzt, wie von Brünings (1908).

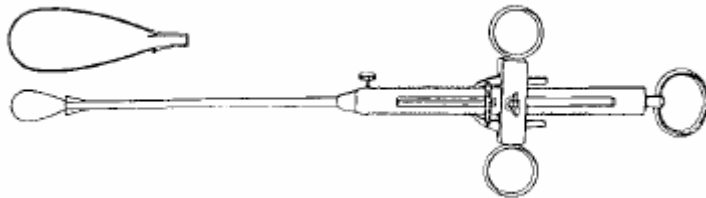


Abbildung 4: Schlingentonsillotom nach Brünings (1908) wie es noch heute in vielen Kliniken eingesetzt wird. Entnommen aus Zarniko, C.: Die Erkrankungen des lymphatischen Rachenringes. In Denker, A., O. Kahler (Hrsg.): Handbuch der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 3. Bd. Springer u. Bergmann, Berlin, München (1928) 52—174.

Die Entwicklung der Tonsillotome hatte zum Ziel, die Operation besonders bei Kindern so schnell wie möglich ausführen zu können, da es keine geeignete Narkosetechnik gab, die länger dauernde Eingriffe im Rachen möglich gemacht hätte. Die Operation der Gaumenmandeln, zuerst von Chirurgen entwickelt, ging Ende des 19. Jahrhunderts ganz in die Hand der HNO-Ärzte nicht zuletzt, weil diese mit dem Stirnreflektor eine geeignete Beleuchtung verfügten. Entscheidende Fortschritte waren dann selbthaltende Mundsperrer und Zungenspatel und die Operation am hängenden Kopf, die Killian schon 1920 empfohlen hatte, deren Überlegenheit sich aber erst in Zusammenhang mit besseren Narkosetechniken offenbarte²⁸.

Heutiger Stand der Operationstechniken

Tonsillektomien werden seit Mitte des letzten Jahrhunderts besonders bei Kindern häufig durchgeführt^{29, 90, 141}. Am Klinikum Großhadern wurden in den letzten zwei Jahren 1.312 Tonsillektomien durchgeführt. Im letzten Jahr wurden in Deutschland ca. 80.000, in den USA 250.000 und in England 81.000 Tonsillektomien durchgeführt. Aufgrund der Erkenntnisse der immunologischen Funktion der Tonsillen ist die Gesamtzahl der Operationen in den letzten 10 Jahren erheblich zurückgegangen. Im Rekordjahr 1959 wurden in den USA immerhin noch 1,4 Millionen Patienten tonsillektomiert.

Die weltweit am häufigsten durchgeführte Operationstechnik ist die *kalte Dissektionstechnik mit punktueller Koagulation*. Das heißt die Tonsillen werden mit einem scharfen Raspartorium und der Schere aus dem Tonsillenbett herauspräpariert. Die versorgenden Gefäße, besonders am oberen und unteren Tonsillenpol, werden dann gezielt mit der Bipolaren Pinzette oder Schlinge (nach Brünings) koaguliert. Nach Entfernen der Tonsillen wird ein trockener Tupfer für ca. 1min in das Tonsillenbett gedrückt, um die Blutung kleinerer Gefäße zu stoppen. Diese Methode der Tonsillektomie ist seit Jahrzehnten bekannt und wurde besonders in den 70er und 80er Jahren mit der Entdeckung der Tonsillen als Infektionsherd sehr häufig angewandt^{68, 130}. Aufgrund der guten Langzeitergebnisse und der geringen Morbidität und Mortalität ist die *kalte Dissektion*, früher wie heute, immer noch die häufigste Methode der Tonsillektomie²⁶.

Da zu große Tonsillen Beschwerden verursachen können wie Ronchopathie, Nasenatmungsbehinderung, Essstörungen, foetor ex ore und Schlafapnoe besteht die Indikation zur Entfernung der Rachenmandel trotz der wichtigen immunologischen Funktion auch bei Kindern weiter^{18, 116}. Allerdings haben sich in den letzten Jahren zunehmend Verfahren zur Teilentfernung der Tonsille, der sog. Tonsillotomie etabliert^{47, 53}. Hierbei wird nicht die komplette Tonsille entfernt, sondern nur der zu große, in den Rachen vorgewölbte Anteil. Es bleibt also ein lymphatisch aktiver und immunologisch wichtiger Randsaum erhalten. Die Teilentfernung setzt eine Dissektion durch das lymphatische Gewebe voraus. Dieses ist gut durchblutet und sollte während der Operation gleichzeitig versiegelt werden, damit es postoperativ nicht zu Blutungen, Infektionen oder Schmerz kommt. Hierzu haben sich mehrere Operationsverfahren in den letzten Jahren entwickelt, welche alle prinzipiell auch für die totale Tonsillektomie angewandt werden könnten und werden:

- Dissektion mit dem CO²-Laser^{5, 134}
- Dissektion mit heißem Messer⁷²
- Dissektion mit monopolarer Hochfrequenzstrom^{23, 80, 89}
- Dissektion mit dem Ultraschallskalpell^{33, 102, 120, 138}
- Dissektion mit bipolarer Radiofrequenz-Coblation^{97, 103}
- Dissektion mit der bipolaren Schere⁵²
- Dissektion mit Argongas unterstützter Monopolarer Nadel⁴⁵
- Abtragung des überschüssigen Gewebes mit dem Mikrodebrider^{9, 79, 88, 123}

Vorteil bei diesen Verfahren (unabhängig mit welcher Methode die Tonsille verkleinert wird) ist der bedeutend geringere Schmerz und die geringere Nachblutungsrate^{24, 32, 34, 48, 112}. Die aufgezählten Methoden sind unterschiedlich aufwendig und allesamt teurer als die herkömmliche Dissektion mit „kaltem Stahl“.

Für Patienten mit rezidivierenden Entzündungen der Tonsillen, Peritonsillarabszess, Tumorverdacht oder Infektfokus (z.B. Herzklappenentzündungen) kommt die Teilentfernung der Gaumenmandel jedoch nicht in Frage. In diesen Fällen muss die komplette Tonsille entfernt werden. Bei der kompletten Tonsillektomie haben alle oben beschriebenen Verfahren keinen Vorteil gegenüber der kalten Dissektion erbracht, weder im Schmerzverhalten noch in der Nachblutungsrate^{30, 71, 73, 77, 104, 113, 121}. Daher gilt die *kalte Dissektion* immer noch als Goldstandard bei der Tonsillektomie.

Indikationen

Als anerkannte Indikationen gelten laut Leitlinien der deutschen Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) rezidivierende, akute Tonsillitiden (4 bis 5 Mal pro Jahr), der Peri-/Paratonsillarabszess, die Tonsillenhypertrophie bei Halsphlegmone sowie bei Sepsis oder Malignom bzw. die einseitige Tonsillenvergrößerung und die chronisch-hyperplastische Tonsillitis mit Atem-/Schluck-/Sprechbehinderung. Bei prolongiertem Krankheitsverlauf bei Mononukleose wird ebenfalls zur Entfernung der vergrößerten und belegten Gaumenmandeln geraten.

Die Tonsillektomie zur Fokussanierung bei rheumatischem Fieber, Glomerulonephritis, Psoriasis, Pruritus, Ekzem, Pruritus palmaris et plantaris wird kontrovers diskutiert. Während die Indikation zur Fokussanierung vor Transplantationen großzügig gestellt wird. Zunehmend wird die Tonsillektomie, vor allem bei Kindern, auch beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom durchgeführt^{66, 122}.

Da es in Österreich im Jahre 2006 aber mehrere Todesfälle nach Tonsillektomie bei Kindern unter 5 gegeben hat, wurde die Indikation zur Operation überarbeitet und wesentlich strenger gestellt¹⁰⁰. Voraussetzung, dass keine zusätzlichen Komplikationen (z.B. Peritonsillarabszess) eine dringliche Indikation für die Tonsillektomie ergeben, sollten wiederholt entzündete, infizierte Mandeln nicht gleich entfernt werden, sondern zunächst alle konservativen und medikamentösen Behandlungsmethoden ausgeschöpft werden. Die Tonsillektomie als ultima ratio sollte erst durchgeführt werden bei:

- 5 oder mehr Tonsillitiden in mindestens 2 aufeinander folgenden Jahren oder
- 7 oder mehr Tonsillitiden in einem Jahr

Dabei müssen bei jeder Tonsillitis ärztlich dokumentiert vorliegen:

- Fieber > 38,3°C
- Tonsilläres Exsudat
- Vergrößerte Kieferwinkel
- Ausreichende antibiotische Behandlung

Es sollte außerdem berücksichtigt werden, dass durch die Tonsillektomie in den nachfolgenden 2 Jahren im Schnitt nur 1,3 Episoden von Halsinfektionen verhindert werden konnten¹⁰¹.

Die Indikation zur Tonsillektomie ist umso strenger zu stellen, je jünger das Kind ist. Über vorangegangene Infektionen sollte bei Kindern dieses Alters deswegen eine Stellungnahme des betreuenden Kinder- oder Hausarztes über deren (wahrscheinliche) Genese bzw. Schwere vorliegen¹⁰⁰. Indikationen zur Tonsillektomie in diesem Alter sind v. a. eine schwere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens oder eine Gedeihstörung durch die Tonsillitiden.

Die Entscheidung zur Operation ist unter Abwägung des Nutzens gegenüber den möglichen Risiken immer individuell zu treffen, die Eltern sollten aber über das Risiko lebensbedrohlicher Nachblutungen aufgeklärt werden.

Zusätzliche seltenere Indikationen zur Tonsillektomie sind außerdem

- komplette Halsfistel (bis in die Mandel reichend),
- Tonsillentuberkulose,
- Diphtheriedauerausscheidung,
- tonsillogene Sepsis/Phlegmone,
- Tonsillolithiasis (Steinbildung in den Mandeln).

Risiken und Komplikationen

Als vital bedrohliche Komplikation nach Tonsillektomie ist die Nachblutung in einer unterschiedlich starken Häufigkeit von 1%²⁰ bis 20%³⁶ zu nennen. Weitere mögliche Komplikationen sind postoperatives Erbrechen, verzögerte Nahrungsaufnahme sowie Nervenläsionen. Die Häufigkeit tödlicher Nachblutungen wird zwischen 0,01 und 0,016%^{44,64} beziffert. Nachblutungen entstehen, da das offene Wundbett nach der Mandelentfernung nicht verschlossen werden kann. Deshalb können auch bei sorgfältigster Blutstillung Blutungen auftreten, bis die Wunde komplett verheilt ist, was in der Regel nach 2-3

Wochen der Fall ist^{83, 109, 129}. Nachblutungen nach Mandelentfernung treten entweder als sog. **Frühblutungen** innerhalb der ersten 12 – 24 Std. oder in Form der sog. **Spätblutungen** mit dem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 5. bis 8. Tag nach der Operation auf. In der 3. Woche sind Nachblutungen nur mehr sehr selten, später eine Rarität. Das Nachblutungsrisiko ist am 1. und 2. Tag nach der Operation niedriger als am Operationstag und höher am 4.-8. Tag nach der Operation. Diese Spätnachblutungen stellen ein besonderes Problem dar, da sie oft erst zu Hause auftreten und daher der Zeitfaktor bis zur professionellen Hilfe und die richtige Erstreaktion der Patienten bzw. deren Eltern eine große Rolle spielt. Ursache für die Spätblutungen ist die physiologische Ablösung der Wundschorfe aus dem offenen Wundbett der Tonsillennischen, wobei es bei Ablösung dieser Beläge immer wieder zu leichteren, in der Regel harmlosen Blutungen kommen kann. Dies ist laut Literatur in Europa bei etwa 8 – 14% der Fälle zu beobachten^{111, 146}. Die Blutung kommt meist spontan zum Stehen, relativ selten sind dabei operative Eingriffe in Narkose zur Blutstillung erforderlich (bei etwa 1 - 4% der tonsillektomierten Patienten). Bei Kleinkindern besteht eine besondere Lebensgefährdung durch Verbluten, da sie ein geringes Blutvolumen haben und relativ viel Blut unbemerkt schlucken können. Außerdem kann es zum Ersticken infolge des Einatmens von Blut in die tieferen Atemwege kommen^{19, 140}.

Traditionellerweise werden in Deutschland Tonsillektomien unter stationären Bedingungen durchgeführt. Eine klare zeitliche Vorgabe der stationären Verweildauer von Seiten der AWMF existiert nicht. Die stationäre Behandlung an für sich ist aber unstrittig. Eine Mitteilung des HNO-Berufsverbandes aus dem Jahre 2005 verweist auf „gültige strenge Vorgaben von acht Tagen“ Verweildauer, ein Quellennachweis wird aber nicht angegeben und konnte nicht gefunden werden.

Weitere Komplikationen sind starke Schmerzen und Superinfektion des Wundbettes, welche zu prolongierten Heilverläufen mit längerem Krankenhausaufenthalt führen. Viele Patienten berichten noch Wochen nach der Operation über Schmerzen, Abgeschlagenheit und Müdigkeit. Dafür wird der Verlust von immunologisch aktivem Gewebe immer wieder verantwortlich gemacht. Außerdem gibt es Berichte über vermehrte Entzündungen der Seitenstränge⁸¹, das sind Lymphbahnen an der Rachenhinterwand, die ebenfalls zum MALT System gehören.

Intubationsnarkose oder lokale Anästhesie?

In Deutschland wurde bis Mitte der 70er Jahre die Tonsillektomie häufig in lokaler Anästhesie durchgeführt^{76, 85}. Mit der Verbesserung der Intubationsnarkose wurde diese (besonders bei Kindern) stark traumatisierende Operation rasch auf Vollnarkose umgestellt^{82, 137}. Inzwischen gibt es kaum noch Indikationen für eine Tonsillektomie in lokaler Anästhesie^{7, 11}. Obwohl in manchen Ländern Europas die Tonsillektomie nach wie vor bei Erwachsenen in lokaler Anästhesie erfolgreich und angeblich untraumatisch durchgeführt wird^{1, 119}.

Fragestellung

Das peri- und postoperative Schmerzmanagement hat bei diesem häufigen Eingriff höchste klinische Relevanz und wurde schon bei Kindern, als auch Erwachsenen mehrfach untersucht^{13, 56, 58, 63, 94, 98, 125, 132, 144}. Die perioperative Nervenblockade durch Infiltration von langwirkenden Lokalanästhetika zur Verminderung postoperativer Schmerzen hat sich in der Chirurgie seit Jahrzehnten bewährt^{12, 37}. Dabei kommt meistens Bupivacain als Lokalanästhetikum zur Anwendung, welches prä- oder postoperativ in das Operationsgebiet eingebracht wird.

Eine systematische Abfrage der Literatur zu diesem Thema wurde im Jahr 2000 durch das Cochrane Institute durchgeführt⁴³. Dabei ergab sich kein evidenzbasierter Vorteil durch die perioperative Anwendung von Lokalanästhetika bei der Tonsillektomie. Die Ergebnisse der Studien reichen von „deutlicher Reduktion des postoperativen Schmerzes mit schnellerer Nahrungsaufnahme“^{55, 57, 62, 93, 99, 124, 143} bis zu „kein signifikanter Unterschied durch lokale Bupivacain Infiltration“^{67, 115, 131, 133, 135}.

In der Literatur sind drei verschiedene Applikationswege beschrieben:

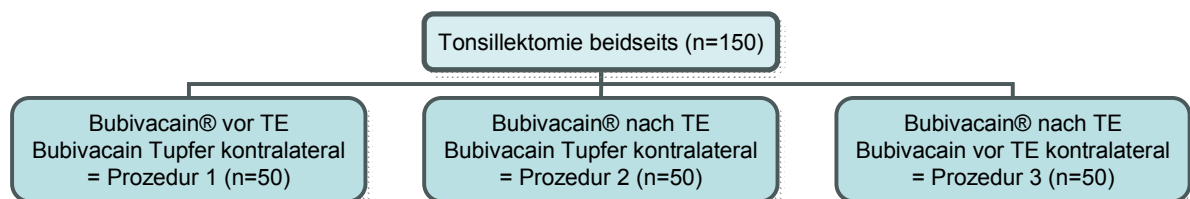
- Bupivacaininfiltration 0,25% präoperativ peritonsillär
- Bupivacaininfiltration 0,25% postoperativ in das Tonsillenbett
- Bupivacaingetränkter Tupfer 0,5% postoperativ in das Tonsillenbett

Davon ausgehend, dass Bupivacain überhaupt eine postoperative Schmerzlinderung bewirkt, sollte die Frage geklärt werden: **welcher Applikationsweg ist der Beste.**

Material und Methoden

Studiendesign

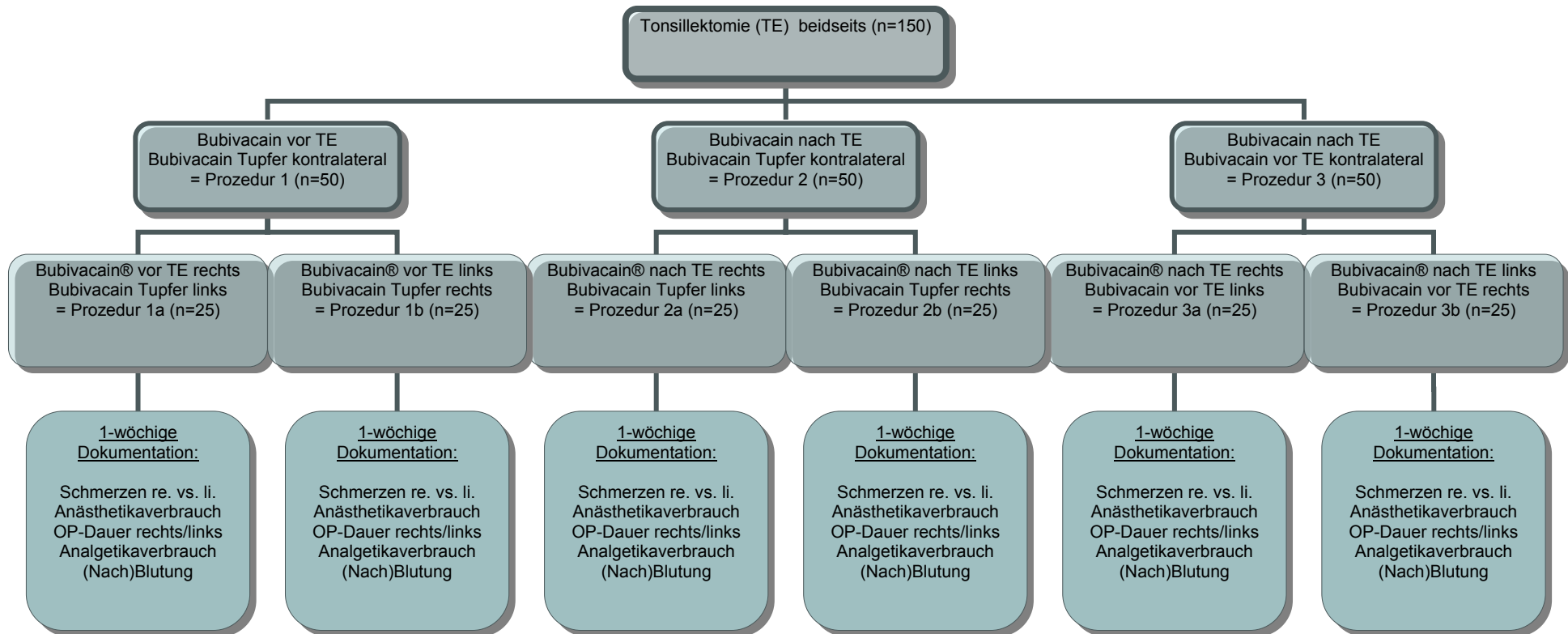
Ziel dieser Studie war es den wirksamsten Applikationsweg aus drei verschiedenen Wegen evidenzbasiert zu untersuchen. Schmerz wird inter-individuell unterschiedlich wahrgenommen, was die Auswertung vieler Studien zur Schmerztherapie erschwert. Um möglichst viele externe Störfaktoren (interindividuelle Schmerzwahrnehmung, verschiedene Operateure, unterschiedliche Altersklassen, variabler intraoperativer Anästhetikaverbrauch) auszuschließen, wurden jeweils zwei Applikationswege an einem Individuum getestet. Dies bot sich an, da grundsätzlich beide Tonsillen entfernt wurden. Der Patient musste postoperativ entscheiden, ob er einen Unterschied der Schmerzintensität zwischen der rechten und der linken Seite empfand. Somit konnten zwei Applikationswege direkt gegeneinander getestet werden. Daraus ergaben sich drei verschiedene Studienarme, wobei jede Methode gegen jede ausgetestet wurde. Die Wirksamste sollte sich dann aus dem Gesamtergebnis herleiten lassen.



Flussdiagramm 1: Grafischer Studienaufbau mit drei Studienarmen bei drei zu testenden Methoden.

Es ist bekannt, dass Rechtshänder die rechte Seite schneller und atraumatischer operieren, als die linke Seite. Besonders gravierend ist dieser Unterschied bei unerfahrenen Operateuren. Es käme also zu einem systematischen Fehler, wenn immer dieselbe Methode auf immer dergleichen Seite angewendet würde. Um diesem Fehler vorzubeugen, mußten die Seiten gewechselt werden. Am Beispiel von Prozedur 1 hieß das, dass Bupivacain vor Tonsillektomie beim einen Patienten rechts eingespritzt wurde und der Bupivacain Tupfer links eingelegt wurde und beim nächsten Mal umgekehrt.

Daraus ergaben sich dann intraoperativ **sechs** verschiedene Möglichkeiten, bzw. die Studienarme gliederten sich in jeweils zwei Unterarme.



Flussdiagramm 2: Grafischer Studienaufbau mit drei Studienarmen und jeweils zwei Unterarmen.

Eckdaten

Beginn und Dauer: Erste Operation: 16.01.2005; Letzte Operation: 26.09.2006

Einschlusskriterien: Alle Patienten zwischen 3 und 100 Jahren mit einer elektiv durchzuführenden Tonsillektomie beidseits, die (ggf. mit den Eltern zusammen) in der Lage sind das Schmerztagebuch zu führen.

Ausschlusskriterien: Peritonsillarabszeß, Tonsillenasymmetrie, Tonsillenkarcinom, Lymphom, chronische Krankheiten mit regelmäßiger Schmerzmitteleinnahme, Mehrfacheingriffe (außer Adenotomie und Paukenhöhlendrainage beidseits)

Abbruchkriterien: Im Falle einer schweren, unvorhergesehen Komplikation, bei bereits signifikanter Überlegenheit einer Methode nach der Zwischenauswertung, Der Patient hat das Recht jederzeit ohne Angabe von Gründen die Zusage zur Teilnahme an der Studie zurückzuziehen und die Studie abubrechen.

Zwischenauswertung: Nach Analyse von insgesamt 45 Patienten wurde entschieden, ob bereits signifikante Ergebnisse erzielt wurden oder ob die Studie fortgesetzt werden kann.

Endpunkt: Nach 150 Patienten waren in jeder Studiengruppe 50 Patienten ausgewertet und im Falle der Überlegenheit einer Methode konnte diese mit statistisch signifikanter Wahrscheinlichkeit bestimmt werden. Eine ausreichende Fallzahl für statistisch verwertbare Ergebnisse wurde von vornherein auf 46 Patienten pro Gruppe geschätzt.

Praktische Durchführung

Nach Unterzeichnen der entsprechenden Einverständniserklärung und Erklärung des Schmerztagebuches (siehe Anhang) wurden die Patienten intraoperativ durch Würfeln randomisiert und einer der sechs Studiengruppen zugeteilt. Im Operationssaal bereitete die Op-Schwester das Lokalanästhetikum entsprechend der Studiengruppenzuteilung vor (entweder mit Kugeltupfer 0,5%, oder in einer 5ml Spritze 0,25%). Der Operateur führte die Schmerzmittelapplikation selbst durch, wobei er keinen Einfluss auf die Seite oder Prozedur ausüben durfte. Am Ende der Operation wurden die Prozedur und die entsprechenden

Parameter auf dem intraoperativen Applikationsbogen (siehe Anhang) dokumentiert. Es wurden entweder 2,5ml Bupivacain 0,25% vor Tonsillektomie oder nach Tonsillektomie oder der Kugeltupfer getränkt mit Bupivacain 0,5% für 1min in das Tonsillenbett eingebracht. Die höhere Konzentration beim Tupfer ist nötig, um im Gewebe ähnliche Konzentrationsspiegel zu erreichen wie bei der Infiltration. Der Wirkstoff muss beim Tupfer in das umliegende Gewebe diffundieren, während bei der Infiltration ein Depot direkt in der Schleimhaut, bzw. dem M. constrictor pharyngis gesetzt wird.

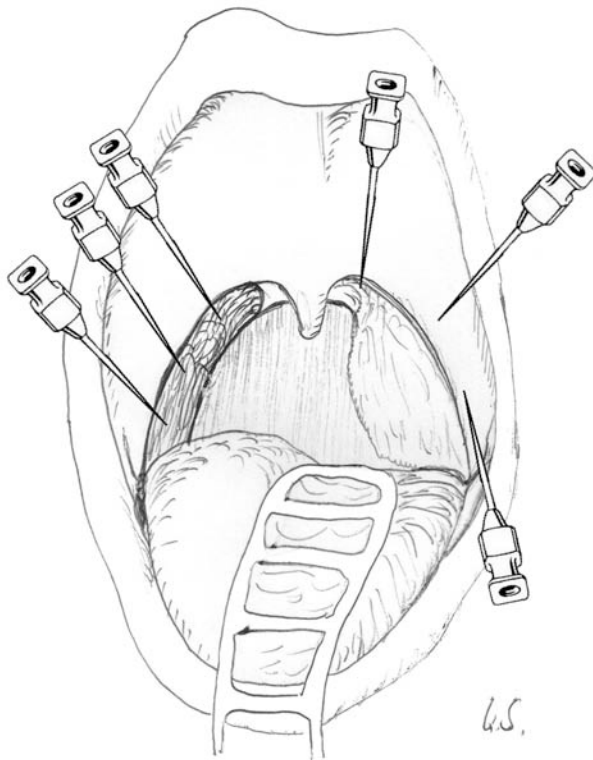


Abbildung 5: Applikationspunkte der Bupivacain Injektion. Rechte Seite: 2,5ml präoperativ in den Gaumenbogen und oberen Tonsillenpol. Linke Seite: 2,5ml postoperativ an drei Stellen in das Tonsillenbett.

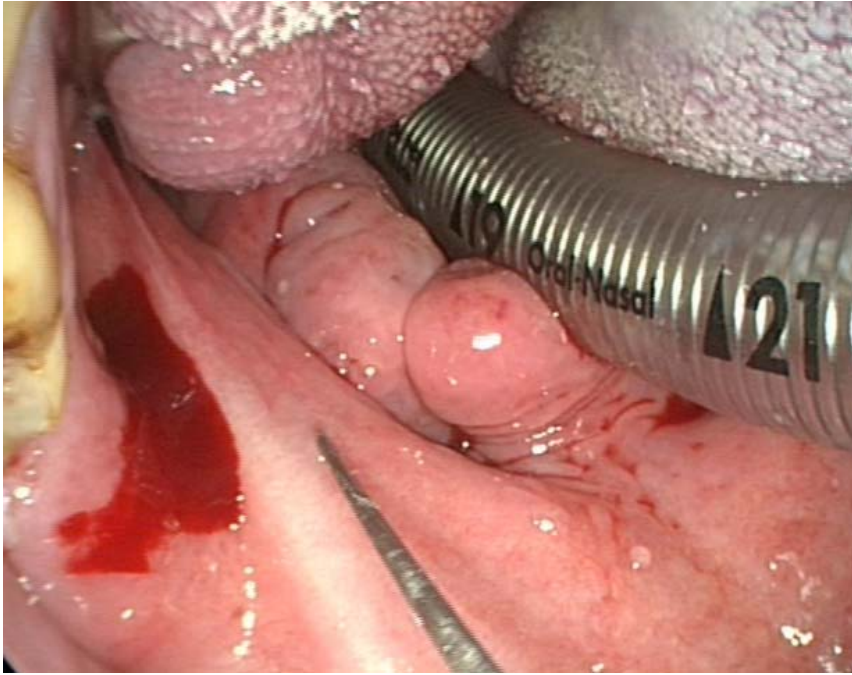


Abbildung 6: Intraoperativer Situs. Infiltration von Bupivacain 0,25% peritonsillär (hier am oberen Tonsillenpol links)

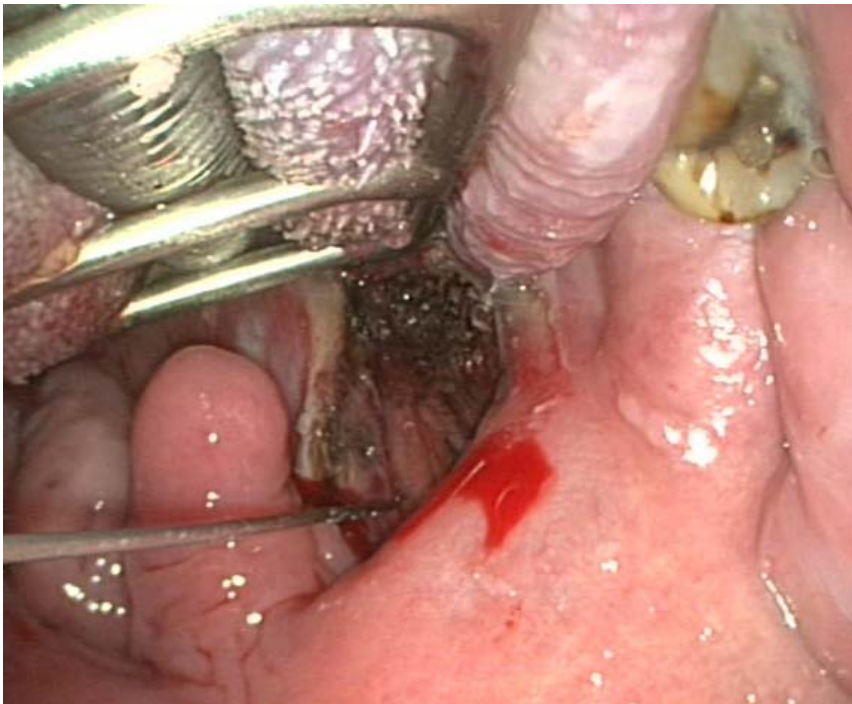


Abbildung 7: Intraoperativer Situs. Infiltration von Bupivacain 0,25% postoperativ in das Wundbett rechts

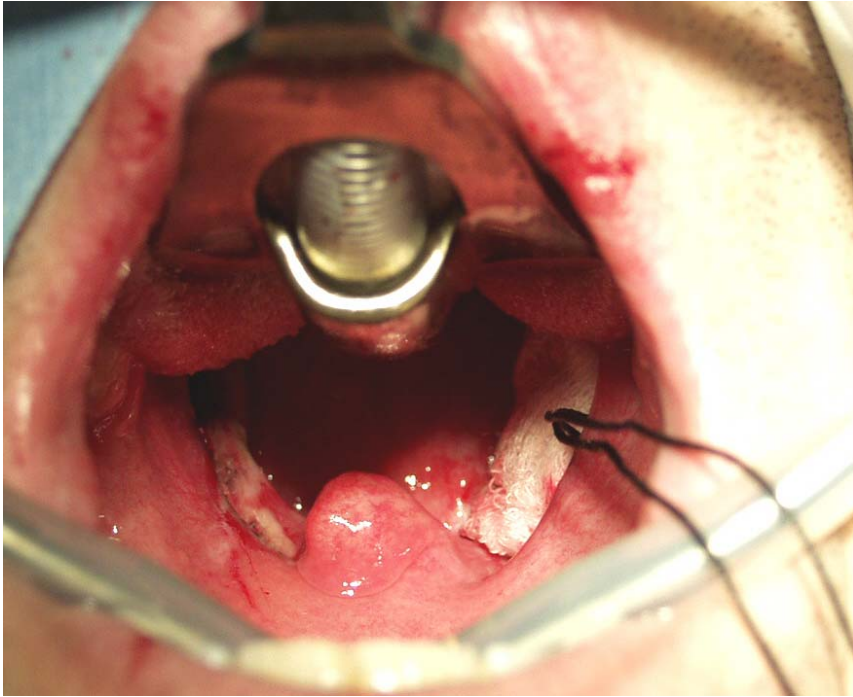


Abbildung 8: Intraoperativer Situs. Einlegen von getränktem Tupfer mit Bupivacain 0,5% in das Wundbett rechts

Postoperativ wurden die Patienten 7 Tage stationär geführt. Dabei wurde das Schmerztagebuch unter Aufsicht der Schwester geführt und die Patienten erhielten ausreichend nicht-steroidale Schmerzmittel (Paracetamol, Metamizol). Am Ende des stationären Aufenthaltes wurden die Schmerztagebücher vom Stationsarzt eingesammelt und in regelmäßigen Abständen vom Prüfarzt abgeholt. Bei Komplikationen wie Schmerzen, Blutung oder Infektion wurden die Patienten entsprechend behandelt und oftmals länger stationär einbehalten. Die Schmerztagebücher wurden dann länger weitergeführt und die Komplikation erfasst.

Medikamente

Das in dieser Studie verwendete lokale Anästhetikum Bupivacain wird bereits seit 1940 erfolgreich zur Infiltrationsanästhesie eingesetzt⁸⁴. Es ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamidtyp mit einer vierfach höheren Effektivität und Toxizität als Lidocain. Die Wirkung tritt langsam ein und hält 4-8 Stunden an. Periphere Nervenblockaden können bis zu 24 Stunden andauern. Bupivacain wird überwiegend hepatisch metabolisiert³⁹. Es wirkt durch Blockierung der Na⁺ Kanäle an den Synapsen und Axonen, so dass die

Aktionspotentiale der sensiblen Nerven nicht weitergeleitet werden können, bzw. es nicht zu einer Depolarisierung kommt⁴².

Postoperativ bekamen die Patienten eine Bedarfsmedikation auf Station. Bei Angabe von Schmerzen wurde zunächst 1000mg Paracetamol per os alle 4 Stunden verabreicht. Bei ungenügender Wirkung wurden 10 bis 20 Tropfen Metamizol oral gegeben. Sollte der Patient aufgrund der Schmerzen nicht in der Lage sein die Tabletten oder Tropfen zu schlucken, wurden Paracetamol, bzw. Metamizol als Kurzinfusion intravenös infundiert. Kein Patient erhielt von vorneherein eine Festmedikation. Im Falle von schmerzbedingter Verweigerung der Nahrung wurde jedoch Paracetamol oder Metamizol fest 20 Minuten vor der geplanten Nahrungsaufnahme verabreicht. Im Falle von unerträglichen Schmerzen in der frühen postoperativen Phase, die auf o.g. Analgetika nicht ausreichend beherrschbar waren, wurde eine Ampulle Piritramid als Kurzinfusion langsam verabreicht. Dieses Schmerzmanagement wird bereits seit Jahrzehnten am Klinikum Großhadern mit gutem Erfolg angewendet.

Jeden Tag wurde durch den Stationsarzt der Lokalbefund erhoben. Im Falle einer ausgeprägten Schwellung der Uvula oder der Gaumenbögen wurde Methylprednisolon (125 bis 250mg) intravenös verabreicht. Bei Superinfektion der Wundbeläge wurden Antibiotika, wenn möglich Cefuroxim/Cefuroximaxetil oral, bei Allergien Clindamycin oral für mindestens 5 Tage angesetzt. Die Patienten wurden außerdem zu guter Mundhygiene aufgefordert und erhielten Dexpanthenol Mundspüllösung 5% zum Gurgeln.

Anästhesie und Prämedikation

Sämtliche Eingriffe wurden in Intubationsnarkose durchgeführt. Alle Patienten wurden am Tag vor der Operation von einem Anästhesisten untersucht um die Narkosefähigkeit zu gewährleisten. Die Patienten bekamen 20 Minuten vor Eintritt in den Operationssaal eine gewichtsadaptierte Prämedikation mit Pethidin und Promethazin Tropfen.

Die Intubationsnarkose wurde mit Atropin, Sufentanil und Propofol über einen intravenösen Zugang eingeleitet. Zur intraoperativen Analgosedierung erhielten die Patienten kontinuierlich Remifentanil, Propofol und Lachgas nach Bedarf. Während der gesamten Narkosedauer wurden das ausgeatmete CO², die O²-Sättigung und das EKG kontinuierlich gemessen. Der Blutdruck wurde nach der Methode von Riva Rocci alle 5 Minuten automatisch erhoben. Nach der Extubation wurden die Patienten im Aufwachraum noch für mindestens 90min. intensiv beobachtet. Erst bei ausreichender Spontanatmung, Orientierung, Vigilanz und Schmerzfreiheit wurden die Patienten auf Station zurückverlegt.

Datenerhebung

Es wurden folgende Parameter intraoperativ erfasst:

- Patienteninitialen, Geburtsdatum, Operationsdatum, Station, Patientengewicht
- Prozedur (1-6)
- OP-Dauer rechts und links (Schnitt bis Ende der Blutstillung pro Seite getrennt)
- Narkosedauer (Intubation bis Extubation) und Verbrauch der Anästhetika
- Erfahrung des Operateurs und bevorzugte Seite (Rechts- oder Linkshänder)

Mit Hilfe des Schmerztagebuchs wurde erfasst:

- Zweimal täglich die Schmerzen anhand der visuellen Schmerzanalogskala: Rechts und Links getrennt. Die erste Messung erfolgte vor dem Frühstück, die zweite nach dem Abendessen.
- Die Dauer des stationären Aufenthaltes
- Komplikationen: Blutungen, Schluckstörungen, Geruch (Infektion), Uvulaödem

Nach Abgabe des Schmerztagebuches wurde das entsprechende intraoperativ erhobene Datenblatt herausgesucht und beide Bögen abgeheftet. Erst gegen Ende der Studie, als die meisten Gruppen bereits genügend Patienten enthielten, wurden die Daten aus beiden Bögen in eine Microsoft Access Datenbank eingegeben. Somit wurde einer verfrühten Auswertung mit Beeinflussung des weiteren Ergebnisses vorgebeugt.

The screenshot shows a Microsoft Access window titled 'Microsoft Access' with a menu bar and a toolbar. The main window displays a data entry form for 'Tonsillenstudie: Stelter's Database'. The form is organized into several sections:

- Header Section:** Includes fields for 'Initialien' (bv, w), 'Geburtsdatum' (12.12.1973), 'OP-Datum' (03.11.2005), 'Prozedur' (1), and 'Gewicht' (60).
- Operative Details Section:** Includes 'Station' (f6), 'Operateur' (braunschweig), 'Händer' (r), 'Dauer re' (4), 'Dauer li' (12), 'Dauer Narkose' (55), 'Propofol (mg)' (85), 'Remifentanyl (ug)' (62), and 'Suffenta (ug)' (20).
- Pain Management Section:** A grid of 14 rows (1 to 14) and 9 columns. Each row represents a day, and each column represents a specific time point (e.g., '1morgen re', '1morgen li', '1abend re', '1abend li', '1Besonderheiten'). The 'Besonderheiten' columns contain the text 'novalglin'. The 'Nachblutung' section at the bottom right has fields for 'Tag' (13) and 'li'.

The bottom of the window shows a status bar with 'Formularansicht' and 'NF'.

Abbildung 9: Screenshot der Formularansicht (Eingabemaske der Datenbank) von Microsoft Access

Ethikantrag

Vor Beginn der Studie wurde ein Antrag zur Beurteilung ethischer und rechtlicher Fragen dieses medizinischen Forschungsvorhabens am Menschen bei der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Nummer 111/05 eingereicht und bewilligt.

Da in der Literatur die Wirksamkeit von Bupivacain mehrfach beschrieben ist, und dieses Medikament bereits seit mehreren Dekaden im eigenen Hause eingesetzt wurde, konnte und mußte auf eine Kontrollgruppe mit Placebo verzichtet werden. Ein mögliches Vorenthalten von schmerzlindernden Medikamenten wäre ethisch (besonders bei Kindern) nicht zu vertreten. Ansonsten war die Gefährdung des Patienten durch die Teilnahme an dieser Untersuchung als nicht erhöht einzustufen, da sämtliche Methoden seit Jahren zum klinischen Alltag gehören. Keinem Patienten wurde eine Therapie vorenthalten. Der einzige Mehraufwand für den Patienten bestand im Führen und Abgeben des Schmerztagebuches. Deshalb konnten in diese Studie auch Kinder aufgenommen werden, sofern sie in der Lage waren das Schmerztagebuch zusammen mit den Eltern zu führen.

Randomisierung und Anonymisierung

Die Zuteilung der Patienten in die einzelnen Studiengruppen erfolgte nach Einleitung der Narkose randomisiert durch die OP-Pflegekraft. Dabei wurde durch würfeln entschieden:

- 1 Auge: Bupivacain vor OP links, Bupivacain nach OP rechts
- 2 Augen: Bupivacain vor OP rechts, Bupivacain nach OP links
- 3 Augen: Bupivacain nach OP links, Bupivacain Tupfer rechts
- 4 Augen: Bupivacain nach OP rechts, Bupivacain Tupfer links
- 5 Augen: Bupivacain vor OP links, Bupivacain Tupfer rechts
- 6 Augen: Bupivacain vor OP rechts, Bupivacain Tupfer links

Danach konnte die OP-Schwester den Applikationsweg entsprechend vorbereiten (Bupivacain 0,5% 2,5ml in einen Kugeltupfer getränkt und/oder Bupivacain 0,25% in eine 5ml Spritze aufgezogen). Die OP-Schwester sagte dem Arzt zum spätest möglichen Zeitpunkt, welche Prozedur auf welcher Seite durchgeführt werden musste. Dadurch sollte eine Beeinflussung des Ergebnisses durch die OP-Methode und Motivation des Arztes verhindert werden (verblindet). Durch die Würfelmethode sollten sich nach stochastischen Regeln die Studiengruppen gleichmäßig füllen. Im Falle des Erreichens von 25 Patienten in einer Studiengruppe, wurde erneut gewürfelt, bis die Zuteilung in eine noch freie Studiengruppe erfolgte. Da es somit am Ende (bei nur noch einer „offenen“ Studiengruppe) zu keiner korrekten Randomisierung mehr käme, wurden mindestens zwei Studiengruppen offen gehalten und in diese Gruppen mehr als 25 Patienten eingeschlossen. Der Patient

erfuhr zur keiner Zeit seine Zuteilung und somit die bei ihm angewendeten Methoden (verblindet). Der Operateur sollte in der Nachbetreuung den Patienten nicht fragen, auf welcher Seite er mehr Schmerzen habe. Auch durfte der Operateur nicht das Schmerztagebuch (siehe Anhang) einsehen. Hilfestellung beim Ausfüllen des Schmerztagebuches sollte die Krankenschwester geben, die ebenfalls nicht wusste, welche Prozedur angewendet wurde (doppelt verblindet).

Die Studienteilnehmer wurden über den Schutz ihrer persönlichen Daten, die ihnen im Bedarfsfall zugänglich waren, aufgeklärt. Sie willigten ein, dass die betreffenden Unterlagen unter Umständen von Personen, die die Studiensicherheit überwachten, eingesehen werden können. Die Daten wurden bei Eingabe in die Datenbank anonymisiert. Nur das Geburtsdatum und die Initialen des Patienten wurden erfasst, um das Alter am Tag der Operation berechnen zu können, und im Falle einer Unregelmäßigkeit die entsprechenden originalen Datenblätter herausuchen zu können. Die Weitergabe persönlicher Daten an weitere Personen wurde strikt untersagt. Für die geplante Publikation im medizinischen Fachjournal würden die Daten anonymisiert. Die mit der Studie befassten Personen waren zur strengen Vertraulichkeit und zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet.

Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse und die Berechnung der nötigen Fallzahl erfolgten mit Hilfe des Institut für Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. Es handelte sich um eine prospektive, doppelblinde Studie. Als statistisch auswertbarer Parameter wurde die Schmerzintensität auf der rechten und linken Seite im Vergleich gemessen. Die restlichen Parameter waren deskriptiv. Da die Differenzen zwischen den einzelnen gegeneinander getestet wurden, handelte es sich um eine Auswertung mit drei unabhängigen Stichproben. Innerhalb einer Stichprobe wurden zwei Methoden gegeneinander getestet (verbundene Stichprobe).

Als Nullhypothese (H_0) wurde angenommen, dass die Differenz der linken und rechten Schmerzintensität nach der numerischen Analogskala (1-10) Null sei, es also keinen Unterschied in den Therapien gäbe. Dem entsprechend formulierte sich die Alternativhypothese (H_1), dass sich die rechts und links über den Meßzeitraum kumulierten Schmerzintensitäten signifikant ($\alpha \leq 0,05$) unterscheiden und somit eine Methode der anderen für diesen Zeitraum überlegen ist. Die numerische Analogskala ist ein etabliertes Verfahren zur subjektiven Messung von Schmerzen mit guter Test-Retest Reliabilität¹³⁹. Es

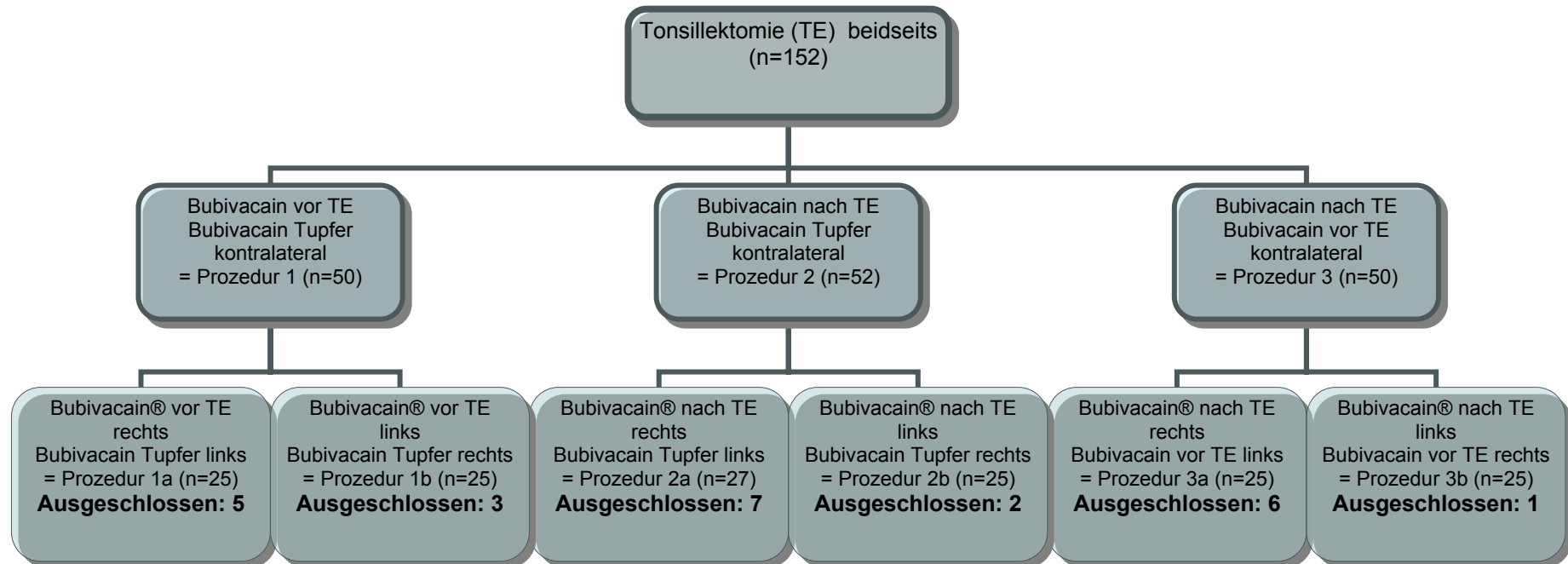
handelt sich um analoge, normalverteilte Werte im Rahmen von 1-10 (oder 0-9). Somit konnte der t-Test nach Student für verbundene Stichprobenumfänge zur Auswertung der kumulierten Schmerzwerte in jeder der drei Studiengruppen angewendet werden. Wobei getestet wurde, ob die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5% ($\alpha \leq 0,05$) für den entsprechenden Meßpunkt abgelehnt werden konnte. Auf diese Weise konnte die beste Methode zwar nicht absolut bestimmt, sondern indirekt nach Vorliegen aller drei Stichprobenergebnisse im Vergleich hergeleitet werden.

Unter der prospektiven Annahme das mindestens ein Punkt Differenz und eine Streuung von 2 Punkten auf der Schmerzskala vorliegen, sollte eine Fallzahl von 44 Patienten ausreichen, um mit hinreichender Signifikanz ($\alpha \leq 0,05$) und einem annehmbaren Fehler zweiter Art ($\beta \leq 0,1$) gegeneinander zu testen (nQuery Advisor 6.0). Da Studien mit so breiten Einschlusskriterien (Alter 3-99) und kaum Ausschlußkriterien erfahrungsgemäß hohe Drop-out Quoten haben, sollten pro Studienarm 50 Patienten eingeschlossen werden.

Ergebnisse

Studienein- und Ausschlüsse

Entsprechend dem CONSORT Statement zur Qualitätsverbesserung von randomisierten Studien im Parallel-Design muss sehr genau auf Studienabbrecher und von der Studie ausgeschlossenen Gruppen geachtet werden³⁸. Im Flussdiagramm 3 ist die Anzahl der teilnehmenden Probanden in den jeweiligen Studiengruppen genau aufgeführt. Aufgrund der Randomisierung mit Würfel haben sich die Studiengruppen unterschiedlich gefüllt und es mussten zwei Gruppen „offen gehalten“ werden. Dies waren die Studiengruppe 2a und 3b. Am Ende der Studie waren somit in jeder Gruppe mindestens 25 Probanden.



Flussdiagramm 3: Exakte Aufstellung der Studienabbrecher und teilgenommenen Probanden nach Randomisierung.

Gründe die zum Ausschluss, bzw. Abbruch der Studie führten waren:

- 8 Patienten hatten bereits vor der Operation auf einer Seite Schmerzen
- 6 zurückgezogene Einwilligungen
- 4 fehlerhaft ausgefüllte Schmerztagebücher
- 3 Patienten verließen das Krankenhaus auf eigene Gefahr früher
- 2 einseitige intratonsilläre Abszesse
- 1 unilaterales Lymphom nach histologischer Begutachtung.

Eine Studiengruppe, die die Zielzahl von 25 Patienten erreicht hatte wurde „geschlossen“, d.h. es wurden keine weiteren Patienten dieser Prozedur unterzogen. Die Studiengruppen schlossen sich zeitlich in folgender Reihenfolge: 1b, 3a, 1a, 2b dann 2a und 3b.

Schmerzintensität

Die nachfolgenden drei Grafiken beschreiben das Kernergebnis der Studie. Auf der Y-Achse (Größenachse) sind die Werte der numerischen Analogskala aufgetragen. Diese beginnt bei 0 (kein Schmerz) und endet bei 9 (größter vorstellbarer Schmerz). Auf der X-Achse (Zeitachse) sind die Messzeitpunkte aufgetragen. Es wurde jeweils morgens und abends gemessen, außer am OP-Tag. Im Scherztagebuch mussten die Patienten zwar auch einen Wert für den Morgen des OP-Tages angeben, dieser musste aber zum Einschluss in die Studie beidseits 1 sein. Andernfalls hätte der Patient ja bereits vor dem Eingriff Schmerzen in den Tonsillen, was ein Ausschlusskriterium gewesen wäre. In den folgenden Grafiken (Tabelle 1 – 4) wurde daher der 1. Abend als Startzeitpunkt gewählt. Die Standardabweichung ist grafisch durch den Fehlerindikator wiedergegeben. Sie ist sehr hoch, da sie das interindividuelle Schmerzempfinden widerspiegelt. Für das Ergebnis der Studie zählt die intraindividuelle Schmerzdifferenz zwischen rechter und linker Seite, weswegen der hohen Standardabweichung keine große Bedeutung beigemessen wird. Interessant ist der Zickzack Verlauf der Schmerzkurve. Abends gaben die Patienten weniger Schmerzen an. Das liegt daran, dass die Patienten morgens unmittelbar nach dem Erwecken von der Krankenschwester nach dem Schmerzgrad befragt wurden und aufgefordert, diesen entsprechend im Schmerztagebuch zu vermerken. Die letzte Schmerzmittelgabe war zu diesem Zeitpunkt bereits mehr als 8 Stunden vergangen. Abends wurden die Patienten jedoch vor dem Einschlafen und nach dem Abendessen circa 1,5 Stunden nach Schmerzmittelgabe befragt. Daher kommt der durchweg höhere Schmerzgrad morgens zu Stande. Der höchste Schmerzgrad wurde am Morgen des 2. Tages gemessen, danach ließen die Schmerzen kontinuierlich nach.

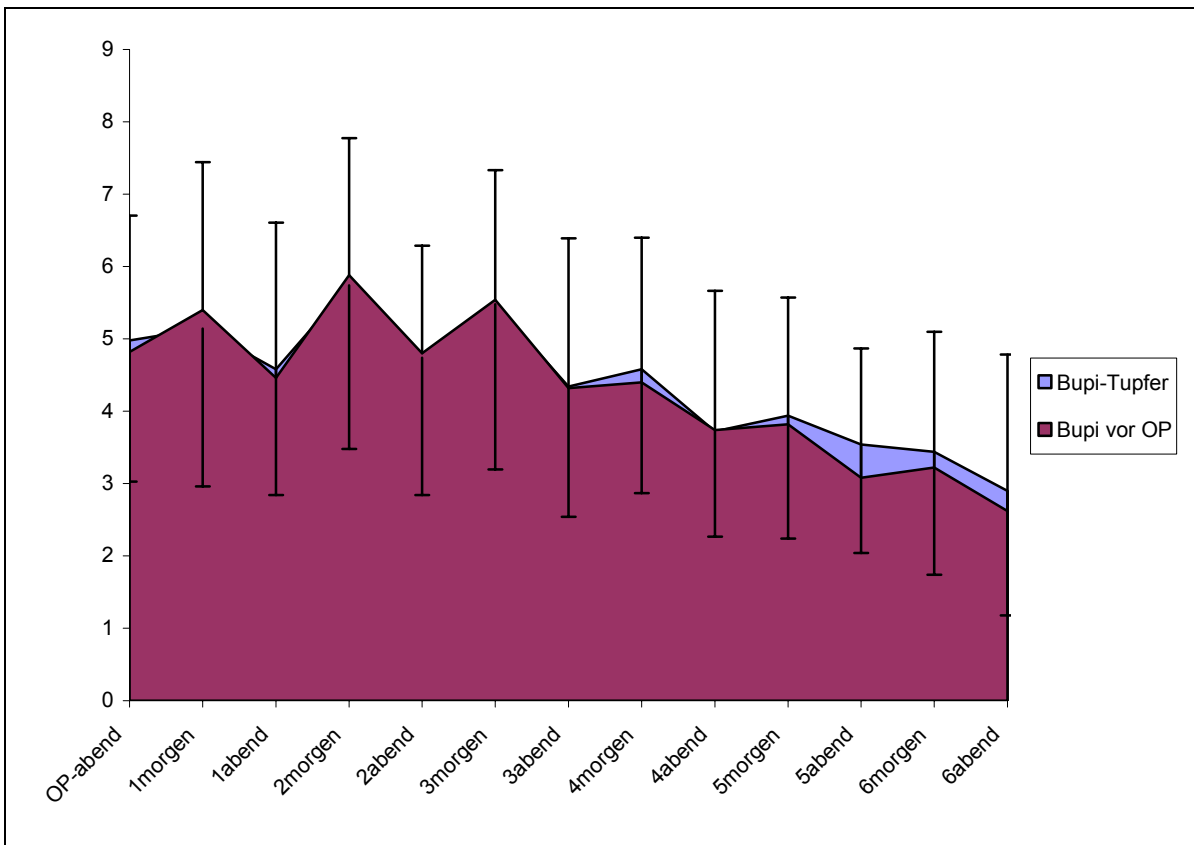


Tabelle 1: Vergleich der Schmerzintensitäten mit Standardabweichung in der Studiengruppe 1 (n=50). Bupivacain appliziert im Tupfer nach Tonsillektomie (blau) gegen Bupivacain eingespritzt vor Operation (rosa). Es bestand kein signifikanter ($p=0,43$) Unterschied in der Schmerzempfindung der beiden Methoden.

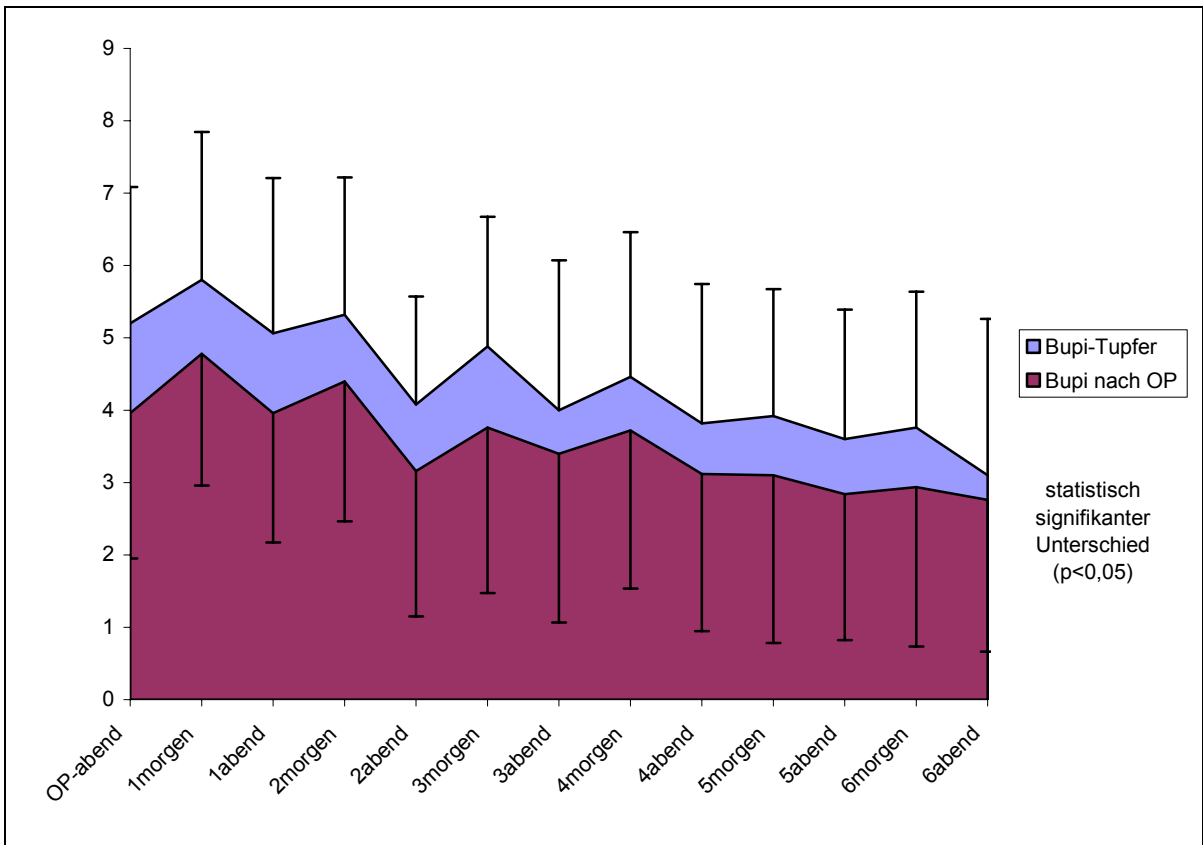


Tabelle 2: Vergleich der Schmerzintensitäten mit Standardabweichung in der Studiengruppe 2 (n=52). Bupivacain appliziert im Tupfer nach Tonsillektomie (blau) gegen Bupivacain eingespritzt nach Operation (rosa). Es bestand ein signifikanter ($p=0,012$) Unterschied in der Schmerzempfindung der beiden Methoden.

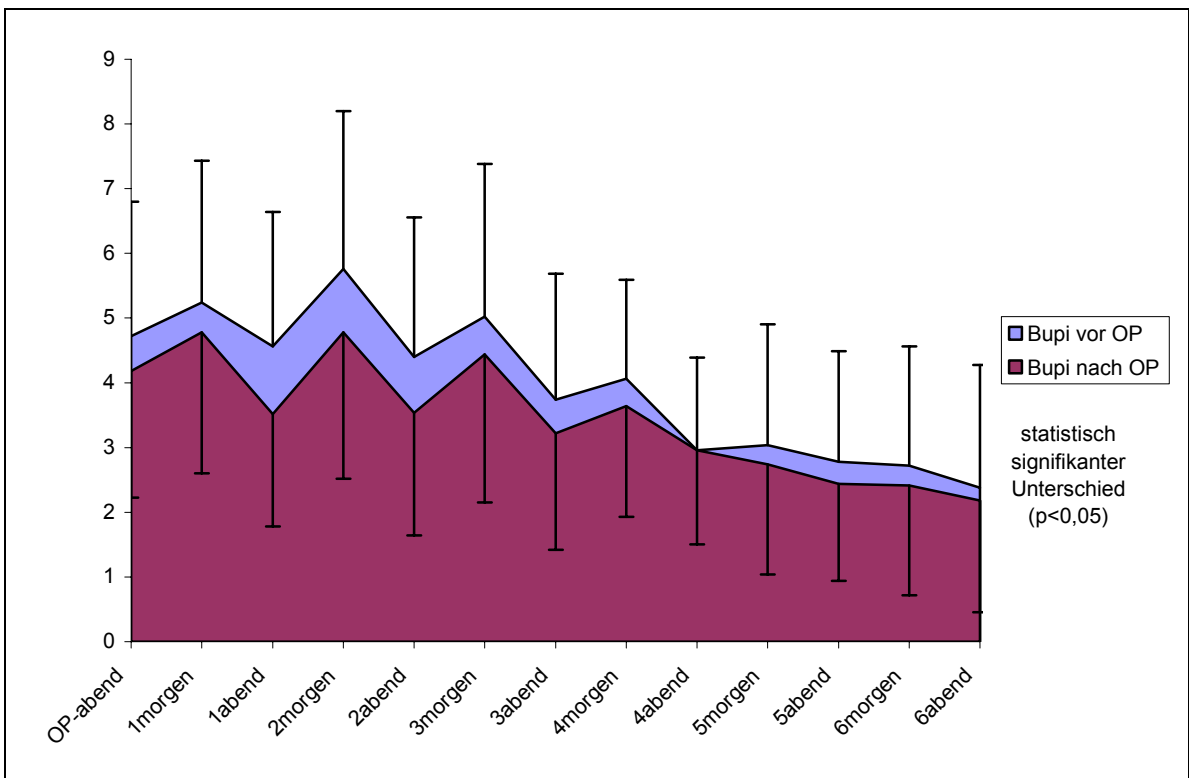


Tabelle 3: Vergleich der Schmerzintensitäten mit Standardabweichung in der Studiengruppe 3 (n=50). Bupivacain appliziert vor Tonsillektomie (blau) gegen Bupivacain nach Operation (rosa). Es bestand ein signifikanter ($p=0,042$) Unterschied in der Schmerzempfindung der beiden Methoden.

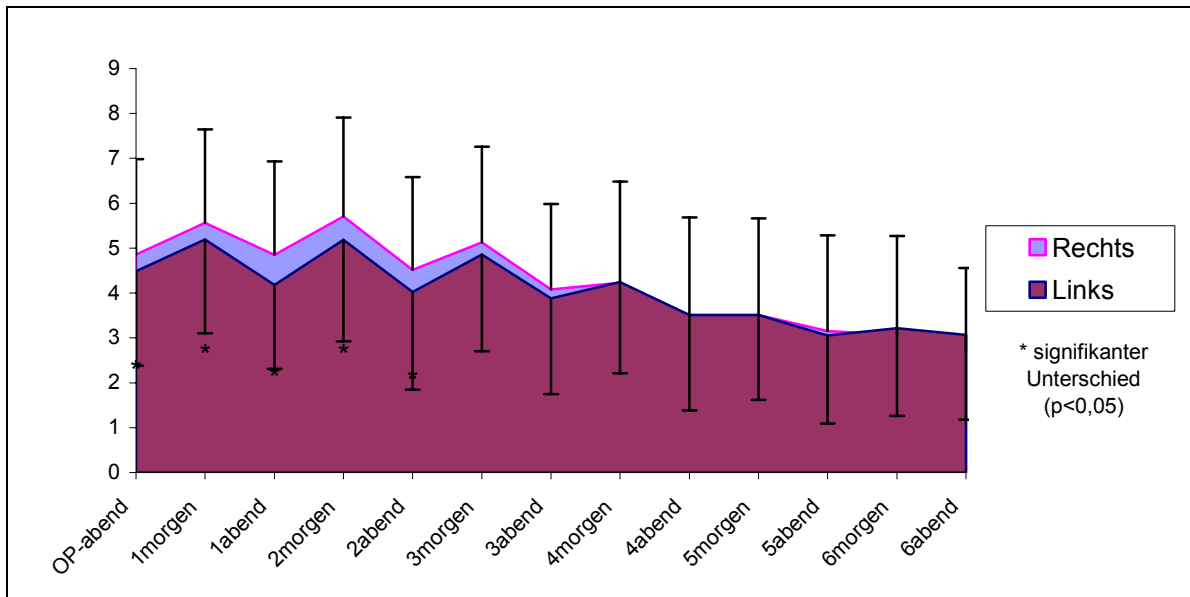


Tabelle 4: Vergleich aller (n=152) Schmerzintensitäten der rechten Seite gegen die linke Seite. Bis zum 2.Aband nach Operation bestand ein Unterschied (markiert durch *) zwischen beiden Seiten, unabhängig von der angewendeten Methode. Insgesamt und somit statistisch korrekt ausgewertet, bestand kein signifikanter Unterschied zwischen rechter und linker Seite.

Schmerzintensität nach Operateur und OP-Zeit

Die Einteilung der Operateure erfolgte nach ihrer Erfahrung in drei Gruppen:

- Anfänger mit weniger als 20 Tonsillektomien
- Fortgeschrittene mit mehr als 20, aber weniger als 80 Tonsillektomien
- Experten mit mehr als 80 Tonsillektomien (meist Facharzt/Oberarzt)

In der Gruppe der Fortgeschrittenen wurde am schnellsten operiert. Wobei fast alle Operateure (besonders die Anfänger) die rechte Seite lieber und schneller operierten. Auch fingen fast alle Operateure mit der rechten Seite an. Unter den 17 verschiedenen Operateuren war nur ein Linkshänder, alle anderen waren Rechtshänder.

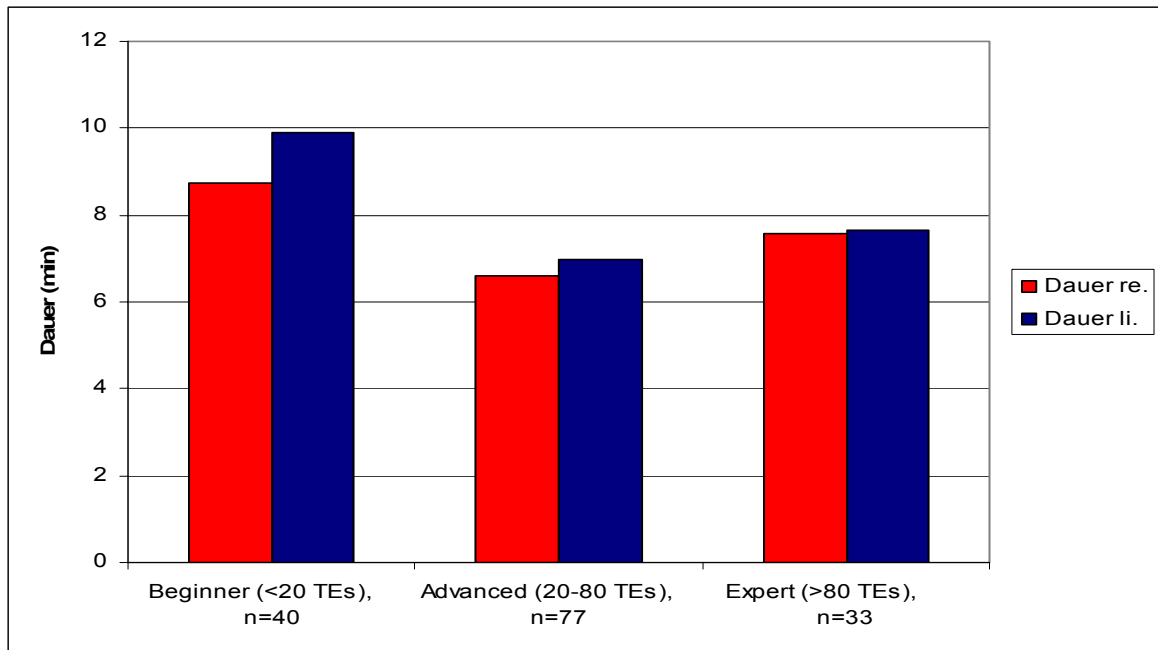


Tabelle 5: Operationsdauer (vom ersten Schnitt bis zum Abschluss der Blutstillung) pro Seite aufgeschlüsselt nach dem Erfahrungsgrad der Operateure (insgesamt 17, vorwiegend Rechtshänder)

Die nachfolgenden drei Tabellen zeigen die postoperativen Schmerzen aller Teilnehmer pro Seite in Abhängigkeit vom Erfahrungsgrad des Operateurs.

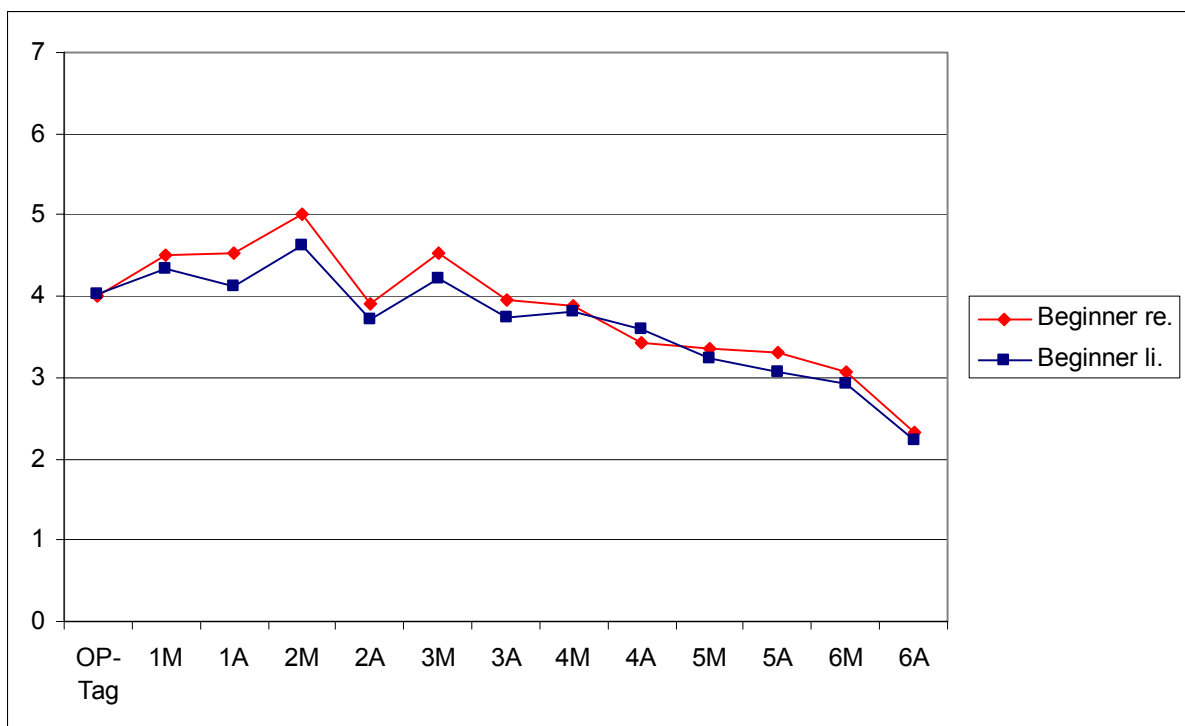


Tabelle 6: Vergleich der Schmerzintensitäten zwischen rechter und linker Seite bei allen Patienten von Anfängern (< 20 Tonsillektomien) operiert, unabhängig von der Applikationsmethode.

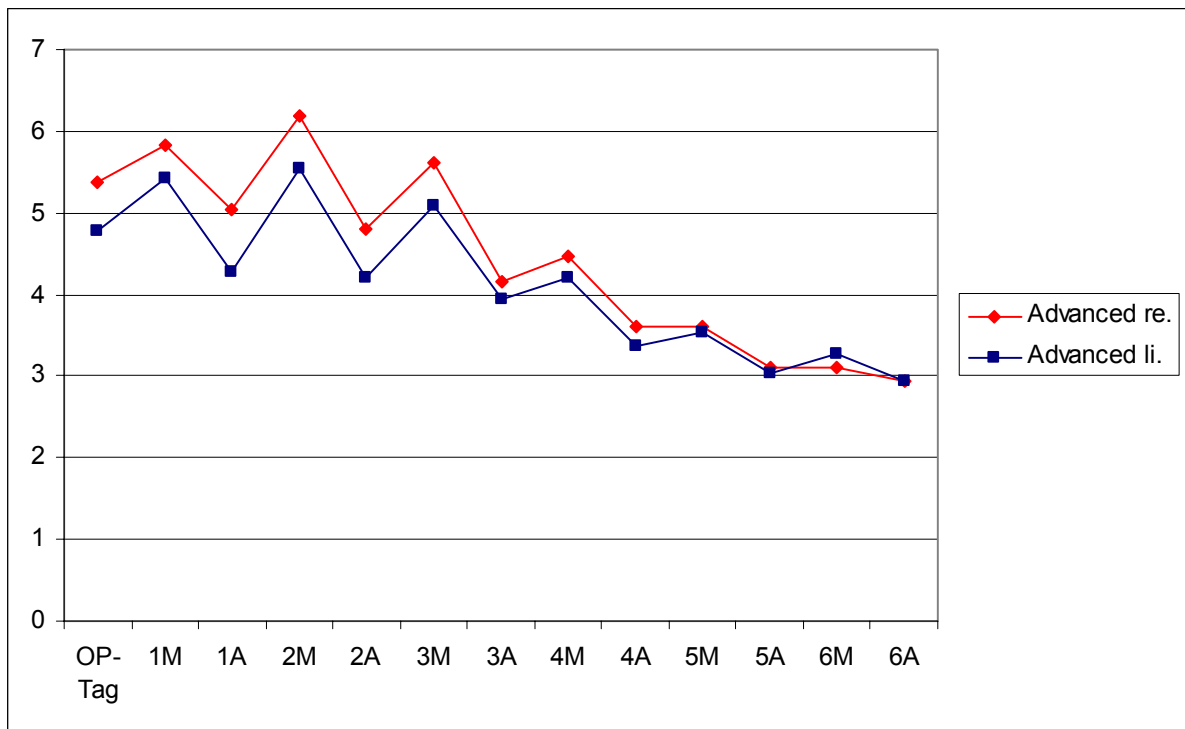


Tabelle 7: Vergleich der Schmerzintensitäten zwischen rechter und linker Seite bei allen Patienten von Assistenzärzten (zwischen 20 und 80 Tonsillektomien) operiert, unabhängig von der Applikationsmethode.

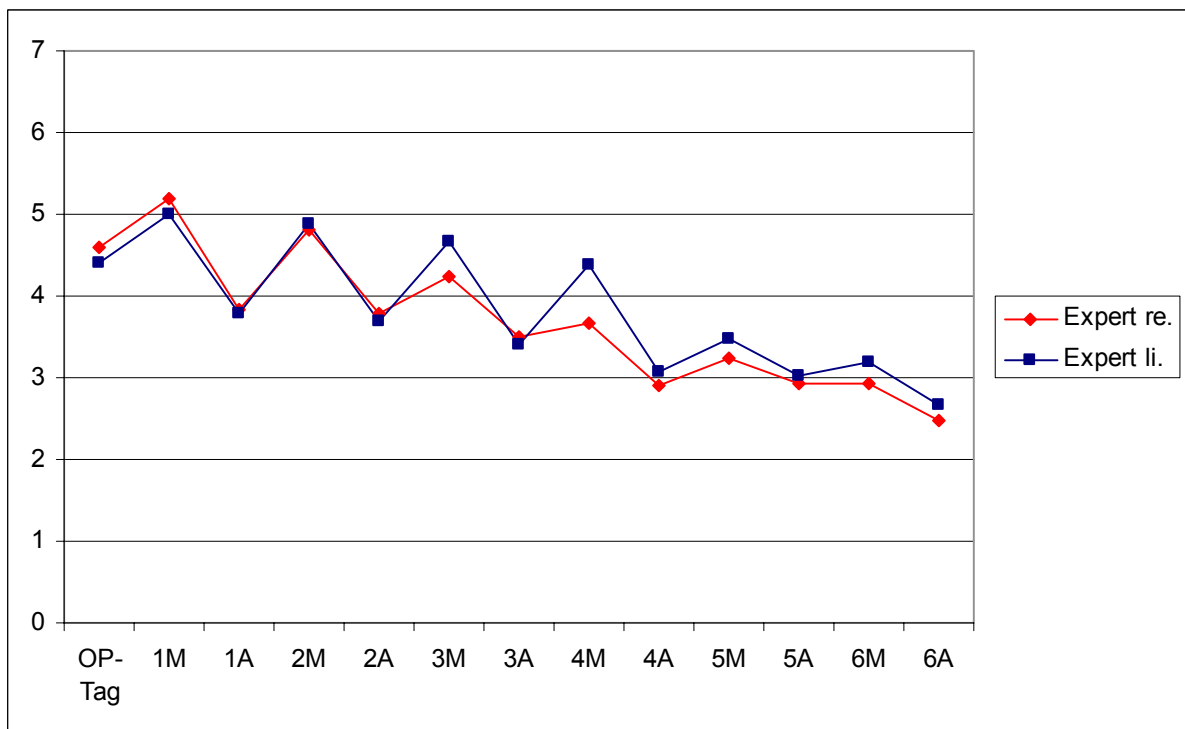


Tabelle 8: Vergleich der Schmerzintensitäten zwischen rechter und linker Seite bei allen Patienten von Oberärzten (> 80 Tonsillektomien) operiert, unabhängig von der Applikationsmethode.

Nachblutung

Von 152 Patienten bluteten 11 (7,3%) nach. Dabei wurde unterschieden, ob die Blutung spontan sistierte und ein Blutkoagel auf einer Seite nachgewiesen werden konnte, oder ob

bei dem Patienten operativ in Intubationsnarkose die Blutstillung durch bipolare Koagulation durchgeführt werden musste. Das Nachblutungsrisiko zeigte ein Maximum am 7. postoperativen Tag, wobei diese Werte bei so geringen Fallzahlen keinesfalls signifikant sind. Im Schmerztagebuch gaben 33 Patienten eine Nachblutung an (21%). Dabei handelte es sich um den Abgang eines Belages mit kurzer Blutung, welche spontan sisierte. Bei diesen Patienten bestand daher keine Veranlassung ins Krankenhaus zu fahren oder den stationären Aufenthalt zu verlängern.

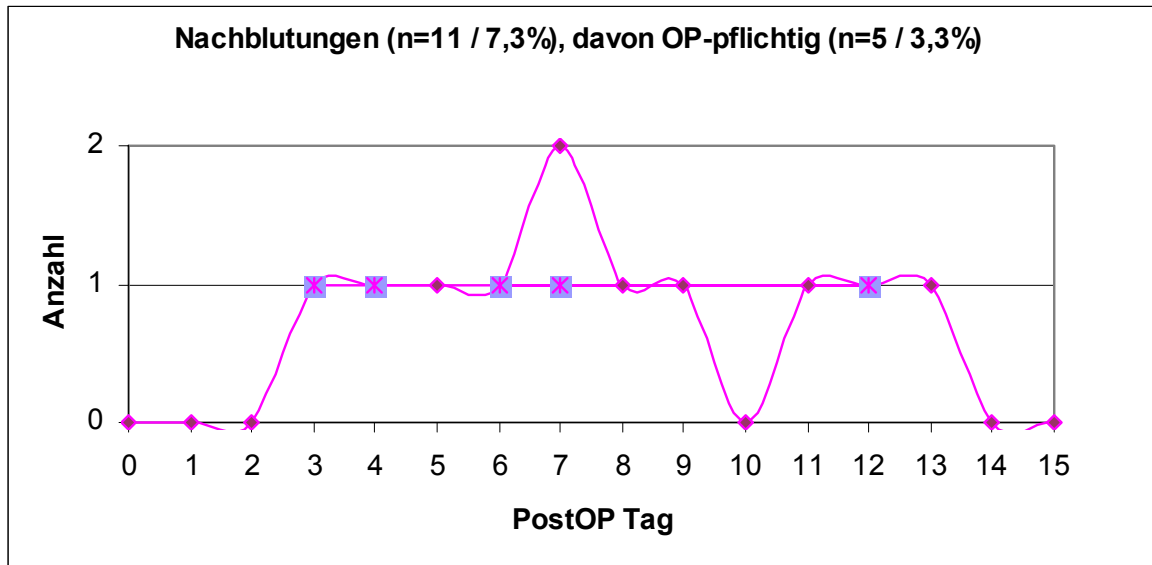


Tabelle 9: Anzahl und Tage der Nachblutungen, die zu einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes führten. Von 11 Patienten mussten 5 eine Blutstillung in Intubationsnarkose erhalten (Stern) und bei 6 Patienten sisierte die Blutung spontan nach lokaler Kühlung (Raute). Bis auf ein Patient (an Tag 12) bluteten ausschließlich Frauen/Mädchen nach.

Bei dem Risiko der Nachblutung war es irrelevant, wie Erfahren der Operateur war. Es gab in der Gruppe der Anfänger prozentual gleich viele Nachblutung wie in der Gruppe der Experten. Es traten fast alle Nachblutungen beim weiblichen Geschlecht auf. Allerdings wurden insgesamt mehr Frauen (n=91), als Männer (n=61) in die Studie aufgenommen. Keine Methode zeigte eine signifikant höhere Nachblutungsrate. Wobei die Fallzahl hierfür viel zu klein wäre. So liegt die präoperative und postoperative Injektion bei der Nachblutungsrate exakt gleich auf, während in der Gruppe des Tupfers nur ein Patient nachblutete.

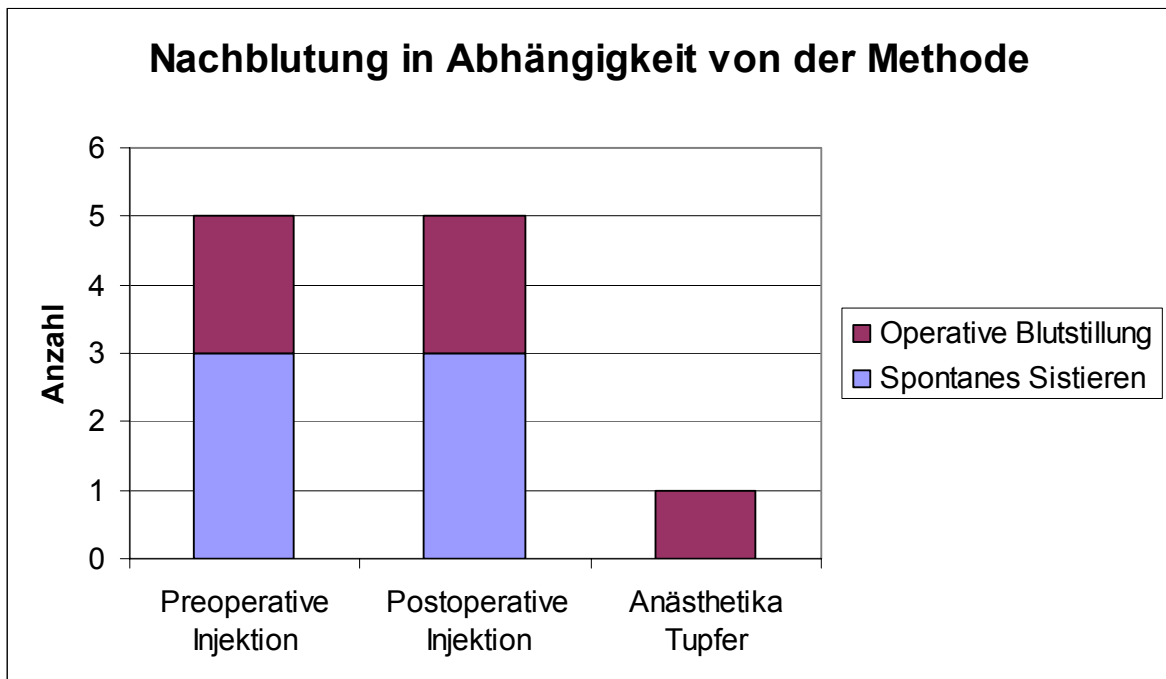


Tabelle 10: Nachblutungsraten in Abhängigkeit der gewählten OP-Methode. Es mussten insgesamt 5 Patienten (dunkelrot) in Intubationsnarkose revidiert werden.

Alter und Gewicht

Das Durchschnittsalter lag bei 19 Jahren, circa ein Drittel waren Kinder unter 10 Jahren. Es wurden insgesamt 61 Männer und 91 Frauen eingeschlossen. Besonders in der Gruppe der 11-20 Jährigen (Pubertät) wurden deutlich mehr Mädchen als Jungen tonsillektomiert. Der jüngste Patient war 3 Jahre, die älteste 45 Jahre alt.

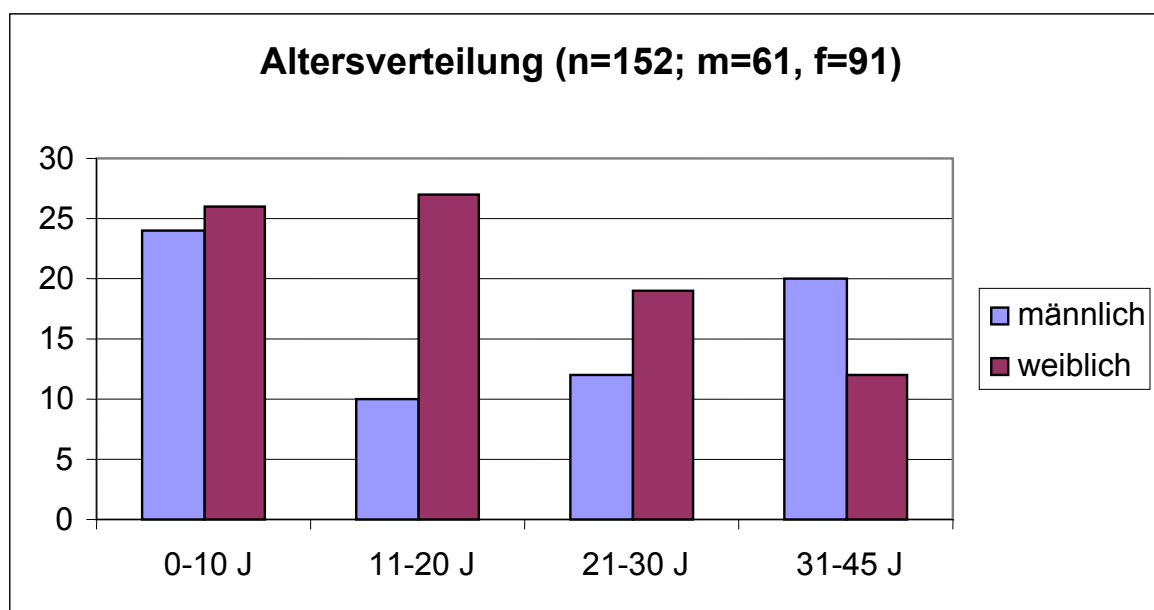


Tabelle 11: Altersverteilung nach Geschlechtern

Die Gewichtsverteilung zeigte sich homogen um den Meridian von 55kg. Nur zwei Patienten stachen mit über 105 Kilo heraus. Davon blutete einer am 12. Tag operationspflichtig nach.

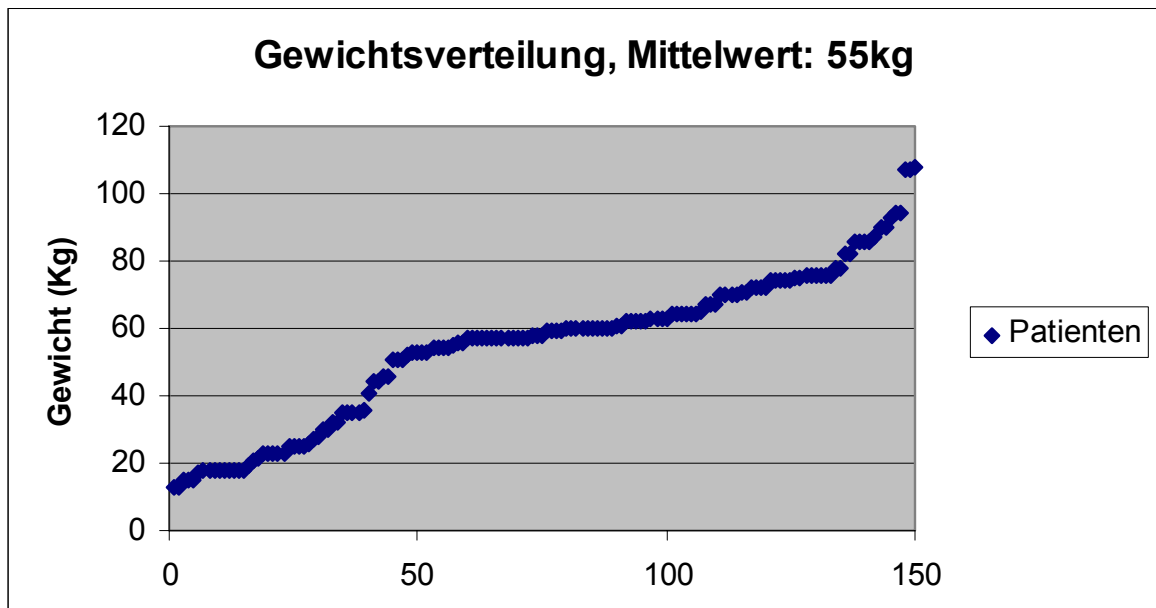


Tabelle 12: Einzelaufstellung der Studienteilnehmer nach Gewicht.

Diskussion

Risiko der Tonsillektomie: Blutung und Nachblutung

In Europa werden viele Tonsillektomien ambulant durchgeführt. Im Jahre 2006 zeigte sich eine erschreckend erhöhte Mortalität (n=8) durch Nachblutung insbesondere bei Kindern. Das lag zum einen daran, dass nothilfeleistende Stellen in Österreich weiter entfernt liegen, aber auch daran, dass das Risiko der Nachblutung in den ersten postoperativen Tagen am höchsten ist. Die Österreichischen Gesellschaften für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie und Kinder- und Jugendheilkunde haben daher am 9. November 2007 eine offizielle Empfehlung zur strengeren Indikationsstellung und stationären Durchführung der Tonsillektomie herausgegeben¹⁰⁰. Es wird eine mindestens dreitägige stationäre Betreuung gefordert. Daher haben derzeit in Europa alle Methoden zur Verminderung des Nachblutungsrisikos höchste klinische Relevanz. Dabei hat sich in den letzten Jahren die Tonsillotomie wieder als besonders risikoarm durchgesetzt. Hierbei bleibt bewusst Tonsillengewebe stehen, was bekanntermaßen das Nachblutungsrisiko und die Schmerzen drastisch reduziert^{46, 50, 61, 70, 78}. Da bei den in diese Studie eingeschlossenen Patienten allerdings immer rezidivierende Infektionen der Tonsillen vorausgingen, bestand stets die Indikation zur totalen Tonsillektomie¹¹⁴. Es sollte kein lymphatisches Gewebe an der prädisponierten Stelle mehr vorhanden sein, was sich entzünden könnte. Auch sollten keine Resttonsillen den Ausgangspunkt für eine erneute Proliferation von Zellen des MALT Systems darstellen¹⁰⁶.

Tabelle 9 zeigt alle erfassten Nachblutungen. Insgesamt bluteten 11 Patienten (7,3%) nach. Das ist etwas höher, als der weltweite^{86, 118} und europaweite¹¹⁰ Durchschnitt. In der Literatur schwanken die Angaben der postoperativen Nachblutungsrate zwischen 1%²¹ und 20%³⁵. Dabei wurden in diese Studie Patienten mit bekanntem erhöhtem Blutungsrisiko⁸⁷ (Hämophilie oder andere Gerinnungsstörungen) nicht aufgenommen. Es gab keine Blutung in der frühen⁶⁵ postoperativen Phase (<24h). Die erste Nachblutung gab es nach dem 3. postoperativen Tag. Von den 11 registrierten Nachblutungen mussten 5 im OP durch eine punktuelle bipolare Blutstillung versorgt werden. Die Patienten mit operationspflichtiger Nachblutung bluteten meist noch während der stationären Phase, nämlich an Tag 3,4,6 und 7. Nur ein Patient blutete am 12. Tag so heftig nach, dass er im OP versorgt werden musste. Die restlichen 6 Patienten bluteten zwar auf einer Seite nach, aber bei Aufnahme, bzw. Inspektion sistierte die Blutung spontan. Es zeigte sich vereinzelt noch ein Blutkoagel in der Tonsillenloge. Bei allen Patienten mit Nachblutung wurde eine Gerinnungsdiagnostik mit

Quick, PTT Wert und in vitro Blutungszeit durchgeführt. Diese ergab in allen Fällen Normwerte, außer bei dem deutlich übergewichtigen (104kg) Patienten, der am 12.Tag nachblutete. Hier zeigte die in vitro Blutungszeit eine deutliche Verlängerung, was letztlich auf ein von Willebrand Syndrom¹⁴⁷ zurückzuführen war. Unter Berücksichtigung dieser Punkte ist die Nachblutungsrate im bundesweiten Vergleich nicht erhöht gewesen und unabhängig vom Erfahrungsgrad des Operateurs und der Methode. Dies ist so auch in der internationalen Literatur so beschrieben^{14, 74}. Eine präoperative, labortechnische Gerinnungsdiagnostik wurde routinemäßig nicht durchgeführt. Neueste Studien zeigen, dass eine genaue, standardisierte Blutungsanamnese ausreichend ist, um erhöhte Blutungsneigungen festzustellen^{16, 59, 117}. Alle Patienten füllten einen standardisierten Fragebogen aus (siehe Anhang). Wenn eine Frage mit „ja“ beantwortet wurde, wurde eine weiterführende Gerinnungsdiagnostik präoperativ veranlasst und der Patient ggf. von der Studie ausgeschlossen.

Postoperative Schmerzintensität und Applikationsmethode

Diese Studie zeigt mit signifikantem Ergebnis, dass die postoperative Applikation von lokalem Schmerzmittel in das Tonsillenbett im direkten Vergleich am besten gegen den Schmerz nach Tonsillektomie wirkt. Die beiden anderen Applikationswege (präoperative Injektion in den Gaumenbogen und anästhetikagetränker Tupfer) zeigen im Vergleich keine signifikanten Unterschiede. In dieser Studie wurde intra-individuell eine Applikationsmethode gegen die andere getestet. Dieses Studiendesign wurde bei bilateralen Operationen (Tonsillektomie, Otoklisis, Weißheitszahnextraktion) in der Literatur bisher selten eingesetzt^{127, 128}, obwohl es sich durchaus anbietet. Durch den intra-individuellen Vergleich entfallen inter-individuelle Schwankungen bedingt durch unterschiedliches Schmerzempfinden, unterschiedliche systemische Schmerzmedikation, unterschiedliche Narkosedauer, unterschiedliche Operateure und andere Faktoren. Die Kontrollgruppe konnte bei diesem Studiendesign entfallen, da als Kontrolle stets die andere Seite im gleichen Patienten diente³.

Bei der genauen Analyse der einzelnen Studiengruppen fällt auf, dass die Standardabweichung pro Schmerzpunkt sehr hoch ist. Dies ist typisch für inter-individuelle Schmerzmessungen, da das subjektive Schmerzempfinden individuell sehr stark schwankt¹³⁶. Für die statistische Auswertung interessierte aber nur die kumulierte Differenz zwischen den beiden Seiten und hier war die Standardabweichung vergleichsweise gering.

Ansonsten wäre bei so hoher Standardabweichung kein einziges Ergebnis verwertbar, bzw. signifikant.

Tabelle 1 zeigt, dass die Patienten im Mittel keinen signifikanten Unterschied zwischen der präoperativen Injektion in den Gaumenbogen und dem postoperativen Bubivacaintupfer spürten. Diese beiden Methoden machen also für das postoperative Schmerzmanagement keinen Unterschied und wahrscheinlich auch keinen Sinn.

Tabelle 2 zeigt hingegen ein statistisch eindeutiges Ergebnis. Im Durchschnitt gaben die Patienten auf der postoperativ eingespritzten Seite weniger Schmerzen an, als auf der Tupferseite. Das bedeutet, dass die Methode der postoperativen Applikation in das Tonsillenbett eindeutige Vorteile im Schmerzmanagement bringt.

Bei Kenntnis der Tabelle 1 und 2 ist das Ergebnis der **Tabelle 3** nicht verwunderlich. Um Ergebnisse aber nicht zu verfälschen wurde auf eine frühzeitige Auswertung (z.B. nach Komplettierung der Studiengruppe I) verzichtet. Es zeigt sich ein signifikant messbarer Vorteil der postoperativen Injektion im Vergleich zur präoperativen Injektion. Auch bei dieser Studiengruppe (Prozedur III) ist das Schmerzmaximum am Morgen des 2. Tages. Danach lässt auch in dieser Gruppe der Schmerz kontinuierlich nach und es zeigt sich ein leichter Unterschied zu Gunsten der postoperativen Injektion bis zum Ende des stationären Aufenthaltes.

Postoperative Schmerzintensität und Operateur

Die Voraussetzung für eine erfolgreiche Messung war, dass die Patienten überhaupt einen Unterschied zwischen beiden operierten Seiten spüren konnten und die Seiten voneinander differenzieren konnten. Dies wurde in Vorversuchen aber bereits festgestellt^{2, 126}. Dabei fiel auf, dass die Patienten häufig eine „schlechtere“ und eine „bessere“ Seite spüren, auch wenn auf beiden Seiten exakt gleich vorgegangen war. Dies schlägt sich in **Tabelle 4** deutlich nieder. Da bei dieser Analyse alle Studiengruppen zusammengenommen sind und eigentlich jede Methode auf jeder Seite exakt gleich oft angewendet wurde, dürfte es keinen Unterschied zwischen rechts und links geben. Es gibt aber einen meßbaren Unterschied in den ersten 3 Tag zu Gunsten der linken Seite. Dies könnte mit der manuellen Geschicklichkeit des Operateurs zusammenhängen, oder mit dem ungleichen Einsatz der bipolaren Pinzette zur Blutstillung, oder mit dem Schmerzempfinden der dominanten Hemisphäre des Patienten. In dieser Studie waren bis auf einen Operateur alle Rechtshänder. Der Rechtshänder operiert normalerweise die rechte Seite schneller und

lieber, dies spiegelt sich auch in **Tabelle 5** wieder. Bei einer Befragung aller Operateure dieser Studie gaben besonders die Anfänger und Fortgeschrittenen an, die rechte Seite besser zu operieren und meist mit dieser auch anzufangen. Dies scheint sich aber negativ auf das Schmerzempfinden auszuwirken. Alle Operateure wurden angehalten die bipolare Pinzette nur punktuell und sparsam zur Blutstillung zu verwenden, da bekannt ist, dass die Elektrokoagulation postoperativ Schmerzen durch Verbrennung induziert⁹⁵. Ein unterschiedlicher Einsatz der bipolaren Pinzette zwischen beiden Seiten würde also auch eine Schmerzdifferenz zwischen beiden Seiten erklären. Möglicherweise haben die Anfänger und Fortgeschrittenen auf der rechten Seite häufiger und extensiver die bipolare Blutstillung angewendet. Leider wurde die Häufigkeit und Stärke der bipolaren Koagulation in dieser Studie nicht aufgezeichnet.

Die Gruppe der Experten gab keine bevorzugte Seite an. Interessanterweise gab es in der Gruppe der Experten auch keinen zeitlichen Unterschied mehr zwischen den beiden Seiten. Beim Vergleich der Schmerzintensitäten in der Gruppe der Experten zeigte sich auch der geringste Unterschied zwischen rechts und links (siehe Tabelle 8). Eine intra-individuelle Auswertung der **Tabellen 6,7 und 8** würde einen Bias enthalten. Da in diesen Auswertungen nicht in jede Methode auf jeder Seite exakt gleich oft angewendet wurde, kann es durchaus zu einer Differenz zwischen rechts und links kommen. Trotzdem zeigen diese drei Tabellen interessante Absolutwerte. Hiernach schneidet die Gruppe der Anfänger hinsichtlich des postoperativen Schmerzes am Besten ab. Obwohl die Anfänger am langsamsten operieren und die Fortgeschrittenen am schnellsten (siehe Tabelle 5), induzieren die Fortgeschrittenen am meisten Schmerzen. Die Gruppe der Fortgeschrittenen macht im klinischen Alltag mit Abstand am meisten Tonsillektomien. In unserer Studie etwas mehr als die Hälfte. Die Fortgeschrittenen haben daher die meiste Routine in dieser Operation. Die Präparation erfolgt exakt am Rande der Tonsillenkapsel am Übergang zur Pharynxmuskulatur. Es wird die komplette Tonsille vom umliegenden Muskelgewebe disseziert. Der postoperative Schmerz entsteht aber gerade durch die Verletzung und begleitende Entzündungsreaktion im Muskelgewebe, welche die sensiblen Fasern des N. Glossopharyngeus und N.Vagus reizt^{4, 107}. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass der Anfänger häufiger im Tonsillengewebe präpariert anstatt an der Kapsel, da er Angst vor einer zu tiefen Dissektion mit Verletzung der A. carotis interna hat. Dies hat zur Folge, dass beim Anfänger ein dünner Restsaum an Tonsillengewebe stehen bleibt. Dieser Restsaum könnte den schmerzempfindlichen Muskel schützen. Dies könnte die geringere Schmerzrate

in der Gruppe der Anfänger erklären, wobei es hierzu keinerlei beweisende Untersuchungen gibt.

Retrospective Data Enrichment Factors

Wertet man alle drei Methoden direkt nebeneinander in einer Grafik aus, bekommt man eine Kurve nach Tabelle 13. Hier zeigt sich der geringe (ca. 1 Schmerzpunkt auf der numerischen Schmerzskala) Unterschied zwischen den Gruppen zu Gunsten der postoperativen Injektion.

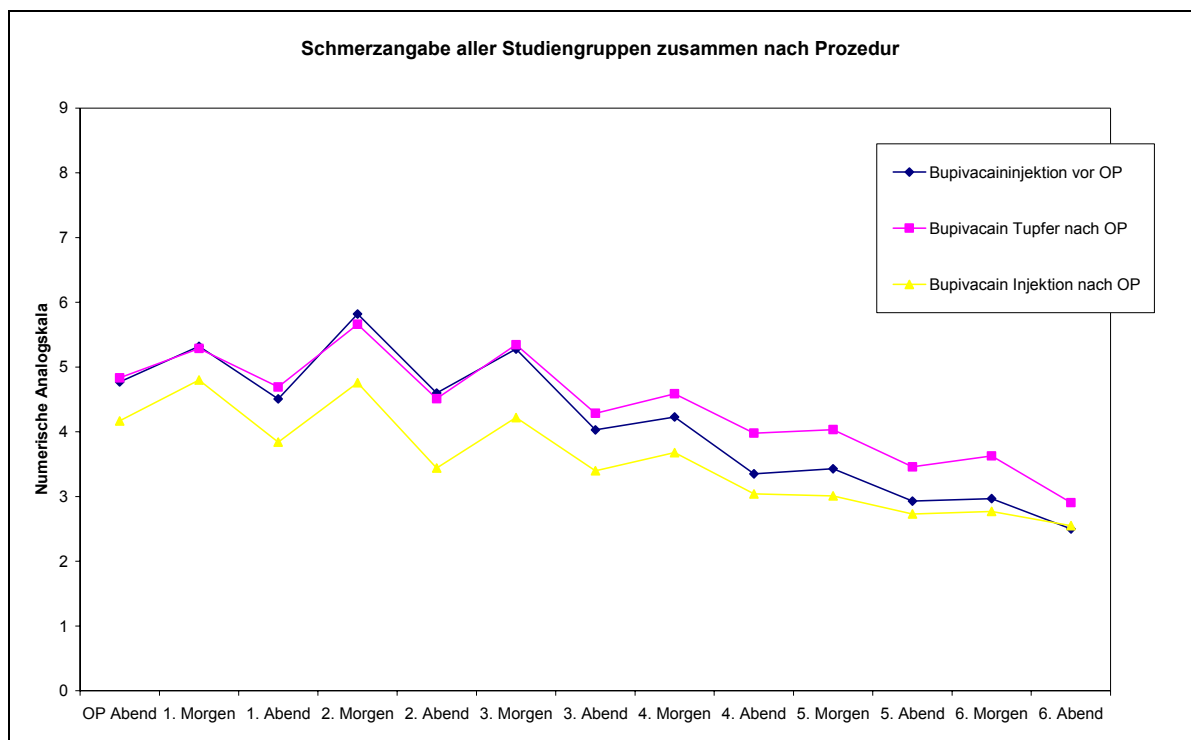


Tabelle 13: Vergleich der summierten Schmerzangabe aller drei angewendeten Methoden.

Bei Durchsuchen der Datenbank nach Untergruppen mit deutlicherem Ergebnis zeigte sich das signifikantere Unterschiede zwischen den Methoden in der Untergruppe der 19 bis 29 Jährigen Frauen bestehen. Dieses retrospektive Durchsuchen der Datenbank nach „Ausreißern“ ist statistisch gesehen nicht korrekt, da die Subgruppen nicht zufällig ausgewählt wurden und mit erheblich kleineren Fallzahlen auskommen. Außerdem handelt es sich nicht mehr um prospektiv erhobene Werte, sondern um retrospektives, gezieltes Suchen nach Faktoren zur Verbesserung der Datenlage (sog. retrospective data enrichment factors). Tabelle 14 zeigt diese Untergruppe von Frauen mit erheblich deutlicherem Ergebnis zu Gunsten der postoperativen Injektion von Bupivacain. Auf Basis dieser Daten könnte eine neue, prospektive Studie zur Untersuchung dieses Patientenkollektives

durchgeführt werden. Allerdings würden dann die Aussagen der Studie auch nur für dieses Patientenkollektiv (also der jungen Frauen) zutreffen und könnten nicht auf alle Patienten in allen Altersklassen und Geschlechts übertragen werden.

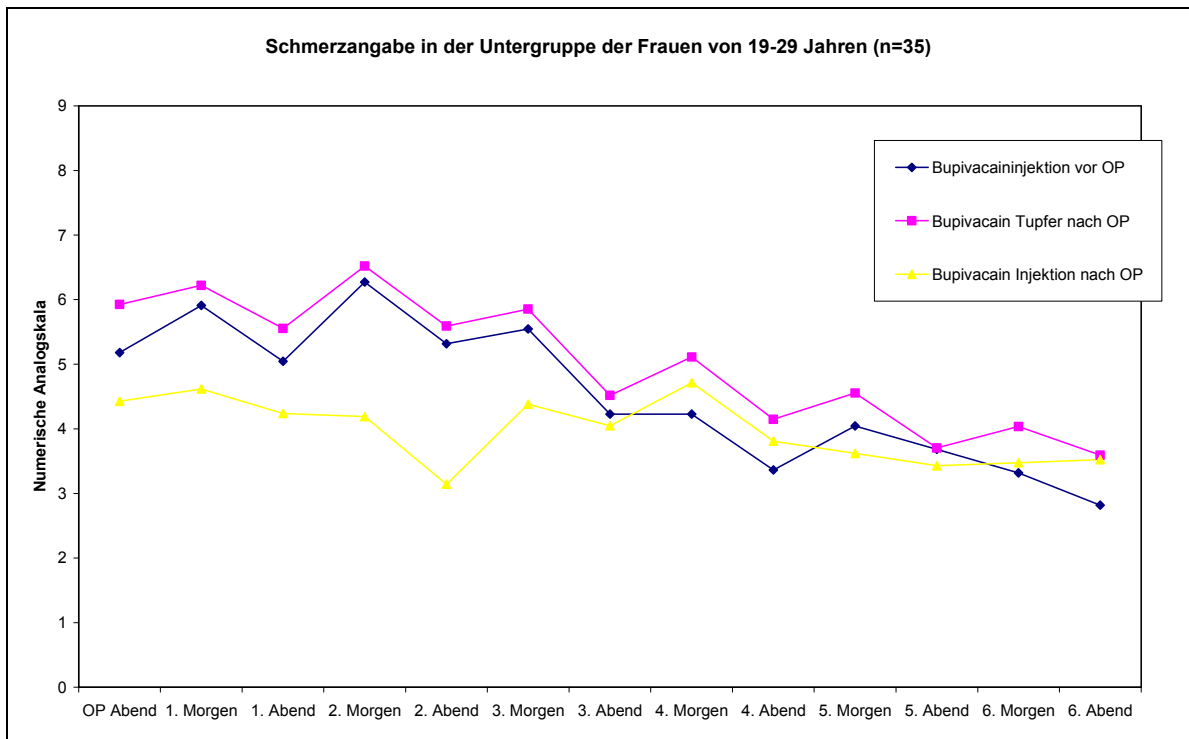


Tabelle 14: Vergleich der summierten Schmerzangabe aller drei angewendeten Methoden in der Untergruppe der Frauen zwischen 19 und 29 Jahren (n=35).

Alternative Anästhetika zu Bupivacain

Bupivacain wird bereits seit den 40er Jahren⁸⁴ zur Infiltrationsanästhesie bei Tonsillektomie eingesetzt¹⁴². Es ist ein lang wirkendes Lokalanästhetikum vom Säureamidtyp, dessen Wirkung langsam eintritt und dann für 4-8 Stunden anhält. Periphere Nervenblockaden können bis zu 24 Stunden andauern. Bupivacain wird überwiegend hepatisch metabolisiert⁴⁰. Aufgrund dieser Eigenschaften wird Bupivacain gerne zur lokalen postoperativen Schmerzbekämpfung^{6, 31, 51} auch über Periduralkatheter^{60, 91} eingesetzt. Alternative Anästhetika müssten also mindestens die gleiche oder längere Wirkdauer haben. Das Lidocain, als Vertreter der 1. Generation von Na⁺ Blockern, wirkt bei ähnlicher Halbwertszeit entscheidend schwächer¹⁴⁵. Ein äußerst schnell wirkendes und potentes Anästhetikum ist das Mepivacain^{75, 105}. Allerdings ist seine Halbwertszeit so kurz, dass es alleine für die postoperative Schmerzlinderung wenig geeignet ist. Ein neueres und beliebtes Medikament ist das Ropivacain. Es hat die gleiche Wirkung wie Bupivacain, bei geringerer Toxizität und weniger Blockade der Motoneurone^{8, 41}.

Adrenalin wird häufig mit lokalen Anästhetika gemischt. Obwohl es selbst keine Nervenblockade bewirkt, kann es durch seine gefäßkonstriktorische Wirkung einen zu schnellen Abtransport des Anästhetikums verhindern und somit die Wirkung verlängern^{15, 92}.

Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen klaren Vorteil der postoperativen Infiltration nach Tonsillektomie. Außerdem funktioniert die Methode der intra-individuellen Testreihen. Mit dieser Methode ist es möglich noch weitere, vielleicht potentere Anästhetika gegeneinander auszutesten. So wäre z.B. die Effektivität der postoperativen Applikation von Ropivacain im Gegensatz zu Bupivacain interessant. Alternativ könnten so auch bereits etablierte Mischungen von Lokalanästhetika auf den Prüfstand gestellt werden. Eine Fragestellung wäre, ob die häufig eingesetzte Mischung aus Adrenalin, Mepivacain und Bupivacain einen Vorteil gegenüber der reinen Bupivacain-applikation ergibt.

Fazit für die Praxis

Diese Studie zeigt mit hinreichender statistischer Signifikanz einen Vorteil bei der postoperativen Schmerzbekämpfung durch die Infiltration von Bupivacain postoperativ in das Tonsillarbett. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde im Klinikum Großhadern und in den Amper Kliniken Dachau auf dieses Verfahren umgestellt. Eine präoperative Infiltration des Gaumenbogens oder das Betupfen des Wundbettes mit einem getränkten Tupfer bringt keinen Vorteil.

Es muss beim Einspritzen des Lokalanästhetikums jedoch äußerst vorsichtig und nur oberflächlich eingespritzt werden, da die Muskelschicht bis zur Gefäß-Nerven-Scheide im Hals sehr dünn sein kann. Eine Aspiration vor Injektion ist obligat. In dieser Studie zeigten sich keine Komplikationen oder vermehrte Nachblutungen nach postoperativem Einspritzen. Allerdings ist die Fallzahl für eine definitive Aussage zum vermehrten Nachblutungsrisiko einfach zu gering.

Zusammenfassung

Die Tonsillektomie gehört zu den häufigsten chirurgischen Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich weltweit. Obwohl diese Operation mit einer geringen Morbidität und Mortalität einhergeht, ist sie aufgrund der postoperativen Schmerzen und der Nachblutungsgefahr für den Patienten belastend und meist mit einem einwöchigen stationären Aufenthalt verbunden. Für das peri- und postoperative Schmerzmanagement wird seit Jahren Bupivacain als Lokalanästhetikum prä- oder postoperativ in das Operationsgebiet eingespritzt. Nach Durchsicht der aktuellen Literatur zur intraoperativen Applikation von Anästhetika bei diesem Eingriff fiel auf, dass die Ergebnisse der Studien bisher kontrovers sind und die untersuchten Patientenkollektive sehr klein waren.

Davon ausgehend, dass die lokale Applikation eines Schmerzmittels eine postoperative Reduktion der Schmerzen bewirkt, kommen intraoperativ drei verschiedene Methoden der Applikation von Bupivacain zur Anwendung:

- Bupivacaininfiltration 0,25% präoperativ peritonsillär
- Bupivacaininfiltration 0,25% postoperativ in das Tonsillenbett
- Bupivacaingetränkter Tupfer 0,5% postoperativ in das Tonsillenbett

Ziel dieser Studie war es, die effektivste Methode im Hinblick auf postoperative Schmerzen und Nachblutungsrisiko, sowie Komplikationen herauszufiltern.

Dazu wurden 150 Patienten (Erwachsene und Kinder) mit chronisch rezidivierender Tonsillitis randomisiert in drei Gruppen eingeteilt. In jeder Gruppe wurde einer der beschriebenen Applikationswege gegen den anderen intra-individuell getestet. Dazu wurde bei einem Patient rechts die eine Methode und links eine andere Methode gewählt. Postoperativ wurde der Patient aufgefordert für jede Seite getrennt das Schmerzniveau anhand einer numerischen Analogskala in einem Schmerztagebuch aufzuzeichnen. Da auf diese Weise die intra-individuelle Schmerzdifferenz der rechten gegen die linke Seite gemessen wurde, sollte das Studienergebnis unabhängig von externen Störfaktoren wie Erfahrungsgrad des Operateurs, Einnahme von systemischen Schmerzmedikamenten oder inter-individuelle Schmerzempfindung sein.

Nach Einschluss von 50 Patienten pro Studiengruppe und Abgabe des Schmerztagebuches erfolgte die Auswertung der Ergebnisse. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied des postoperativen Schmerzniveaus zwischen dem bupivacaingetränktem Tupfer und der peritonsillären, präoperativen Injektion. Dafür zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den ersten 6 Tagen zwischen der postoperativen Injektion in das Tonsillarbett und dem

Tupfer. Außerdem zeigte sich in den ersten 3 Tagen ein Unterschied zwischen der postoperativen Injektion und der präoperativen Injektion. In beiden Fällen war die postoperative Injektion den anderen Methoden signifikant überlegen. Von 150 eingeschlossenen Patienten bluteten 5 Patienten operationspflichtig nach. Weitere 6 Patienten zeigten eine spontan sistierende Blutung, die zu einer verlängerten stationären Überwachung führte. Dabei zeigte sich keine Korrelation zur angewendeten intraoperativen Methode oder dem Erfahrungsgrad des Operateurs.

Somit zeigen die Ergebnisse dieser Studie einen klaren Vorteil der postoperativen Infiltration in das Wundbett nach Tonsillektomie. Eine präoperative Infiltration des Gaumenbogens oder das Betupfen des Wundbettes mit einem getränkten Tupfer bringt keinen Effekt. Auch ohne echte Kontrollgruppe mit NaCl-Injektion ist diese Aussage valide und eindeutig, da eine Methode direkt gegen die andere getestet wurde. Die Methode der intraindividuellen Testreihen funktioniert und bietet eine elegante Möglichkeit noch weitere, vielleicht potentere Anästhetika oder Anästhetikamischungen gegeneinander auszutesten.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde im Klinikum Großhadern und den Amper Kliniken Dachau auf die postoperative Injektion von 0,25%igem Bupivacain in das Tonsillarbett umgestellt. Es muss dabei jedoch äußerst vorsichtig und nur oberflächlich eingespritzt werden, da die Muskelschicht bis zur Gefäß-Nerven-Scheide im Hals sehr dünn sein kann. Eine Aspiration vor Injektion ist obligat. In dieser Studie zeigten sich keine Komplikationen oder vermehrte Nachblutungen nach postoperativem Einspritzen.

Literatur

- (1) Apostolopoulos K, Labropoulou E, Samaan R, Bogris K. Ropivacaine compared to lidocaine for tonsillectomy under local anaesthesia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003 Aug;260(7):355-357.
- (2) Arikani OK, Ozcan S, Kazkayasi M, Akpınar S, Koc C. Preincisional infiltration of tonsils with ropivacaine in post-tonsillectomy pain relief: double-blind, randomized, placebo-controlled intraindividual study. *J Otolaryngol*. 2006 Jun;35(3):167-172.
- (3) Arikani OK, Ozcan S, Kazkayasi M, Akpınar S, Koc C. Preincisional infiltration of tonsils with ropivacaine in post-tonsillectomy pain relief: double-blind, randomized, placebo-controlled intraindividual study. *J Otolaryngol*. 2006 Jun;35(3):167-172.
- (4) Back L, Paloheimo M, Ylikoski J. Traditional tonsillectomy compared with bipolar radiofrequency thermal ablation tonsillectomy in adults: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Sep;127(9):1106-1112.
- (5) Baharudin A, Shahid H, Rhendra MZ. Laser tonsillotomy in children with tonsillar hyperplasia. *Med J Malaysia*. 2006 Aug;61(3):377-379.
- (6) Beilin Y, Guinn NR, Bernstein HH, Zahn J, Hossain S, Bodian CA. Local anesthetics and mode of delivery: bupivacaine versus ropivacaine versus levobupivacaine. *Anesth Analg*. 2007 Sep;105(3):756-763.
- (7) Bellini MJ, Terry RM, Fraser ID. Retrospective comparison of local versus general anaesthesia for tonsillectomy. *Laryngoscope*. 1987 May;97(5):643-644.
- (8) Bigat Z, Boztug N, Karsli B, Cete N, Ertok E. Comparison of hyperbaric ropivacaine and hyperbaric bupivacaine in unilateral spinal anaesthesia. *Clin Drug Investig*. 2006;26(1):35-41.
- (9) Bitar MA, Rameh C. Microdebrider-assisted partial tonsillectomy: short- and long-term outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 Oct 2.
- (10) Bock A, Popp W, Herkner KR. Tonsillectomy and the immune system: a long-term follow up comparison between tonsillectomized and non-tonsillectomized children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1994;251(7):423-427.
- (11) Bredenkamp JK, Abemayor E, Wackym PA, Ward PH. Tonsillectomy under local anesthesia: a safe and effective alternative. *Am J Otolaryngol*. 1990 Jan;11(1):18-22.
- (12) Broadman LM, Hannallah RS, Belman AB, Elder PT, Ruttimann U, Epstein BS. Post-circumcision analgesia--a prospective evaluation of subcutaneous ring block of the penis. *Anesthesiology*. 1987 Sep;67(3):399-402.
- (13) Brown BR, Jr. Anesthesia for tonsillectomy and adenoidectomy. *Contemp Anesth Pract*. 1987;9:141-156.

- (14) Brown PM. How safe is paediatric tonsillectomy? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006 Apr;70(4):575-577.
- (15) Buckenmaier CC, III, Bleckner LL. Anaesthetic agents for advanced regional anaesthesia: a North American perspective. *Drugs.* 2005;65(6):745-759.
- (16) Cardozo AA, Hallikeri C, Lawrence H, Sankar V, Hargreaves S. Teenage and adult tonsillectomy: dose-response relationship between diathermy energy used and morbidity. *Clin Otolaryngol.* 2007 Oct;32(5):366-371.
- (17) Carrillo-Farga J, bbud-Neme F, Deutsch E. Lymphoid papillary hyperplasia of the palatine tonsils. *Am J Surg Pathol.* 1983 Sep;7(6):579-582.
- (18) Cervera EJ, del Castillo MF, Gomez Campdera JA, Gras A, Jr., Perez PB, Villafruela Sanz MA. [Indications for tonsillectomy and adenoidectomy: consensus document by the Spanish Society of ORL and the Spanish Society of Pediatrics]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2006 Feb;57(2):59-65.
- (19) Cohen D, Dor M. Morbidity and mortality of post-tonsillectomy bleeding: analysis of cases. *J Laryngol Otol.* 2008 Jan;122(1):88-92.
- (20) Conley SF, Ellison MD. Avoidance of primary post-tonsillectomy hemorrhage in a teaching program. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Mar;125(3):330-333.
- (21) Conley SF, Ellison MD. Avoidance of primary post-tonsillectomy hemorrhage in a teaching program. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Mar;125(3):330-333.
- (22) Czyzewska A, Majkowska-Skrobek G. [Discovering of mucosal immunity]. *Pol Merkur Lekarski.* 2005 Oct;19(112):580-583.
- (23) Davies J, Coatesworth AP. Double-blind randomized controlled study of coblation tonsillotomy versus coblation tonsillectomy on post-operative pain. *Clin Otolaryngol.* 2005 Dec;30(6):572-573.
- (24) Draf W. [Editorial comment on the paper "Postoperative bleeding after tonsillectomy between 1985 and 2001 and experiences to perform laser tonsillotomy"]. *Laryngorhinootologie.* 2004 Sep;83(9):577-578.
- (25) Egido J, Blasco R, Lozano L, Sancho J, Garcia-Hoyo R. Immunological abnormalities in the tonsils of patients with IgA nephropathy: inversion in the ratio of IgA: IgG bearing lymphocytes and increased polymeric IgA synthesis. *Clin Exp Immunol.* 1984 Jul;57(1):101-106.
- (26) Ewah B. An evaluation of pain, postoperative nausea and vomiting following the introduction of guidelines for tonsillectomy. *Paediatr Anaesth.* 2006 Oct;16(10):1100-1101.
- (27) Feldmann H. [200 year history of tonsillectomy. Images from the history of otorhinolaryngology, highlighted by instruments from the collection of the German Medical History Museum in Ingolstadt]. *Laryngorhinootologie.* 1997 Dec;76(12):751-760.

- (28) Feldmann H. [200 year history of tonsillectomy. Images from the history of otorhinolaryngology, highlighted by instruments from the collection of the German Medical History Museum in Ingolstadt]. *Laryngorhinootologie*. 1997 Dec;76(12):751-760.
- (29) Gastpar H. [Indications for tonsillectomy in childhood from the current viewpoint]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*. 1984 Apr;63(4):203-205.
- (30) Gendy S, O'Leary M, Colreavy M, Rowley H, O'Dwyer T, Blayney A. Tonsillectomy--cold dissection vs. hot dissection: a prospective study. *Ir Med J*. 2005 Nov;98(10):243-244.
- (31) Gross R, McCartney M, Reader A, Beck M. A prospective, randomized, double-blind comparison of bupivacaine and lidocaine for maxillary infiltrations. *J Endod*. 2007 Sep;33(9):1021-1024.
- (32) Gunzel T, Zenev E, Heinze N, Schwager K. [Postoperative bleeding after tonsillectomy between 1985 and 2001 and experiences to perform laser tonsillotomy]. *Laryngorhinootologie*. 2004 Sep;83(9):579-584.
- (33) Haegner U, Handrock M, Schade H. ["Ultrasound tonsillectomy" in comparison with conventional tonsillectomy]. *HNO*. 2002 Sep;50(9):836-843.
- (34) Hagedorn H, Andratschke M. [Tonsillectomy versus laser tonsillotomy for tonsillar hyperplasia in children]. *MMW Fortschr Med*. 2005 Apr 28;147(17):45-6, 49.
- (35) Handler SD, Miller L, Richmond KH, Baranak CC. Post-tonsillectomy hemorrhage: incidence, prevention and management. *Laryngoscope*. 1986 Nov;96(11):1243-1247.
- (36) Handler SD, Miller L, Richmond KH, Baranak CC. Post-tonsillectomy hemorrhage: incidence, prevention and management. *Laryngoscope*. 1986 Nov;96(11):1243-1247.
- (37) Hannallah RS, Broadman LM, Belman AB, Abramowitz MD, Epstein BS. Comparison of caudal and ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks for control of post-orchiopey pain in pediatric ambulatory surgery. *Anesthesiology*. 1987 Jun;66(6):832-834.
- (38) Hasford J. [Publication of clinical studies. CONSORT statement]. *Med Monatsschr Pharm*. 2002 Dec;25(12):430-431.
- (39) Hasso Scholz & Ulrich Schwabe (Hrsg.). Taschenbuch der Arzneibehandlung. *Urban & Fischer: S 404*. 2000 Jan 1;12. Auflage.
- (40) Hasso Scholz & Ulrich Schwabe (Hrsg.). Taschenbuch der Arzneibehandlung. *Urban & Fischer: S 404*. 2000 Jan 1;12. Auflage.
- (41) Heid F, Schmidt-Glitzner A, Piepho T, Jage J. Epidural ropivacaine -- where are the benefits? A prospective, randomized, double-blind trial in patients with retropubic prostatectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 Mar;51(3):294-298.

- (42) Heinz Lüllmann (Hrsg.). Taschenatlas der Pharmakologie. *Thieme Verlag*. 1996 Jan 3;3. Auflage.
- (43) Hollis LJ, Burton MJ, Millar JM. Perioperative local anaesthesia for reducing pain following tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001874.
- (44) Hopkins C, Geyer M, Topham J. Post-tonsillectomy haemorrhage: a 7-year retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003 Sep;260(8):454-455.
- (45) Huber K, Sadick H, Maurer JT, Hormann K, Hammerschmitt N. [Tonsillotomy with the argon-supported monopolar needle--first clinical results]. *Laryngorhinootologie*. 2005 Sep;84(9):671-675.
- (46) Hulcrantz E, Ericsson E. Pediatric tonsillotomy with the radiofrequency technique: less morbidity and pain. *Laryngoscope*. 2004 May;114(5):871-877.
- (47) Hulcrantz E, Linder A, Markstrom A. Long-term effects of intracapsular partial tonsillectomy (tonsillotomy) compared with full tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005 Apr;69(4):463-469.
- (48) Hulcrantz E, Linder A, Markstrom A. Tonsillectomy or tonsillotomy?--A randomized study comparing postoperative pain and long-term effects. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999 Dec 15;51(3):171-176.
- (49) Ikinciogullari A, Dogu F, Ikinciogullari A, Egin Y, Babacan E. Is immune system influenced by adenotonsillectomy in children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002 Dec 2;66(3):251-257.
- (50) Ilgen F. [Laser-assisted tonsillotomy in children with obstructive sleep apnea and adenotonsillary hyperplasia--experiences as an outpatient procedure]. *Laryngorhinootologie*. 2005 Sep;84(9):665-670.
- (51) Imbelloni LE, Vieira EM, Gouveia MA, Netinho JG, Spirandelli LD, Cordeiro JA. Pudendal block with bupivacaine for postoperative pain relief. *Dis Colon Rectum*. 2007 Oct;50(10):1656-1661.
- (52) Isaacson G. Pediatric intracapsular tonsillectomy with bipolar electro-surgical scissors. *Ear Nose Throat J*. 2004 Oct;83(10):702, 704-702, 706.
- (53) Jahnke K. [Laser-tonsillotomy, state of the art and open questions]. *Laryngorhinootologie*. 2005 Sep;84(9):651-652.
- (54) Jash DK. An unusual complication during adeno-tonsillectomy. *J Laryngol Otol*. 1973 Feb;87(2):191-194.
- (55) Jebeles JA, Reilly JS, Gutierrez JF, Bradley EL, Jr., Kissin I. Tonsillectomy and adenoidectomy pain reduction by local bupivacaine infiltration in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1993 Jan;25(1-3):149-154.
- (56) Jebeles JA, Reilly JS, Gutierrez JF, Bradley EL, Jr., Kissin I. Tonsillectomy and adenoidectomy pain reduction by local bupivacaine infiltration in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1993 Jan;25(1-3):149-154.

- (57) Johansen M, Harbo G, Illum P. Preincisional infiltration with bupivacaine in tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996 Mar;122(3):261-263.
- (58) Johansen M, Harbo G, Illum P. Preincisional infiltration with bupivacaine in tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996 Mar;122(3):261-263.
- (59) Jonsson L, Koling A, Engstrom M, et al. [Bleeding after tonsillectomy can be life-threatening]. *Lakartidningen*. 2007 Sep 26;104(39):2807-2809.
- (60) Ju H, Feng Y, Yang BX, Wang J. Comparison of epidural analgesia and intercostal nerve cryoanalgesia for post-thoracotomy pain control. *Eur J Pain*. 2007 Sep 14.
- (61) Judd O, Garise F. Double-blind randomised controlled study of coblation tonsillotomy versus coblation tonsillectomy on postoperative pain in children. *Clin Otolaryngol*. 2006 Oct;31(5):456.
- (62) Kadar AA, Obaid MA. Effect on postoperative pain after local application of bupivacaine in the tonsillar fossa; a prospective single blind controlled trial. *J Pak Med Assoc*. 2003 Sep;53(9):422-426.
- (63) Kadar AA, Obaid MA. Effect on postoperative pain after local application of bupivacaine in the tonsillar fossa; a prospective single blind controlled trial. *J Pak Med Assoc*. 2003 Sep;53(9):422-426.
- (64) Klug TE, Ovesen T. [Post-tonsillectomy hemorrhage: incidence and risk factors]. *Ugeskr Laeger*. 2006 Jun 26;168(26-32):2559-2562.
- (65) Klug TE, Ovesen T. [Post-tonsillectomy hemorrhage: incidence and risk factors]. *Ugeskr Laeger*. 2006 Jun 26;168(26-32):2559-2562.
- (66) Koomson A, Morin I, Brouillette R, Brown KA. Children with severe OSAS who have adenotonsillectomy in the morning are less likely to have postoperative desaturation than those operated in the afternoon. *Can J Anaesth*. 2004 Jan;51(1):62-67.
- (67) Kountakis SE. Effectiveness of perioperative bupivacaine infiltration in tonsillectomy patients. *Am J Otolaryngol*. 2002 Mar;23(2):76-80.
- (68) Kristensen S, Tveteras K. Post-tonsillectomy haemorrhage. A retrospective study of 1150 operations. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1984 Dec;9(6):347-350.
- (69) Lal H, Sachdeva OP, Mehta HR. Serum immunoglobulins in patients with chronic tonsillitis. *J Laryngol Otol*. 1984 Dec;98(12):1213-1216.
- (70) Lantsov AA, Kovaleva LM. [A method of organ-preserving tonsillotomy]. *Vestn Otorinolaringol*. 1993 Sep;(5-6):39-42.
- (71) Lee MS, Montague ML, Hussain SS. Post-tonsillectomy hemorrhage: cold versus hot dissection. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Dec;131(6):833-836.

- (72) Leinbach RF, Markwell SJ, Colliver JA, Lin SY. Hot versus cold tonsillectomy: a systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Oct;129(4):360-364.
- (73) Leinbach RF, Markwell SJ, Colliver JA, Lin SY. Hot versus cold tonsillectomy: a systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Oct;129(4):360-364.
- (74) Leinbach RF, Markwell SJ, Colliver JA, Lin SY. Hot versus cold tonsillectomy: a systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Oct;129(4):360-364.
- (75) Leoni A, Magrin S, Mascotto G, et al. Cervical plexus anesthesia for carotid endarterectomy: comparison of ropivacaine and mepivacaine. *Can J Anaesth.* 2000 Feb;47(2):185-187.
- (76) Limanskii SS. [Anesthesia during adenotonsillectomy in children]. *Vestn Otorinolaringol.* 1975 Jul;(4):89-93.
- (77) Lin S. Hot versus cold tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Jun;134(6):1067-1068.
- (78) Linder A, Markstrom A, Hultcrantz E. Using the carbon dioxide laser for tonsillotomy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999 Oct 15;50(1):31-36.
- (79) Lister MT, Cunningham MJ, Benjamin B, et al. Microdebrider tonsillotomy vs electrosurgical tonsillectomy: a randomized, double-blind, paired control study of postoperative pain. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Jun;132(6):599-604.
- (80) Littlefield PD, Hall DJ, Holtel MR. Radiofrequency excision versus monopolar electrosurgical excision for tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Jul;133(1):51-54.
- (81) Lopez RD, Gabriel R, Cantero PJ, Moreno OR, Fernandez BM, Mate JJ. Association of MALTectomy (appendectomy and tonsillectomy) and inflammatory bowel disease: a familial case-control study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2001 May;93(5):303-314.
- (82) Lorentz FW, Muhlbach M. [Tonsillectomy with local anesthesia in preschool children--psychotrauma and cause of neurosis?]. *Z Arztl Fortbild (Jena).* 1970 Apr;64(7):341-346.
- (83) Macassey EA, Baguley C, Dawes P, Gray A. 15-year audit of post-tonsillectomy haemorrhage at Dunedin Hospital. *ANZ J Surg.* 2007 Jul;77(7):579-582.
- (84) Malamed SF. [New anesthetics]. *Rev Belge Med Dent.* 2000;55(1):9-18.
- (85) McClairen WC, Jr., Strauss M. Tonsillectomy: a clinical study comparing the effects of local versus general anesthesia. *Laryngoscope.* 1986 Mar;96(3):308-310.
- (86) McClelland L, Jones NS. Tonsillectomy: haemorrhaging ideas. *J Laryngol Otol.* 2005 Oct;119(10):753-758.

- (87) Meyer JE, Jeckstrom W, Ross DA, Rudack C, Maune S. Incidence and clinical background of posttonsillectomy bleeding related blood transfusion over 12 years. *Otolaryngol Pol.* 2004;58(6):1065-1069.
- (88) Mixson CM, Weinberger PM, Austin MB. Comparison of microdebrider subcapsular tonsillectomy to harmonic scalpel and electrocautery total tonsillectomy. *Am J Otolaryngol.* 2007 Jan;28(1):13-17.
- (89) Moorthy R, Scott A. Double-blind randomized control trial of coblation tonsillotomy versus coblation tonsillectomy on post-operative pain in children. *Clin Otolaryngol.* 2005 Dec;30(6):571-573.
- (90) Naumann HH. [Indications for tonsillectomy--today]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1981 Jan 30;106(5):131-134.
- (91) Ngamprasertwong P, Kumwilaisakmd K, Indrambarya T, Supbornsug K, Ngarmukos S. Combined spinal-epidural analgesia and epidural analgesia in labor: effect of intrathecal fentanyl vs. epidural bupivacaine as a bolus. *J Med Assoc Thai.* 2007 Jul;90(7):1368-1374.
- (92) Niesel HC. [Local anesthetics--maximum recommended doses]. *Anaesthesiol Reanim.* 1997;22(3):60-62.
- (93) Nigam A, Robin PE. The role of bupivacaine in post-tonsillectomy pain. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1991 Jun;16(3):278-279.
- (94) Nigam A, Robin PE. The role of bupivacaine in post-tonsillectomy pain. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1991 Jun;16(3):278-279.
- (95) Noordzij JP, Affleck BD. Coblation versus unipolar electrocautery tonsillectomy: a prospective, randomized, single-blind study in adult patients. *Laryngoscope.* 2006 Aug;116(8):1303-1309.
- (96) O'Gorman P, Bennett D, Kavanagh E, et al. MALTectomy (appendectomy/tonsillectomy) does not influence the occurrence or mode of presentation of adult celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 1996 Apr;91(4):723-725.
- (97) O.Pfaar, M.Spielhaupter, A.Schirkowski, et al. Treatment of hypertrophic palatine tonsils using bipolar radiofrequency-induced thermotherapy (RFITT). *Acta Oto-Laryngologica.* 2007 Apr 22.
- (98) Orntoft S, Longreen A, Moiniche S, Dhal JB. A comparison of pre- and postoperative tonsillar infiltration with bupivacaine on pain after tonsillectomy. A pre-emptive effect? *Anaesthesia.* 1994 Feb;49(2):151-154.
- (99) Orntoft S, Longreen A, Moiniche S, Dhal JB. A comparison of pre- and postoperative tonsillar infiltration with bupivacaine on pain after tonsillectomy. A pre-emptive effect? *Anaesthesia.* 1994 Feb;49(2):151-154.
- (100) Österreichische Gesellschaften für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde KuHuKuJ. **Gemeinsame Empfehlung zur Entfernung der Gaumenmandeln (Tonsillektomie)**. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2008;156(3):268-271.

- (101) Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med*. 1984 Mar 15;310(11):674-683.
- (102) Parsons SP, Cordes SR, Comer B. Comparison of posttonsillectomy pain using the ultrasonic scalpel, coblator, and electrocautery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Jan;134(1):106-113.
- (103) Pfaar O, Spielhauer M, Schirkowski A, et al. Treatment of hypertrophic palatine tonsils using bipolar radiofrequency-induced thermotherapy (RFITT). *Acta Otolaryngol*. 2007 Apr 23;1-6.
- (104) Pizzuto MP, Brodsky L, Duffy L, Gendler J, Nauenberg E. A comparison of microbipolar cautery dissection to hot knife and cold knife cautery tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000 May 30;52(3):239-246.
- (105) Porto GG, Vasconcelos BC, Gomes AC, Albert D. Evaluation of lidocaine and mepivacaine for inferior third molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007 Jan;12(1):E60-E64.
- (106) Reichel O, Mayr D, Winterhoff J, de la CR, Hagedorn H, Berghaus A. Tonsillotomy or tonsillectomy?-a prospective study comparing histological and immunological findings in recurrent tonsillitis and tonsillar hyperplasia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 Mar;264(3):277-284.
- (107) Saengpanich S, Kerekhanjanarong V, Aramwatanapong P, Supiyaphun P. Comparison of pain after radiofrequency tonsillectomy compared with conventional tonsillectomy: a pilot study. *J Med Assoc Thai*. 2005 Dec;88(12):1880-1883.
- (108) Sainz M, Gutierrez F, Moreno PM, Munoz C, Ciges M. Changes in immunologic response in tonsillectomized children. I. Immunosuppression in recurrent tonsillitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1992 Oct;17(5):376-379.
- (109) Scheckenbach K, Bier H, Hoffmann TK, et al. [Risk of hemorrhage after adenoidectomy and tonsillectomy. Value of the preoperative determination of partial thromboplastin time, prothrombin time and platelet count]. *HNO*. 2008 Mar;56(3):312-320.
- (110) Scheckenbach K, Bier H, Hoffmann TK, et al. [Risk of hemorrhage after adenoidectomy and tonsillectomy. Value of the preoperative determination of partial thromboplastin time, prothrombin time and platelet count]. *HNO*. 2008 Mar;56(3):312-320.
- (111) Scheenstra RJ, Hilgevoord AA, Van Rijn PM. [Serious haemorrhage after conventional (adeno)tonsillectomy: rare and most often on the day of the procedure]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007 Mar 10;151(10):598-601.
- (112) Scherer H. [Tonsillotomy versus tonsillectomy]. *Laryngorhinootologie*. 2003 Nov;82(11):754-755.

- (113) Schmidt R, Herzog A, Cook S, O'Reilly R, Deutsch E, Reilly J. Complications of tonsillectomy: a comparison of techniques. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Sep;133(9):925-928.
- (114) SCHMIDT W. [Is there continued justification for tonsillotomy?]. *Med Klin*. 1950 Mar 31;45(13):403-404.
- (115) Schoem SR, Watkins GL, Kuhn JJ, Thompson DH. Control of early postoperative pain with bupivacaine in pediatric tonsillectomy. *Ear Nose Throat J*. 1993 Aug;72(8):560-563.
- (116) Schroeder D, Waridel F, Cherpillod J. [Indications for tonsillectomy in 2005]. *Rev Med Suisse*. 2005 Oct 19;1(37):2376-2379.
- (117) Schwaab M, Hansen S, Gurr A, Dazert S. [Significance of blood tests prior to adenoidectomy.]. *Laryngorhinootologie*. 2008 Feb;87(2):100-106.
- (118) Scott A. Hot techniques for tonsillectomy. *Issues Emerg Health Technol*. 2006 Nov;(93):1-6.
- (119) Sente M, Sente R. [Tonsillectomies and adenoidectomies over a 60-year period (1939-1998) at the Otorhinolaryngology Department in Subotica]. *Med Pregl*. 2003 Mar;56(3-4):162-167.
- (120) Sharma A, Muna S, Fahmy FF. The ultrasonically activated scalpel versus bipolar diathermy for tonsillectomy: a prospective randomized trial. *Clin Otolaryngol*. 2005 Jun;30(3):284-285.
- (121) Shinhar S, Scotch BM, Belenky W, Madgy D, Hauptert M. Harmonic scalpel tonsillectomy versus hot electrocautery and cold dissection: an objective comparison. *Ear Nose Throat J*. 2004 Oct;83(10):712-715.
- (122) Slovik Y, Tal A, Shapira Y, Tarasiuk A, Leiberman A. Complications of adenotonsillectomy in children with OSAS younger than 2 years of age. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003 Aug;67(8):847-851.
- (123) Sobol SE, Wetmore RF, Marsh RR, Stow J, Jacobs IN. Postoperative recovery after microdebrider intracapsular or monopolar electrocautery tonsillectomy: a prospective, randomized, single-blinded study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Mar;132(3):270-274.
- (124) Somdas MA, Senturk M, Ketenci I, Erkorkmaz U, Unlu Y. Efficacy of bupivacaine for post-tonsillectomy pain: a study with the intra-individual design. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004 Nov;68(11):1391-1395.
- (125) Somdas MA, Senturk M, Ketenci I, Erkorkmaz U, Unlu Y. Efficacy of bupivacaine for post-tonsillectomy pain: a study with the intra-individual design. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004 Nov;68(11):1391-1395.
- (126) Somdas MA, Senturk M, Ketenci I, Erkorkmaz U, Unlu Y. Efficacy of bupivacaine for post-tonsillectomy pain: a study with the intra-individual design. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004 Nov;68(11):1391-1395.

- (127) Somdas MA, Senturk M, Ketenci I, Erkorkmaz U, Unlu Y. Efficacy of bupivacaine for post-tonsillectomy pain: a study with the intra-individual design. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004 Nov;68(11):1391-1395.
- (128) Sorensen WT, Wagner N, Aarup AT, Bonding P. Beneficial effect of low-dose peritonsillar injection of lidocaine-adrenaline before tonsillectomy. A placebo-controlled clinical trial. *Auris Nasus Larynx*. 2003 May;30(2):159-162.
- (129) Stephens JC, Georgalas C, Kyi M, Ghufoor K. Is bacterial colonisation of the tonsillar fossa a factor in post-tonsillectomy haemorrhage? *J Laryngol Otol*. 2007 Apr 20;1-5.
- (130) Stivers FE, Yarrington CT, Jr. Indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Am Fam Physician*. 1971 Mar;3(3):72-78.
- (131) Strub KA, Tschopp K, Frei F, Kern C, Erb T. [Local infiltration of epinephrine and bupivacaine before tonsillectomy]. *HNO*. 1996 Dec;44(12):672-676.
- (132) Strub KA, Tschopp K, Frei F, Kern C, Erb T. [Local infiltration of epinephrine and bupivacaine before tonsillectomy]. *HNO*. 1996 Dec;44(12):672-676.
- (133) Stuart JC, MacGregor FB, Cairns CS, Chandrachud HR. Peritonsillar infiltration with bupivacaine for paediatric tonsillectomy. *Anaesth Intensive Care*. 1994 Dec;22(6):679-682.
- (134) Unkel C, Lehnerdt G, Schmitz KJ, Jahnke K. Laser-tonsillotomy for treatment of obstructive tonsillar hyperplasia in early childhood: a retrospective review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005 Dec;69(12):1615-1620.
- (135) Violaris NS, Tuffin JR. Can post-tonsillectomy pain be reduced by topical bupivacaine? Double blind controlled trial. *J Laryngol Otol*. 1989 Jun;103(6):592-593.
- (136) Warnock FF, Lander J. Pain progression, intensity and outcomes following tonsillectomy. *Pain*. 1998 Mar;75(1):37-45.
- (137) Weigand H. [Tonsillectomy and adenoidectomy with intubation anesthesia]. *Z Prakt Anasth*. 1971 Apr;6(2):84-100.
- (138) Willging JP, Wiatrak BJ. Harmonic scalpel tonsillectomy in children: a randomized prospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Mar;128(3):318-325.
- (139) Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005 Aug;14(7):798-804.
- (140) Windfuhr JP. Lethal post-tonsillectomy hemorrhage. *Auris Nasus Larynx*. 2003 Dec;30(4):391-396.
- (141) Windorfer A, Sitzmann FC. [Indications for tonsillectomy and adenotonsillectomy in children]. *Med Klin*. 1970 Sep 25;65(39):1685-1690.

- (142) Wong AK, Bissonnette B, Braude BM, Macdonald RM, St-Louis PJ, Fear DW. Post-tonsillectomy infiltration with bupivacaine reduces immediate postoperative pain in children. *Can J Anaesth*. 1995 Sep;42(9):770-774.
- (143) Wong AK, Bissonnette B, Braude BM, Macdonald RM, St-Louis PJ, Fear DW. Post-tonsillectomy infiltration with bupivacaine reduces immediate postoperative pain in children. *Can J Anaesth*. 1995 Sep;42(9):770-774.
- (144) Wong AK, Bissonnette B, Braude BM, Macdonald RM, St-Louis PJ, Fear DW. Post-tonsillectomy infiltration with bupivacaine reduces immediate postoperative pain in children. *Can J Anaesth*. 1995 Sep;42(9):770-774.
- (145) Wong AK, Bissonnette B, Braude BM, Macdonald RM, St-Louis PJ, Fear DW. Post-tonsillectomy infiltration with bupivacaine reduces immediate postoperative pain in children. *Can J Anaesth*. 1995 Sep;42(9):770-774.
- (146) Zengel P, Betz CS, Berghaus A, Leunig A. [Impaired wound healing following tonsillectomy.]. *HNO*. 2007 Apr 13.
- (147) Ziv O, Ragni MV. Bleeding manifestations in males with von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2004 Mar;10(2):162-168.

Bisherige Publikation der Arbeit

SAMSTAG, 15. SEPTEMBER 2007

Saal Brüssel

08.30 - 10.15 Klinische und therapeutische Aspekte
 Vorsitzende: W. Kuchler (Graz),
 E. Reckenzaun (Graz)

Medizinisches Krisenmanagement - wann tritt der Anlassfall ein, wie ist vorzugehen?
 W. Kuchler (Graz)

Nachblutungen nach Adenotonsillektomie: Eine Analyse von 9026 Operationen an der Wiener HNO-Klinik
 M. Grasl, C. Arnoldner, M. Brunner, J. S. Hamzavi, D. Thurnher, B. Erovic (Wien)

Wirksamkeit intraoperativ applizierter, lokaler Analgetika bei Tonsillektomie - eine prospektive randomisierte Studie
 K. Stelter, J. Hiller, H. Hagedorn, A. Berghaus (München)

Auswirkung der Schmerzmedikation nach Tonsillektomie auf die Blutgerinnung
 S. M. Pok, K. Böheim (St. Pölten)

Untersuchung über die Häufigkeit von Geschmacksstörungen nach Tonsillektomie
 C. Müller, S. Khatib, B. Landis, A. Temmel, T. Hummel (Wien/Genf/Dresden)

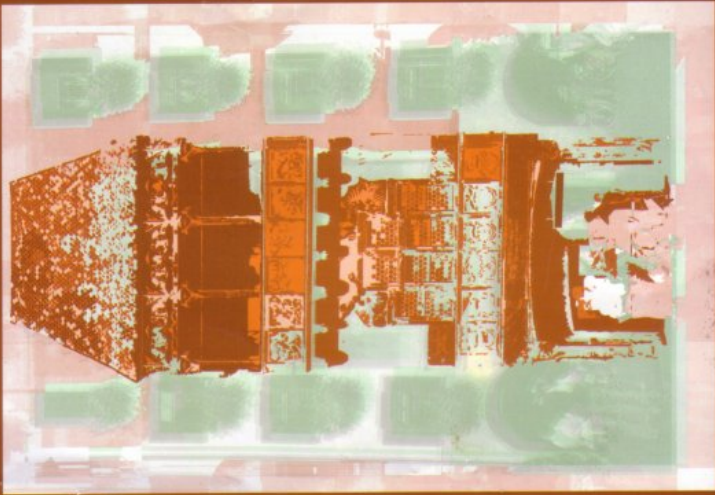
Interleukin 16 und seine Rolle bei der chronischen Sinusitis
 A. Lackner, S. Reinisch, C. Schmidt, H. Braun, H. Stammberger, A. Beham, R. Raggam, B. Kleinhapl, W. Buzina, C. Kittinger, S. Barth, E. Marth, A. Berghold (Graz)

Polyposis nasi - Besserung der Lebensqualität durch Leukotrien-Rezeptorantagonisten.
 Prospektive, doppelblind-placebo kontrollierte Studie der Phase IV
 C. Pauli, R. Fintelmann, C. Klemens, E. Hilgert, F. Jund, G. Rasp, H. Hagedorn M. F. Kramer (Kufstein/München/Dachau/Stuttgart)

39

51. Österreichischer HNO-Kongress
 12. bis 15. September 2007
 Innsbruck, Congress

PROGRAMM



Österreichische Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,
 Kopf- und Halschirurgie (www.hno.at)

Teile dieser Dissertation wurden auf dem 51. Österreichischen HNO-Kongress am 15.09.2007 in Innsbruck vom Betreuer Dr. med. Klaus Stelter unter der Rubrik „Klinische und therapeutische Aspekte“ vorgetragen.

Klinikum der Universität München

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-
Heilkunde – Großhadern
Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Berghaus

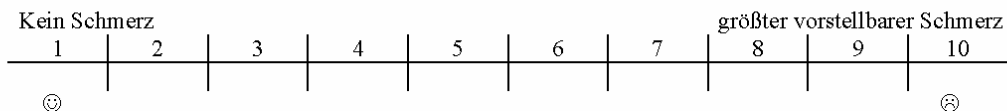
_____ **LMU**
Ludwig _____
Maximilians-
Universität _____
München _____

Schmerztagebuch von: _____ geboren am: _____ . 19 _____

Bitte tragen Sie jeden Tag Ihren empfundenen Schmerz anhand der unten genannten Schmerzskala in die Liste ein. Dabei bedeutet 1 das Sie überhaupt keine Halsschmerzen haben und 10 das Sie unerträgliche Schmerzen haben. Zögern Sie bitte nicht Schmerzmittel einzunehmen. Sie bekommen ausreichend Schmerzmittel bei unseren Schwestern und nach dem Krankenhausaufenthalt von uns verschrieben. Tragen Sie jedoch bitte alle eingenommenen Schmerzmittel in das Tagebuch ein. Sollten Besonderheiten vorkommen, wie z.B. Nachblutungen oder Infektionen bitten wir Sie diese in der letzten Spalte einzutragen. Bitte geben Sie am Tag Ihrer Entlassung diesen Zettel der Schwester auf Station ab.

Tag	morgens	morgens	abends	abends	Medikamente	Besonderheiten
OP	re.	li.	re.	li.		
1.	re.	li.	re.	li.		
2.	re.	li.	re.	li.		
3.	re.	li.	re.	li.		
4.	re.	li.	re.	li.		
5.	re.	li.	re.	li.		
6.	re.	li.	re.	li.		
7.	re.	li.	re.	li.		
8.	re.	li.	re.	li.		
9.	re.	li.	re.	li.		
10.	re.	li.	re.	li.		
11.	re.	li.	re.	li.		
12.	re.	li.	re.	li.		
13.	re.	li.	re.	li.		
14.	re.	li.	re.	li.		

Schmerzanalogskala:



Bei Fragen zu dieser Studie können Sie sich jederzeit an Ihren behandelnden Arzt oder Dr. Stelter (Funk 1423) oder Oberarzt Priv. Doz. Dr. Hagedorn (Funk 1422) wenden.

Vielen Dank für ihre Mithilfe.

Ort und Datum: _____

Unterschrift: _____

Anschrift: D-81377 München • Marchioninstraße 15 • Telefon (0 89) 70 95-0 (Vermittlung)
Verkehrsverbindung: U6, 34, 67, 266, 268 oder 269 bis Haltestelle Klinikum Großhadern



G:\Medizin\Tonsillenstudie\Schmerztagebuch.doc – Seite 1/1

Klinikum der Universität München

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-
Heilkunde – Großhadern

Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Berghaus

Prüfarzt: Dr. med. Klaus Stetter Tel: 089 7095 0 Funk 123 1441
Prüfarzt Innenstadt: PD Dr. H. Hagedorn Tel: 089 2160 0

_____ **LMU**
Ludwig _____
Maximilians _____
Universität _____
München _____

Patienteninformation und Einverständniserklärung für Kinder

Liebe Patientin und lieber Patient,

Du musst an den Mandeln operiert werden, weil Du häufig Mandelentzündungen hast und Deine Mandeln so groß und mit Bakterien voll gestopft sind, dass sie von alleine nicht mehr ausheilen können. Leider tut jede Operation nachher ein bisschen weh. Damit das für Dich aber kein zu großes Problem wird, werden wir Dir während der Operation (wenn Du noch schläfst) ein Schmerzmittel direkt auf die Wunde geben. Wir haben da schon drei verschiedene Methoden getestet und zwar mit gutem Erfolg. Aber wir wollen wissen, welche jetzt wirklich die Beste ist und dabei brauchen wir Deine Hilfe. Wir würden Dir nämlich rechts und links das Schmerzmittel zu unterschiedlichen Zeitpunkten geben. Du müsstest uns dann nach der Operation sagen, ob Du einen Unterschied zwischen der rechten und der linken Seite spürst. Dafür geben wir Dir ein Blatt mit, auf dem Du zusammen mit Deinen Eltern jeden Tag einträgst, ob Du einen Unterschied spürst und ob Dir etwas weh tut. Wir können dann anhand dieser Auswertung sagen, ob vielleicht eine Methode besser ist und später bei allen anderen Kindern gleich die beste Methode anwenden.

Wenn Du mitmachen willst, dann müsstest Du zusammen mit Deinen Eltern diesen Zettel unterschreiben. Dein Mitmachen ist absolut freiwillig und würde uns sehr helfen. Es hat natürlich keine Auswirkung auf das viele Eis, was nach solchen Operationen gegessen wird und auch keine Auswirkungen auf zusätzliche Schmerzmittel, die wir Dir als Saft geben werden, wenn Du sie brauchst. Bei Fragen kannst Du jederzeit die Krankenschwester oder Deinen Stationsarzt fragen.

Wir sind heute von Dr. _____ ausführlich über die geplante Studie aufgeklärt worden und sind mit der Teilnahme einverstanden.

München, den05

Unterschrift Kind

Unterschrift Ärztin/Arzt

Unterschrift beider Eltern

Anschrift: D-81377 München • Marchioninistraße 15 • Telefon (0 89) 70 95-0 (Vermittlung)
Verkehrsverbindung: U6, 34, 67, 266, 268 oder 269 bis Haltestelle Klinikum Großhadern



Klinikum der Universität München

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-
Heilkunde – Großhadern

Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Berghaus

Prüfarzt: Dr. med. Klaus Stelter Tel: 089 7095 0 Funk 123 1441
Oberarzt Innenstadt PD Dr. H. Hagedorn Tel: 089 2160 0

_____ **LMU**
Ludwig _____
Maximilians –
Universität _____
München _____

Patienteninformation und Einverständniserklärung

Klinische Studie: Wirksamkeit intraoperativ applizierter, lokaler Analgetika bei Tonsillektomie

Sehr geehrte/r Patient/in, verehrte Eltern,

Sie, bzw. Ihr Kind, werden an den Mandeln operiert. Gegen die anschließenden Schmerzen wird in unserem Klinikum schon seit Jahren das lokale Schmerzmittel *Bupivacain* während der Operation eingebracht. *Bupivacain* wirkt indem es die Übertragung des Wundschmerzes durch die Nerven blockiert. Normalerweise wirkt diese Medikament nur an dem Ort, wo es in den Körper eingebracht wird, also lokal. Sollte es versehentlich in den Blutkreislauf eindringen, wäre mit einem Kreislaufkollaps, Kopfschmerzen und Übelkeit zu rechnen. In Ihrem Fall spritzen wir das Medikament während Sie schlafen und unter sorgfältigster Kreislaufkontrolle (Atmung, Blutdruck und Herzschlag). Es ist möglich, dieses Schmerzmittel nun vor der Mandelentfernung einzuspritzen oder nach der Mandelentfernung, oder es genügt auch einen mit *Bupivacain* getränkten Tupfer in die Wunde einzulegen. Bisher ist es aber unklar, wann dieses Schmerzmittel am besten wirkt. Wir führen eine kontrollierte, klinische Studie zu diesem Thema durch, um in Zukunft die Zeit nach der Operation für unsere Patienten so angenehm wie möglich zu gestalten. Um unbeeinflusste Aussagen zu bekommen, ist diese Studie verblindet und randomisiert. D.h. Sie wissen nicht, auf welcher Halsseite welches Schmerzmittel wann verabreicht wurde. Wir werden während der Operation nämlich rechts und links unterschiedlich vorgehen. So könnte Ihre rechte Mandel vor der Operation das Medikament erhalten und Ihre linke Seite erst nach der Operation. Dies wird vor der Operation durch einen Zufallsgenerator entschieden. Sie sollten dann anhand Ihres Schmerztagebuches feststellen, welche Seite Ihnen mehr schmerzt. Nur der Prüfarzt weiß, auf welcher Seite welche Methode gewählt wurde und kann im Notfall sagen, welches Verfahren wo angewendet wurde. Alle Studienteilnehmer werden durch eine entsprechende Überwachung gesichert. Bei nachgewiesenem Vor- oder Nachteil einer Prüfmaßnahme wird die Studie abgebrochen.

Nur der Prüfer und autorisierte Personen haben im Rahmen der gesetzlichen Vorschriften Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken. Wir werden die Gesamtstudie nach Abschluss in einem medizinischen Fachjournal veröffentlichen, damit auch



andere Kliniken davon profitieren. Sie werden selbstverständlich ausnahmslos darin nicht namentlich genannt und es werden keine Einzelfälle veröffentlicht.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und Sie können Ihre Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere Behandlung zurückziehen. Sollten Sie mit der Teilnahme an unserer Studie einverstanden sein, bitten wir Sie, das Schmerztagebuch jeden Tag abends und morgens für jede Seite einzeln zu führen und am Ende des stationären Aufenthaltes der Stationsschwester abzugeben. Bei Fragen zu dieser Studie können Sie sich jederzeit an Ihren behandelnden Arzt oder die Prüfarzte Dr. Stelter (Funk 1441) und Oberarzt PD Dr. Hagedorn (Tel.: 089 2160 0) wenden.

Wir bedanken uns sehr für Ihre Mithilfe.

Ich bin heute von Dr. _____ ausführlich über die geplante Studie aufgeklärt worden und bin mit der Teilnahme einverstanden.

München, den . . .05

Unterschrift Patient/in

Unterschrift Ärztin/Arzt

Unterschrift beider Eltern

Anamnese vor geplanter Adenotomie oder Tonsillektomie bei Kindern

NAME
ETIKETT

Eigenanamnese des Kindes	ja	nein
1. Hat Ihr Kind vermehrt Nasenbluten ohne erkennbaren Grund?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Treten bei Ihrem Kind vermehrt „blaue Flecke“ auf, auch am Körperstamm oder ungewöhnlichen Stellen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Haben Sie Zahnfleischbluten ohne erkennbare Ursache festgestellt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Wurde Ihr Kind schon einmal operiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Kam es während oder nach einer Operation zu längerem und verstärktem Nachbluten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Kam es im Zahnwechsel oder nach dem Ziehen von Zähnen zu längerem oder verstärktem Nachbluten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Hat Ihr Kind schon einmal Blutkonserven oder Blutprodukte übertragen bekommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Hat Ihr Kind in den letzten Tagen Schmerzmittel, z. B. Aspirin, ASS oder ähnliches genommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Familienanamnese, getrennt für Vater und Mutter	ja	nein
1. Haben Sie vermehrt Nasenbluten, auch ohne erkennbaren Grund?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Haben Sie bei sich Zahnfleischbluten ohne ersichtlichen Grund festgestellt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Haben Sie den Eindruck, dass es bei Schmittwunden (Rasieren) nachblutet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Gab es in der Vorgeschichte längere oder verstärkte Nachblutungen nach Operationen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Gab es längere oder verstärkte Nachblutungen nach oder während dem Ziehen von Zähnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Gab es in der Vorgeschichte Operationen, bei denen Sie Blutkonserven oder Blutprodukte erhalten haben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Gibt es oder gab es in Ihrer Familie Fälle von vermehrter Blutungsneigung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zusatzfragen an die Mutter	ja	nein
8. Haben Sie den Eindruck, dass Ihre Regelblutung verlängert oder verstärkt ist?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Kam es bei oder nach Geburt eines Kindes bei Ihnen zu verstärkten Blutungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Quelle: Eberl W et al. (2005) Präoperatives Screening auf Gerinnungsstörungen vor Adenotomie und Tonsillektomie. Klin Pädiatr; 217: 20 - 24