

Aus der Klinik für Anaesthesiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Bernhard Zwißler

**Die Qualität der perioperativen Schmerztherapie  
im Rahmen eines anaesthesiologischen Akutschmerzdienstes**  
- eine Evaluation von 1000 Patienten  
**am Klinikum Großhadern der LMU München**

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

vorgelegt von  
Dr. med. univ. Verena Kainzwaldner  
aus Bozen  
2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Shahnaz Christina Azad

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Tom-Philipp Zucker

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen  
Prüfung: 05.07.2012

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>5</b>
1.1. Geschichte und Verständnis von Schmerz .....	5
1.2. Die Schmerzbahn .....	6
1.3. Periphere und zentrale Sensitivierung, neuronale Plastizität .....	7
1.4. Nozizeptiver und neuropathischer, akuter und chronischer Schmerz .....	9
1.5. Chronischer postoperativer Schmerz .....	9
1.6. Chirurgische Stressantwort und ‚Fast track‘ Chirurgie.....	11
1.7. Moderne Konzepte der Akutschmerztherapie .....	12
1.8. Akutschmerzdienst .....	13
1.9. Schmerzmessung .....	14
1.10. Präoperative Aufklärung .....	15
1.11. Periduralanästhesie (PDA) .....	16
1.11.1. Anästhesie- und postoperatives Analgesieverfahren.....	16
1.11.2. Peridurale Medikamentenkombinationen und Nebenwirkungen .....	16
1.11.3. Komplikationen und Kontraindikationen der PDA.....	17
1.12. Periphere Regionalanästhesie.....	18
1.12.1. Blockadeorte und -techniken.....	18
1.12.4. Lokalanästhetika, Toxizität und therapeutische Breite .....	19
1.12.3. Komplikationen und Kontraindikationen von peripheren Regionalverfahren .....	19
1.13. Intravenöse patientenkontrollierte Analgesie (PCA) .....	20
1.13.1. Indikationen, Wirkprinzip und Programmierung einer intravenösen PCA .....	20
1.13.2. Der Begriff ‚PCA‘ .....	21
1.13.3. Opioide .....	21
1.13.4. Kontraindikationen einer intravenösen PCA.....	22
1.14. WHO-Stufenschema.....	23
1.15. Nichtopiodanalgetika .....	24
1.15.1. Pharmakologie und Wirkmechanismus von Nichtopiodanalgetika .....	24
1.15.3. Nebenwirkungen und Komplikationen von Nichtopiodanalgetika.....	25
1.16. Qualität der Schmerztherapie in deutschen Krankenhäusern und Ziel der vorliegenden Arbeit.....	26

<b>2. Methodik .....</b>	27
2.1. Patientenkollektiv und Patientenrekrutierung .....	27
2.2. Standardkonzentrationen und Standardeinstellungen .....	27
2.3. Studienablauf und Datenerhebung .....	28
2.4. Datenanalyse .....	29
<b>3. Ergebnisse .....</b>	30
3.1. Patientenkollektiv und Analgesieverfahren .....	30
3.2. Operative Eingriffe.....	31
3.3. Schmerzintensität und Schmerzakzeptanz .....	32
3.5. Optimierungsbedarf der Verfahren .....	39
3.5. Verabreichung von Nichtopiodanalgetika.....	40
3.6. Patientenzufriedenheit und Notwendigkeit eines Verfahrenswechsels.....	40
3.7. Dauer der Verfahren.....	41
3.7. Rötung und Druckdolenz der Einstichstelle bei Regionalverfahren .....	43
3.8. Nebenwirkungen .....	44
3.8.1. Sedierung.....	44
3.8.2. Übelkeit und Erbrechen.....	45
3.8.3. Juckreiz.....	45
3.8.4. Obstipation .....	46
3.9. Komplikationen und Nebenwirkungen mit Therapieabbruch als Folge .....	47
<b>4. Diskussion .....</b>	49
4.1. Analgesie .....	49
4.2. Nebenwirkungen .....	54
4.3. Komplikationen .....	56
4.4. Logistische Voraussetzungen .....	60
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	62
Literaturverzeichnis.....	65
Anhang .....	75
Danksagung.....	77

# **1. Einleitung**

## **1.1. Geschichte und Verständnis von Schmerz**

Ende des 19. Jahrhunderts führte die erste erfolgreiche Äthernarkose zu einem neuen Schmerzverständnis: Schmerz war nicht mehr in jedem Fall ein notwendiges Übel (1). 1946 publizierte Beecher im 2. Weltkrieg gewonnene Erfahrungen: der Schweregrad der Verletzung korrelierte nicht direkt mit der empfundenen Schmerzstärke und dem Morphinbedarf. Junge, stark verletzte Patienten unter dauerndem Granatenbeschuß benötigten tendentiell weniger Morphin als Zivilopfer in Boston mit ähnlichen Verletzungsmustern. Schmerz war demnach eine subjektive Erfahrung des Einzelnen (1). 1947 begründet Bonica am Tacoma General Hospital im Staat Washington, USA, eine Schmerzklinik mit erstmals multidisziplinärem Ansatz. Auf seine Initiative hin wurde 1973 die ‚International Association for the Study of Pain‘ (IASP) gegründet (1). 1979 hat die IASP die heute noch gültige Definition von Schmerz formuliert: „*Schmerz ist eine unangenehme, sensorische und emotionale Erfahrung, die mit einer tatsächlichen oder potentiellen Schädigung von Gewebe verbunden ist oder als solche beschrieben wird*“ (2). Demnach muß nicht zwangsläufig eine Gewebsverletzung vorliegen, wenn ein Patient an chronischen Schmerzen leidet. Bereits 1965 zeigten Melzack und Wall in ihrer Gate-Control-Theorie, dass auf Rückenmarkebene die Übertragung der Schmerzempfindung zwischen Gehirn und Peripherie reguliert wird. Laut dieser Theorie kommt es durch die Erregung von schnell leitenden, afferenten Nervenfasern zur ‚Schließung des Tores‘, durch dünne marklose Afferenzen zur ‚Öffnung des Tores‘. Das ‚Tor‘ wird zudem von absteigenden Bahnen aus dem Gehirn gesteuert. Während die ursprüngliche neurophysiologische Hypothese nicht verifiziert werden konnte, lebte die Idee des ‚Tores‘ auf Rückenmarkebene und des Einflusses des Gehirns auf die periphere Schmerzwahrnehmung weiter. Damit war auch die strenge Trennung von Schmerzen körperlichen und seelischen Ursprungs hinfällig (1, 3, 4). Grundlage moderner Schmerztherapie sind Konzepte, die von einem biopsychosozialen Modell ausgehen. 1986 beschreibt Birbaumer Schmerz als ein psychophysisches Gesamtereignis, an dessen Entstehen und Aufrechterhalten neben körperlichen auch verhaltensmäßige, kognitive und affektive Komponenten beteiligt sind (5). Vor mittlerweile 30 Jahren hat Ulrich den Einfluß von Patientenzimmern mit Blick auf Bäume versus solchen mit Blick auf eine Wand verglichen.

Patienten, die in eine natürliche Umgebung blicken konnten, benötigten weniger starke Analgetika und hatten eine kürzere Krankenhausverweildauer (6).

In den letzten 3 Jahrzehnten konnten zahlreiche Mechanismen der Schmerzentstehung und Schmerzmodulation aufgeklärt werden (7).

## 1.2. Die Schmerzbahn

Wie in Abbildung 1 veranschaulicht, besteht das nozizeptive System aus Nervenzellen des peripheren und zentralen Nervensystems, welche ausschließlich oder vorwiegend auf noxische Reize antworten (8).

Das erste Neuron der afferenten Bahn ist ein sog. Nozizeptor (lat. nocere = schaden; capere = nehmen, greifen). Nozizeptoren sind Nervenzellen mit freien Nervenendigungen und Axonen langsamer Leitungsgeschwindigkeiten (dünn myelinisierte A $\delta$ - und unmyelinisierte C-Fasern), die durch schmerzhafte Reize aktiviert werden. Sie reagieren typischerweise auf mechanische, thermische und chemische Reize, sind also ‚multimodal‘. Daneben gibt es auch sog. initial mechanoinsensitive, schlafende Nozizeptoren, welche erst bei Gewebeschädigung und Entzündung sensibilisiert werden (8).

Das erste Neuron leitet Aktionspotentiale von der Peripherie zum Rückenmark, wo es im Hinterhorn synaptisch auf das zweite Neuron trifft. Als erregende Überträgerstoffe werden L-Glutamat und Substanz P ausgeschüttet. Viele Hinterhornneurone werden nicht spezifisch von einem Reizort der Peripherie erregt, sondern besitzen vielmehr einen konvergenten Eingang von Haut und Tiefengewebe. Dies führt unter Umständen zu einer schlechten Lokalisierbarkeit des Schmerzes und zu ‚übertragenen Schmerzen‘ auf sog. Head Zonen (8). Wenige Hinterhornzellen sind ausschließlich nozizeptiv. Die meisten sind sog. ‚Wide-dynamic-range‘ - Neurone und kodieren über ihre Entladungsfrequenz die Intensität des Reizes (8).

Die Neurone im Hinterhorn erhalten neben afferenten nozizeptiven Signalen zudem Informationen aus segmentalen und deszendierenden neuronalen Systemen. Exzitatorische Transmitter wie Glutamat, Substanz P und Calcitonin gene-related peptide (CGRP) konkurrieren mit inhibitorischen Transmittern wie  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), Glycin, Serotonin, Noradrenalin und Endorphinen (9). Die dezendierenden Bahnen nehmen ihren Ausgang im periaquäduktalen Grau (opioiderg), im Nucleus raphe magnus (serotonerg) und Locus coeruleus (noradrenerg) des Hirnstammes. Von dort absteigende Axone modulieren auf Rückenmarksebene die Signalverarbeitung, meist im Sinne einer Hemmung, selten auch über

eine Bahnung. Das dezendierende Kontrollsysten wird seinerseits von übergeordneten Arealen des Kortex beeinflusst (8).

Aszendierende Axone der Hinterhornneurone aktivieren das thalamokortikale System. Der Thalamus ist hierbei eine Art Relaisstation, von wo aus es zu Projektionen in unterschiedliche Hirnregionen kommt. Man unterscheidet das sog. laterale und mediale thalamokortikale System. Neben den kortikalen Arealen S1 und S2 sowie der somatosensorischen Hirnrinde (laterales System) werden v.a. Areale aktiviert, welche in Beziehung zum limbischen System stehen (mediales System). Letztere sind u.a. die Amygdala, der anteriore cinguläre Cortex und der frontale Cortex. Diese Bereiche sind für die affektiv emotionale Komponente des Schmerzes verantwortlich (8).

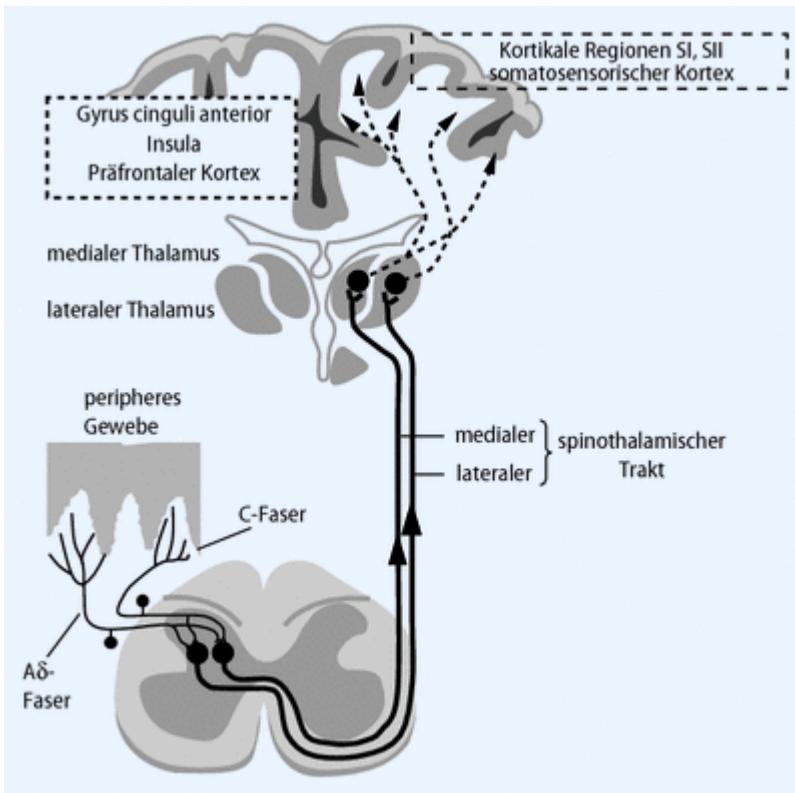


Abbildung 1: Nozizeptives System (8)

### 1.3. Periphere und zentrale Sensitivierung, neuronale Plastizität

Im verletzten und entzündeten Gewebe nimmt die Erregungsschwelle der Nozizeptoren ab, die Ionenkanäle öffnen bereits bei niedrigerer Reizintensität. An dieser Veränderung sind Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine, Bradykinin, Serotonin, Histamin, ATP und Acetylcholin wesentlich beteiligt. Sie binden an metabotrope Rezeptoren der Nervenzellen

und wirken über Aktivierung von Second-messenger-Systemen auf die Ionenkanäle ein (8). Zusätzlich kommt es im Rahmen von Entzündung und Gewebeschädigung zu einer Rekrutierung der initial mechanoinsensitiven, schlafenden Nozizeptoren. Dies führt zu einer erheblichen Verstärkung der Erregbarkeit der nozizeptiven Afferenz (8). Man spricht von primärer Hyperalgesie und nennt den Vorgang auch periphere Sensitivierung (7). Im Rahmen eines länger andauernden Schmerzreizes können Nozizeptoren in der Peripherie Botenstoffe wie Substanz P und Calcitonin gene-related peptide (CGRP) freisetzen und dadurch zu einer sog. neurogenen Entzündung im Gewebe führen. Diese pronozeptive Botenstoffe wirken über Rezeptoren wiederum auf die Nervenfasern zurück (8).

Auch die Erregbarkeit von Rückenmarksneuronen wird durch einen lang anhaltenden Einstrom von Reizsignalen aus der Peripherie erhöht. Es kommt zu einer Verschiebung des Membranpotentials in Richtung Depolarisation und zu einer Beeinflussung des Genexpressionsmusters von Rezeptoren und Ionenkanälen. Man bezeichnet diesen Vorgang als zentrale Sensitivierung (10). Im Rahmen dieser sekundären Hyperalgesie reagieren die Hinterhornneurone nicht nur empfindlicher auf Reize aus dem geschädigten Gebiet, sondern sind auch für Reize aus der Umgebung verstärkt erregbar. Primärafferenzen, die zuvor nur unterschwellige synaptische Erregung erzielten, erreichen nun auch die Schwelle für die Auslösung von Aktionspotentialen. Dies führt zu einer Ausdehnung des peripheren rezeptiven Feldes und ist ein wichtiger Aspekt der zentralen Sensitivierung (11). So kommt es beispielsweise durch die Aktivierung von A $\beta$ -Fasern, welche unter physiologischen Bedingungen Berührung und Druck leiten, zu einer schmerzhaften Empfindung wie der Allodynie (Definition: An sich nicht schmerzhafte Reize werden als schmerhaft empfunden.).

Die beschriebenen Veränderungen bestehen häufig auch nach Erholung der peripheren Schädigung und der Afferenzen aus der Peripherie weiter. Die zentrale Sensitivierung führt in der Regel zu einer dauerhaft verstärkten synaptischen Übertragung, die als Langzeitpotenzierung bezeichnet wird (8, 12). Das Phänomen dieser aktivitätsabhängigen, funktionellen und strukturellen Veränderungen bezeichnen wir als neuronale Plastizität oder Schmerzgedächtnis. Das gesamte nozizeptive System vom Nozizeptor über die Rückenmarksneurone bis hin zum Gehirn kann betroffen sein (12). Eine frühzeitige adäquate Schmerztherapie verstehen wir heute als wichtigste Maßnahme, um das Anstoßen von solchen Signalkaskaden und Modulationen zu vermeiden und einer Chronifizierung von Schmerzen vorzubeugen (11).

## **1.4. Nozizeptiver und neuropathischer, akuter und chronischer Schmerz**

Nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten unterscheidet man zwischen nozizeptivem und neuropathischem Schmerz. Nozizeptiver Schmerz entsteht durch noxische Reizung der freien Nervenendigungen der Nozizeptoren, wenn ein gewebeschädigender Reiz auf gesundes Gewebe einwirkt. Im Unterschied dazu wird neuropathischer Schmerz nicht primär durch eine Erregung von Nozizeptoren ausgelöst, sondern durch eine Erregung bzw. Erkrankung des Nervensystems selbst. Die Ursachen für neuropathische Schmerzen sind vielfältig, beispielsweise eine Nervenverletzung durch ein Trauma, eine Polyneuropathie bei Diabetes mellitus oder eine Infektion wie Herpes zoster (8).

Die Klassifikation in akuten und chronischen Schmerz basiert heute nicht mehr nur auf der Zeitdauer, seit der der Schmerz besteht. Als akuten Schmerz verstehen wir einen Schmerz infolge eines noxischen oder neuropathischen Reizes, wobei der Schmerz die Merkmale des Reizes widerspiegelt. Bei chronischem Schmerz ist häufig keine kausale Beziehung mehr zwischen einer Gewebeschädigung und dem Schmerz gegeben. Der Schmerz tritt unter Umständen ohne spezifischen noxischen oder neuropathischen Reiz auf oder fällt, bezogen auf den Reiz, unverhältnismäßig stark aus. Neben Langzeitpotenzierung auf neuronaler Ebene spielen oft psychologische und soziale Faktoren eine wesentliche Rolle. Unter diesen Gesichtspunkten kann chronischer Schmerz als eigenständige Krankheit verstanden werden, welche unabhängig von der auslösenden Ursache weiterbesteht (9). Etwas anders ist es mit dem chronischen Schmerz in Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen, beispielsweise einer Arthrose oder einer Tumorerkrankung: hierbei wird das nozizeptive System über lange Zeit aktiviert (8).

## **1.5. Chronischer postoperativer Schmerz**

Eine Umfrage in Schmerzkliniken in Schottland und Nordengland zeigte schon 1992, dass etwa 20% der Patienten die Ursache ihrer chronischen Schmerzen auf eine Operation zurückführten (13). Erst in den letzten Jahren wurden chronische postoperative Schmerzen als ein wichtiger Risikofaktor nach Operationen akzeptiert (14). Die Angaben zur Inzidenz sind sehr schwankend, da Studien hierzu schwierig und vielfach mit Mängeln behaftet sind. Einer der Gründe hierfür ist die uneinheitliche Definition chronischer postoperativer Schmerzen. Macrae und Davies haben 4 Definitionskriterien vorgeschlagen: der Schmerz sollte sich nach

einem chirurgischen Eingriff entwickelt haben, die Schmerzdauer sollte mindestens zwei Monate betragen, andere Ursachen wie beispielsweise fortbestehender Tumorbefall sollten ebenso ausgeschlossen sein wie Schmerz als Fortsetzung einer bereits präoperativ bestehenden Symptomatik (14).

Man geht davon aus, dass chronischer postoperativer Schmerz häufig neuropathischer Natur ist, der eine chirurgische Läsion nervaler Strukturen zugrunde liegt (15). Nach Thorakotomien stellt der Postthorakotomieschmerz in 25-60% der Patienten ein relevantes Problem dar. Als Hauptpathogenesefaktor gilt die intraoperative Verletzung von Interkostalnerven (16). Dass die Art des operativen Eingriffes Einfluss auf die Inzidenz chronischer Schmerzen hat, haben schon Wallace und Kollegen 1996 untersucht. Während ein Jahr postoperativ oder später 53% der Patienten nach Mastektomie und Rekonstruktion mit einem Implantat Schmerzen angaben, waren es bei alleiniger Mastektomie nur 31% und bei Brustreduktion 22% (17). Ein Vergleich zwischen laparoskopisch und offen durchgeföhrten Leistenhernienoperationen ergab nach einem Jahr eine Inzidenz von chronischen Schmerzen in 11% versus 21,7% der Fälle (15). Sowohl in der Brust-, als auch in der Hernienchirurgie scheint mit höherem Alter das Risiko chronischer postoperativer Schmerzen zu sinken (14). Patienten, welche präoperativ an Rückenschmerzen, Kopfschmerzen oder Reizdarmsyndrom litten, gaben nach einer Hernienoperation stärkere chronische Schmerzen an (18), weshalb man gewisse genetische Faktoren vermuten könnte (14). Während psychologische Faktoren wie Angst und negative Erwartungshaltung vor einer Operation in diversen Studien mit stärkeren postoperativen Akutschmerzen korrelierten, sind Studienergebnisse hinsichtlich eines ähnlichen Einflusses auf spätere chronische Schmerzen widersprüchlich (14). Interessant und bedeutsam ist, dass starke postoperative Akutschmerzen vielfach ein Risikofaktor für spätere chronische Schmerzen waren (14). Ein solcher Zusammenhang lässt mutmaßen, dass eine perioperative Unterbindung der nozizeptiven Afferenz durch ein anaesthesiologisches Regionalverfahren eine Reduktion chronischer postoperativer Schmerzen zur Folge haben müsste. Es gibt hierzu eine Reihe von Studien, die einen deutlichen Vorteil von perioperativer Regionalanästhesie nachweisen konnten. Es gibt aber auch Arbeiten, die diesen Vorteil nicht wiedergeben (14). Trotz der nach wie vor umstrittenen Evidenz, was die Prävention chronischer postoperativer Schmerzen betrifft, erscheint eine effektive perioperative Akutschmerztherapie in jedem Fall unerlässlich, und zwar nicht nur aus ethischen und humanitären, sondern auch aus medizinischen Gründen (14).

## 1.6. Chirurgische Stressantwort und ‚Fast track‘ Chirurgie

Chirurgische Traumata induzieren komplexe neurohumorale, endokrine, metabolische und immunologische Veränderungen. Nozizeptive Afferenzen und inflammatorische Mediatoren aus dem Operationsgebiet führen auf neuronalem und systemischem Weg zu erhöhtem Energieverbrauch mit Katabolismus bis hin zu Organdysfunktionen (19). Diese Aktivierung biologischer Kaskadensysteme ist für die postoperative Morbidität von zentraler Bedeutung (20).

Ein wesentlicher Stressfaktor ist postoperativer Schmerz. Wie in Abbildung 2 dargestellt, kommt es u.a. durch sympathoadrenerge Aktivierung und gesteigerte Kortisolausschüttung zu ungünstigen Auswirkungen auf den Organismus. Eine hohe sympathische Aktivität führt über Tachykardie und Hypertonus zu erhöhtem Sauerstoffverbrauch. Insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung steigen dadurch die Herzbelastung und das Myokardinfarktrisiko. Die periphere Vasokonstriktion kann u.a. eine verzögerte Wundheilung sowie die Hypoxie minderperfunderter Organe zur Folge haben. Zudem reduziert der hohe Sympathikotonus die Darmmotilität. Ungünstige Folgen sind Ileus, Übelkeit und Erbrechen. Schmerzbedingte Immobilisation erhöht das Risiko für thromboembolische Komplikationen. Durch eine schmerzbedingte Schonatmung und mangelndes Abhusten wird pulmonalen Komplikationen wie Atelektase und Pneumonie der Weg gebahnt. Ein hoher Kortisolspiegel gilt als potenter Inhibitor des Immunsystems. Und nicht zuletzt sind Angst, Schlafstörungen und das Gefühl von Hilflosigkeit aufgrund von fortbestehenden Schmerzen dem Heilungsprozess hinderlich (7).

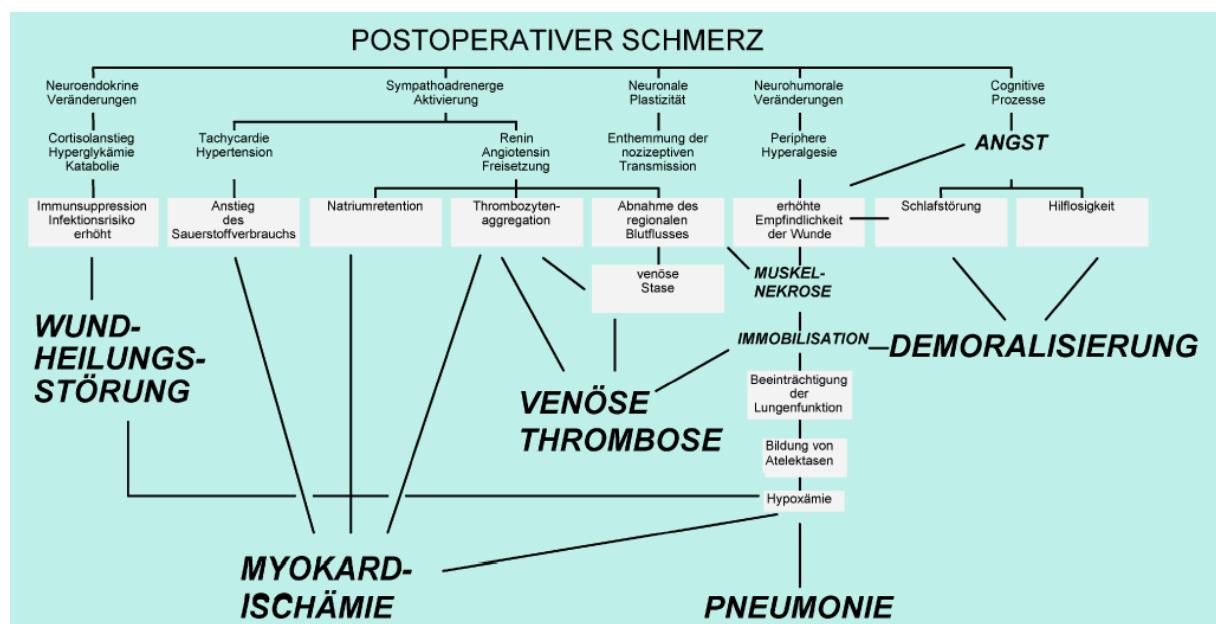


Abbildung 2: Postoperativer Schmerz und chirurgische Stressantwort nach Angster 2005 (7)

Eine effektive postoperative Schmerztherapie ist Teil des 1997 von Kehlet vorgestellten sog. „multimodalen Konzeptes zur Kontrolle der postoperativen Pathophysiologie und Rehabilitation“ (21). Dieses, auch als ‚Fast track‘ (engl. = schnelle Schiene) bezeichnete Konzept, beruht auf einer Reihe von prä-, intra- und postoperativen Maßnahmen, wie beispielsweise früher Mobilisation und enteraler Ernährung, welche eine verkürzte Krankenhausverweildauer durch schnellere Rekonvaleszenz zum Ziel haben (22). In diesem Zusammenhang dient eine effektive postoperative Schmerzkontrolle vor allem der Eindämmung der chirurgischen Stressantwort, der raschen Wiederherstellung beeinträchtigter kardialer, pulmonaler und gastrointestinaler Organfunktionen, der Vermeidung postoperativer Komplikationen wie beispielsweise Infektionen und Thromboembolien und letztendlich der Verminderung von Morbidität und Letalität (7).

## **1.7. Moderne Konzepte der Akutschmerztherapie**

Postoperative Schmerztherapie sollte nicht ausschließlich auf Schmerzreduktion bedacht sein, sondern vielmehr in ein multimodales Behandlungskonzept mit forciertener Mobilisation und frühzeitiger enteraler Ernährung integriert werden (23).

Grundsätzlich unterscheiden wir zwischen allgemeiner balancierter Pharmakotherapie und spezifischen schmerztherapeutischen Verfahren, welche in der Regel in den Zuständigkeitsbereich der Anaesthesiologie fallen. Unter balancierter Pharmakotherapie verstehen wir ein mittlerweile altes, aber bewährtes Konzept: eine Kombination von Opioiden mit Nichtopiodanalgetika und ggf. Koanalgetika verbessert die analgetische Wirkung und vermindert zugleich Nebenwirkungen einzelner Substanzen oder Substanzgruppen durch Dosisreduktion (24). In der Regel können frisch operierte Patienten auf Normalstationen mit Hilfe eines schmerztherapeutischen Stufenkonzepts auf ärztliche Anordnung von den Pflegekräften selbstständig versorgt werden (23). Am Klinikum der LMU München wurde 2005 ein Standard zur postoperativen Schmerztherapie eingeführt, der es dem Pflegepersonal erlaubt, je nach Schmerzstärke selbstständig und schnell geeignete Schmerzmittel zu applizieren (siehe Anhang). Nach wie vor ist die ärztliche Anordnung der Therapie ‚nach Standard‘ nötig.

Die prozedurenspezifischen Analgesieverfahren werden im Rahmen des anaesthesiologischen Akutschmerzdienstes betreut. Dazu zählen die Periduralanästhesie, die peripheren Regionalverfahren sowie die Versorgung mittels intravenöser PCA-Pumpe (engl. PCA = patient-controlled analgesia).

Ein relativ neues Therapiekonzept ist eine sog. prozedurenspezifische Schmerztherapie, d.h. eine von der Art des operativen Eingriffs abhängige Therapie. Analgetika scheinen im Rahmen unterschiedlicher Operationen unterschiedlich stark zu wirken. So scheint Paracetamol im Rahmen von zahnärztlichen Eingriffen wirksamer zu sein als bei orthopädischen Operationen (25). Unterschiedliche chirurgische Eingriffe haben neben der ihnen jeweils eigenen postoperativen Schmerzcharakteristik auch spezielle klinische Konsequenzen, wie etwa eine länger dauernde Immobilisation, eine beeinträchtigte Lungenfunktion oder einen paralytischen Ileus (26). Eine internationale Arbeitsgruppe hat, basierend auf diesem Konzept einer ‚procedure specific postoperative pain therapy‘, auch bekannt unter dem Namen PROSPECT, Empfehlungen erarbeitet, welche unter [www.postoppain.org](http://www.postoppain.org) abrufbar sind (27). Die Empfehlungen basieren auf einer systematischen Literatursuche und Datenanalyse und beziehen zudem Erfahrungen der Expertengruppe mit ein. Bisher sind perioperative Therapiekonzepte für größere und häufig durchgeführte chirurgische Eingriffe verfasst worden, beispielsweise für Kolonchirurgie, Hysterektomie oder Thorakotomie (28).

## **1.8. Akutschmerzdienst**

Die Organisation eines zuverlässigen, 24 Stunden verfügbaren Akutschmerzdienstes ist ein wichtiger Bestandteil einer modernen postoperativen Schmerztherapie (23). Dieser wird üblicherweise anaesthesiologisch geführt. Am Klinikum Grosshadern gibt es einen solchen Akutschmerzdienst seit Mai 1995. Seither sind die Patientenzahlen stetig gestiegen und liegen derzeit bei jährlich über 3 500 Patienten und 10 000 Patientenkontakten.

In den Aufgabenbereich dieses Dienstes fallen alle Patienten, die mit einem Katheterverfahren oder einer intravenösen PCA-Pumpe versorgt sind. Diese Patienten werden an den Werktagen täglich von einem anaesthesiologischen Kollegen zusammen mit einer dafür ausgebildeten Pflegekraft visitiert. Bei Problemen sind zusätzliche Patientenbesuche erforderlich. An den Wochenenden und außerhalb der normalen Dienstzeiten übernimmt diese Tätigkeit ein Arzt der anaesthesiologischen Dienstmannschaft. Auf einem eigens für diese spezifischen Analgesieverfahren vorgesehenen Verlaufsbogen werden täglich die Infusionsrate der Medikamentenpumpen, die Anzahl der angeforderten und verabreichten Boli und die erhaltene Gesamtdosis dokumentiert. Zusätzlich werden jeden Tag folgende Parameter schriftlich festgehalten: Sedierungsgrad, Schmerzintensität in Ruhe und bei Bewegung auf der Numerischen Rating Skala (NRS), Schmerzakzeptanz, sensibles und motorisches Niveau bei

Katheterverfahren, Zustand der Einstichstelle (Rötung, Druckdolenz). Es erfolgt täglich ein Pflasterwechsel über der Einstichstelle (Cutioplast®) und nach dem 5. Tag immer ein Filterwechsel. Die Katheter werden in Abhängigkeit von Analgesiebedarf und Befund der Einstichstelle nach etwa 2 bis 6 Tagen gezogen, in Sonderfällen ist auch eine längere Liegedauer möglich (29). Bei Katheterentfernung werden aktuelle postoperative Gerinnungswerte (Quick, PTT, Thrombozytenzahl), ein verfahrensbezogener neurologischer Status und die Vollständigkeit des entfernten Schmerzkatheters dokumentiert. Auf demselben Verlaufsbogen werden auch Anordnungen für die Station, wie beispielsweise die zusätzliche Verabreichung eines Nichtopioïd-Analgetikums oder einer Medikation bei Nebenwirkungen wie Juckreiz oder Übelkeit, vermerkt.

Die Pflegekräfte und Ärzte der Station sind verantwortlich für die adäquate Überwachung dieser Patienten und verständigen den Akutschmerzdienst bei Problemen wie beispielsweise unzureichender Analgesie, Katheterdiskonnektion, Pumpenalarm oder Verdacht auf Überdosierung. Eine Änderung der Medikation oder Beendigung des Verfahrens sollte nur nach Rücksprache mit dem Akutschmerzdienst erfolgen.

Bei Patienten, die kein solches anaesthesiologisch betreutes Verfahren haben oder bei welchen ein solches Verfahren beendet wurde, ist der Stationsarzt für die analgetische Versorgung verantwortlich. Anaesthesiologen können im Einzelfall konsiliarisch hinzugezogen werden. Für eine gute postoperative Schmerztherapie sind in jedem Fall eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit genauer Regelung der Kompetenzen sowie eine ausreichende Fachkenntnis aller Beteiligten nötig. Regelmäßige Schulungen der Ärzte und Pflegekräfte sind hierfür unerlässlich (7).

## **1.9. Schmerzmessung**

Voraussetzung für das Erkennen eines Behandlungsbedarfs und einer adäquaten Schmerztherapie ist die Erfassung der Schmerzintensität. Sie dient zudem der Beurteilung der Effektivität der durchgeführten Maßnahmen. Zuverlässige Angaben zur Schmerzintensität kann nur der Patient selbst machen. Ärzte oder Pflegepersonal tendieren dazu, starke Schmerzen zu unter- und leichtere Schmerzen zu überschätzen (29). Physiologische Parameter wie arterielle Hypertonie, Tachykardie und Schweißausbruch spiegeln das subjektive Schmerzerleben nicht zuverlässig wider (7).

Die Schmerzintensität soll regelmäßig erfragt werden, und zwar sowohl in Ruhe als auch, für die multimodale postoperative Rehabilitation noch wichtiger, unter Belastung. Belastung kann

neben Aufstehen und Bewegung, tiefes Einatmen oder Husten bedeuten. Viele Studien zur postoperativen Schmerztherapie haben es bisher vernachlässigt, bewegungsabhängigen Schmerz zu messen (30). Es wird gefordert, für die jeweiligen chirurgischen Eingriffe geeignete, standardisierte Bewegungen festzulegen, um vergleichbare Schmerzintensitäten zu erfassen (30).

Im klinischen Alltag hat sich die Bestimmung der Schmerzintensität mit Hilfe eindimensionaler Skalen bewährt. Es spielt dabei keine wesentliche Rolle, ob die visuelle Analogskala (VAS), verbale Ratingskala (VRS) oder numerische Ratingskala (NRS) verwendet wird (7), da alle Skalen eng miteinander korrelieren. Bei der VAS markiert der Patient seine subjektive Schmerzempfindung auf einem horizontalen Balken, auf dessen Rückseite ein quantifizierender Wert, in der Regel von 0 bis 10, abgelesen werden kann. Bei der VRS soll der Patient zwischen leichten, mäßig starken, starken, sehr starken und stärksten vorstellbaren Schmerzen differenzieren. Die Ergebnisse mit der geringsten Fehlerquote liefert die NRS. Dafür wird der Patient gebeten, die aktuellen Schmerzen einer Zahl zuzuordnen, welche zwischen 0 (kein) und 10 (stärkster vorstellbarer Schmerz) liegt (29).

Eine NRS von mehr als 3 in Ruhe und mehr als 4 bei Bewegung gilt an unserer Klinik als interventionspflichtig. Diese Grenzen können sich in Abhängigkeit von der individuellen Schmerzakzeptanz sowohl nach oben als auch nach unten verschieben. In der internationalen Literatur sind Angaben zu den Interventionsgrenzen nicht einheitlich. Handlungsbedarf besteht in jedem Fall, wenn der Patient eine Verbesserung der Schmerztherapie wünscht (29).

## **1.10. Präoperative Aufklärung**

Im Rahmen der anaesthesiologischen Prämedikationsvisite werden geeignete prozedurenspezifische Analgesieverfahren und die Möglichkeiten einer balancierten Pharmakotherapie mit den jeweiligen Vor- und Nachteilen und Komplikationsmöglichkeiten besprochen. Eine gezielte präoperative Patientenaufklärung über den zu erwartenden postoperativen Schmerzverlauf und ein geeignetes Schmerzmanagement mit realistischen Zielen und Grenzen kann eine positivere Einstellung der Patienten zur Einnahme von Analgetika und somit eine erfolgreichere Schmerztherapie zur Folge haben (29). Der Patient soll prä- und postoperativ dazu aufgefordert werden, sich bei Zunahme der Schmerzen über ein zufriedenstellendes Maß hinaus zu melden (7).

## **1.11. Periduralanästhesie**

### 1.11.1. Anästhesie- und postoperatives Analgesieverfahren

Die Periduralanästhesie ist ein anaesthesiologisches, rückenmarksnahes Regionalverfahren, bei dem analgetisch wirksame Substanzen in den Periduralraum injiziert werden. Die Herausforderung des Anaesthesiologen besteht darin, mit der Periduralnadel den nur wenige Millimeter weiten Periduralraum zu identifizieren. In diesen ‚Raum‘ wird üblicherweise ein Katheter eingeführt, welcher eine intermittierende oder kontinuierliche Applikation von Medikamenten ermöglicht.

Die Periduralanästhesie bzw. Periduralanalgesie kommt meist als adjuvantes Anästhesie- und postoperatives Analgesieverfahren zum Einsatz. Eingriffe an der unteren Körperhälfte können unter bestimmten Voraussetzungen auch unter alleiniger Periduralanästhesie durchgeführt werden. Die Unterbindung afferenter Stimuli aus dem Operationsgebiet bewirkt nicht nur eine hervorragende segmentale Antinoizeption, sondern auch eine Dämpfung der chirurgischen Stressreaktion und deren ungünstige Auswirkungen auf den Gesamtorganismus (31).

Viele Vorteile im Sinne eines multimodalen Rehabilitationskonzeptes entfaltet die Periduralanästhesie erst bei Fortführung in die postoperative Phase (31). Peridurale Medikamentenkombinationen werden postoperativ entweder kontinuierlich über einen Perfusor oder mittels eines Systems für eine patientenkontrollierte peridurale Analgesie (PCEA, engl. = patient-controlled epidural analgesia) verabreicht. Bei letzterem kann sich der Patient zusätzlich zur vorgegebenen Infusionsrate bei Bedarf Boli verabreichen.

### 1.11.2. Peridurale Medikamentenkombinationen und Nebenwirkungen

Für eine suffiziente Analgesie wird der Periduralkatheter postoperativ in der Regel mit einer Kombination aus einem niedrig dosierten, langwirksamen Lokalanästhetikum und einem Opioid bestückt. Die Medikamentenkombination bezweckt eine synergistische Wirkung durch unterschiedliche Angriffspunkte innerhalb des nozizeptiven Systems und erlaubt zudem eine Dosisreduktion beider Anteile. Sie ist der Verwendung von Einzelsubstanzen überlegen (29). Lokalanästhetika entfalten ihre Hauptwirkung an den Spinalnerven, welche durch den Periduralraum ziehen, und bewirken so die vorwiegend segmentale Anästhesieausbreitung. Sie verhindern die Fortleitung von Aktionspotentialen durch Blockade spannungsabhängiger

Natriumkanäle (32). Eine niedrige Konzentration von geeigneten Lokalanästhetika ermöglicht die Differentialblockade. Dabei werden neben sympathischen B-Fasern überwiegend schmerzleitende A- $\delta$ - und C-Fasern blockiert, während motorische A- $\alpha$  und A- $\gamma$ -Fasern kaum beeinträchtigt werden (7). Ziel der Dosisreduktion der Lokalanästhetika ist auch, das Risiko einer orthostatischen Hypotension zu verringern, die als Folge einer starken Sympathikolyse in Verbindung mit Hypovolämie auftreten kann (7).

Opiode hemmen durch eine selektive Besetzung von  $\mu$ -Rezeptoren im Hinterhorn die Weiterleitung afferenter Impulse. Allerdings ist es wahrscheinlich, dass Anteile des Opioids auch in das Gefäßsystem aufgenommen werden, so dass systemische Effekte ebenso zur Analgesie beitragen (23). Damit peridural verabreichte Opiode an ihren Wirkungsort im Hinterhorn des Rückenmarks gelangen, müssen sie erst die Dura, den Liquor und die oberflächlichen Schichten des Rückenmarks passieren. Die Diffusionsrate vom Periduralraum in das Rückenmark und den Blutstrom hängt größtenteils von der Lipophilie des jeweiligen Opioids ab. Die lipophilen Opiode Fentanyl und Sufentanil reichern sich schnell im Rückenmark an (kurze Anschlagzeit) und diffundieren rasch in Blutgefäße (kurze Wirkdauer). Das hydrophile Morphin hingegen verweilt länger im Liquor bevor es ins Rückenmark diffundiert (lange Anschlagzeit, lange Wirkdauer) (33). Morphin kann im aufsteigenden Liquorfluss größere Distanzen im Subarachnoidalraum zurücklegen und in hohen Dosen das Atemzentrum erreichen. Dadurch steigt die Gefahr einer Atemdepression, insbesondere der späten Form, im Vergleich zu lipophilen Opioiden, welche in entsprechender Dosierung nur begrenzt nach rostral zirkulieren und zudem rascher eliminiert werden (7).

Neben einer bedrohlichen Atemdepression können auch alle anderen bekannten Nebenwirkungen von Opioiden bei rückenmarksnaher Applikation auftreten: Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Juckreiz, Blasenentleerungsstörung und Sedierung (7).

### 1.11.3. Komplikationen und Kontraindikationen der PDA

Ernste Komplikationen einer Periduralanästhesie sind rar, können aber katastrophale Folgen haben. Gefürchtet sind insbesondere ein periduraler Abszess und ein peridurales Hämatom mit konsekutiven neurologischen Schäden bis hin zur Querschnittslähmung.

Internationalen Erfahrungen zufolge treten peridurale Abszesse gehäuft bei Patienten mit Immunschwäche, diabetischer Stoffwechsellage, latenter Bakteriämie und langer Katheterliegedauer auf (7). Das Risiko einer Hämatomausbildung ist unter Wirkung

gerinnungshemmender Substanzen, bei Koagulopathien, Niereninsuffizienz und Mehrfachpunktionen erhöht (29).

Als absolute Kontraindikationen der Periduralanästhesie gelten neben einer Ablehnung des Verfahrens durch den Patienten, eine lokale Infektion im Bereich der Einstichstelle, eine unbehandelte Bakteriämie, eine manifeste Blutungsneigung und eine therapeutische Antikoagulation (34). Eine unbehandelte oder therapieresistente Hypotension ist eine weitere absolute Kontraindikation, da unter einer Periduralanästhesie mit einem weiteren Blutdruckabfall infolge Sympathikolyse zu rechnen ist. Bei erhöhtem intrakraniellen Druck ist eine Periduralanästhesie aufgrund der Gefahr einer medullären Herniation bei akzidenteller Duraperforation absolut kontraindiziert (34).

Weit weniger folgenschwer, aber sehr beeinträchtigend für den Patienten, ist ein sog. postpunktioneller Kopfschmerz nach versehentlicher Duraperforation im Rahmen der Katheteranlage. Dieser sistiert in vielen Fällen innerhalb von 7-10 Tagen, gelegentlich kann aber bei Persistieren der Symptomatik auch die Durchführung eines periduralen Blutpatches notwendig sein, bei dem unter sterilen Bedingungen körpereigenes venöses Blut peridural injiziert wird (35).

## **1.12. Periphere Regionalanästhesie**

### 1.12.1. Blockadeorte und -techniken

Periphere Nervenblockaden werden intraoperativ als alleinige Anästhesieverfahren oder in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie eingesetzt. Postoperativ können sie mittels kontinuierlicher oder intermittierender Infusion eines langwirksamen Lokalanästhetikums für die Schmerztherapie genutzt werden. Kontinuierliche Verfahren zeigten dabei eine höhere analgetische Effektivität als intermittierende Injektionen (29).

Zu den am Klinikum Grosshadern am häufigsten durchgeführten peripheren Nervenblockaden zählen die Blockaden des Plexus brachialis mit dem interskalären und axillären Zugang, die sog. „3in1-Blockade“ (N. femoralis, N. cutaneus femoris lateralis, N. obturatorius) und die verschiedenen Ischiadicusblockaden. Der vom jeweiligen Eingriff abhängige Punktionsort wird dabei entweder mittels Nervenstimulator oder mittlerweile routinemäßig mittels Ultraschall aufgesucht. Die ultraschallgesteuerte Punktionstechnik bietet theoretisch den Vorteil, durch gleichzeitige Sicht des Nervs, der Nadelspitze und des sich ausbreitenden

Lokalanästhetikums, den Nerv erfolgreich zu blockieren, ohne ihn mechanisch zu schädigen (36). Eine verminderte Inzidenz von Nervenschäden konnte bisher aber in keiner Studie nachgewiesen werden, weshalb in den aktuellen Empfehlungen der American Society of Regional Anesthesia (ASRA) die genannten Verfahren als gleichwertig eingestuft werden (37).

#### 1.12.4. Lokalanästhetika, Toxizität und therapeutische Breite

Für die postoperative periphere Katheteranalgesie sind langwirksame Lokalanästhetika, wie beispielsweise Bupivacain und Ropivacain geeignet (29). Diese unterscheiden sich hinsichtlich Anschlagszeit sowie Intensität und Dauer der sensorischen Blockade nicht relevant voneinander (29, 38), wohl aber hinsichtlich ihrer Toxizität und therapeutischen Breite. Intoxikationen durch Lokalanästhetika können aufgrund einer versehentlichen intravasalen Injektion (rasch einsetzende klinische Symptomatik) oder einer verstärkten Resorption durch Überdosierung (verzögerte Symptome) auftreten (37). Alle nervalen Strukturen im Körper können durch die Blockade der schnellen Natriumkanäle gehemmt werden, besonders gefährlich sind Intoxikationen von Herz und Gehirn. Zentralnervöse Symptome wie Sinnesphänomene (z.B. metallischer Geschmack, Pfeifen im Ohr), Erregung (Unruhe bis hin zu Krampfanfall) oder Bewusstseinstrübung sind in der Regel reversibel und treten meist vor den kardiotoxischen Komplikationen auf. Letztere sind häufig therapieresistent und mitunter tödlich. Je höher der Abstand zwischen der zerebralen und der kardialen toxischen Dosis eines Lokalanästhetikums ist („cc-index“), umso eher lassen sich durch entsprechendes Handeln lebensbedrohliche kardiale Komplikationen vermeiden (37). In jedem Fall ist die Lokalanästhetikainjektion sofort zu stoppen. Bupivacain hat im Vergleich zu Ropivacain einen niedrigeren „cc-index“, im Einzelfall kann die kardiale Intoxikation sogar vor der zerebralen auftreten (37). Die höhere Fettlöslichkeit von Bupivacain wird als mögliche Ursache dafür gesehen, dass Bupivacain den mitochondrialen Energiestoffwechsel von Herzzellen stärker beeinträchtigt als Ropivacain (39).

#### 1.12.3. Komplikationen und Kontraindikationen von peripheren Regionalverfahren

Nervenschäden und Infektionen sind seltene, aber ernst zunehmende Komplikationen nach peripherer Regionalanästhesie.

Als absolute Kontraindikationen peripherer Nervenblockaden gelten Infektionen im Bereich der Einstichstelle, manifeste Gerinnungsstörungen bei Blockaden im Kopf-, Hals- und Rumpfbereich, sowie Ablehnung durch den Patienten (37). Für die interskalenäre Blockade im Speziellen sind mögliche Mitblockaden des N. phrenicus und des N. recurrens mit Beeinträchtigung der Atemfunktion zu berücksichtigen, weshalb kontralaterale Zwerchfell- und Recurrensparesen Kontraindikationen für diese Blockadetechnik darstellen (37).

## **1.13. Intravenöse PCA**

### 1.13.1. Indikationen, Wirkprinzip und Programmierung einer intravenösen PCA

Ist ein rückenmarksnahe oder peripheres Regionalverfahren kontraindiziert (z.B. vorbestehende schwere Gerinnungsstörung, Ablehnung durch den Patienten), oder wird aus anderen Gründen (z.B. schwierige anatomische Verhältnisse) darauf verzichtet, so ist postoperativ meist die Gabe starker Opioide erforderlich.

Der postoperative Opioidbedarf unterliegt einer ausgeprägten interindividuellen Variabilität (40). Die Verabreichung mittels patientenkontrollierter Infusionspumpe gewährleistet dabei eine bessere Analgesie und größere Patientenzufriedenheit als die Verabreichung ‚on demand‘ (engl. = auf Abruf) durch Pflegepersonal und Ärzte (41). Der Patient kann sich über eine mikroprozessorgesteuerte Infusionspumpe auf Knopfdruck bei Bedarf in gewissen zeitlichen Abständen (z.B. maximal alle 15 Minuten) selbst eine vorprogrammierte Opioddosis applizieren. Idealerweise wird dabei ein Opioidplasmaspiegel aufrechterhalten, der im Bereich oder gering oberhalb der minimalen, analgetisch effektiven Plasmakonzentration liegt (40). Voraussetzung ist eine angemessene ‚loading‘ Dosis zu Beginn des patientenkontrollierten Verfahrens, welche mit einer ärztlichen Bolustitration erreicht werden kann (40). Kleine Boli, in kurzen Abständen durch den Patienten selbst verabreicht, sollen Unter- und Überdosierung verhindern. Die Bolusgröße soll dabei so gewählt sein, dass ein einzelner Bolus eine merkbare Schmerzlinderung nach sich zieht, jedoch möglichst keine Nebenwirkungen wie ein akutes Schwindelgefühl oder Müdigkeit verursacht (40) (siehe Abbildung 3).

Den unterschiedlichen Pumpenmodellen ist die Programmierbarkeit folgender Variablen gemeinsam: Konzentration des Pharmakons, initiale ‚loading‘ Dosis, Bolusgröße, Sperrzeit, Dosismaximum in 1 und 4 Stunden, kontinuierliche Infusionsrate. Die Sperrzeit und die

einstellbaren Dosismaxima in 1 und 4 Stunden sollen eine mögliche Überdosierung mit lebensbedrohlicher Atemdepression verhindern.

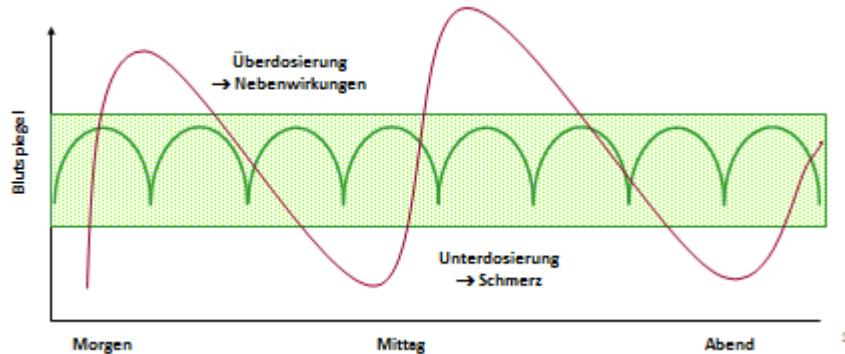


Abbildung 3: Opioidplasmaspiegel unter intravenöser PCA (grün) versus Bolusgabe auf Station (rot)

### 1.13.2. Der Begriff ‚PCA‘

Im klinischen Alltag steht der Begriff ‚PCA‘ häufig für die technisch aufwendige, intravenöse Spritzenpumpe. Dabei bezeichnet ‚PCA‘ (engl. patient-controlled analgesia = patientenkontrollierte Analgesie) im eigentlichen Sinn ein Konzept, bei welchem sich ein Patient ein Analgetikum egal welcher Darreichungsform (z.B. intravenös, peridural, transdermal) selbst verabreichen kann (40).

Innerhalb dieser Arbeit ist mit i.v.-PCA die intravenöse Opioidapplikation mittels patientengesteuerter Spritzenpumpe gemeint.

### 1.13.3. Opioide

Morphin wird im Rahmen einer i.v.-PCA international am häufigsten verwendet und wurde auch am häufigsten untersucht. Bei prädisponierten Patienten kann es eine histamininduzierte Bronchokonstriktion auslösen (7). Eine Besonderheit ist der aktive Metabolit Morphin-6-glukuronid, welcher renal ausgeschieden wird und bei Niereninsuffizienz kumulieren und zu Sedierung, Verwirrtheit und Atemdepression führen kann (40). Aufgrund seiner hydrophilen Eigenschaft und dem dadurch langsamen Transfer vom Blut ins Zentralnervensystem (ZNS) gilt es bei Morphin, die Möglichkeit einer verzögerten Atemdepression zu bedenken (7).

Am Klinikum Grosshadern werden die intravenösen PCA-Pumpen routinemäßig mit Piritramid bestückt. Piritramid wird fast vollständig über die Leber metabolisiert, die renale

Ausscheidung ist gering. Die analgetische Potenz beträgt etwa 0,75 bezogen auf Morphin, d.h. 15 mg Piritramid i.v. entsprechen etwa 10 mg Morphin i.v. (42). Piritramid hat eine längere Plasmahalbwertszeit von etwa 6 Stunden. Die kontextsensitive Halbwertszeit von Piritramid nimmt bei Dauerinfusion zu, weshalb eine kontinuierliche Infusion ungünstig ist (43).

Sowohl bei Morphin als auch Piritramid handelt es sich um reine  $\mu$ -Rezeptoragonisten. Als starke Opioide modulieren sie über Opioidrezeptoren auf peripheren und zentralen afferenten Neuronen der Schmerzbahn die Öffnung von Ionenkanälen (z.B. verminderter Calciumeinstrom, vermehrter Kaliumausstrom) und führen zu einer reduzierten Erregbarkeit im nozizeptiven System. Zudem aktivieren sie das endogene schmerzhemmende System (44). Im Unterschied zu schwachen Opoiden existiert bei starken Opoiden keine analgetisch limitierte Tagesdosis. Dosislimitierend sind im Therapieverlauf oft die Nebenwirkungen (43). Die unter i.v.-PCA auftretenden Nebenwirkungen sind dieselben wie unter jeder anderen Form der Opioidapplikation. Übelkeit und Erbrechen sowie Obstipation sind die häufigsten und unangenehmsten Beschwerden. Weitere typische Nebenwirkungen sind Sedierung, Juckreiz und Harnverhalt. Um diese Nebenwirkungen durch Dosiseinsparungen der Opioide zu reduzieren, wird eine Kombination von Opoiden mit Nichtopiodanalgetika empfohlen. Zudem steigt dadurch die analgetische Effektivität über synergistische Effekte (40).

Bei beeinträchtigenden Nebenwirkungen und unzureichender Schmerztherapie kann eine Opioidrotation sinnvoll sein, da einzelne Patienten auf verschiedene Opioide unterschiedlich ansprechen (40).

Bestehen im postoperativen Verlauf protrahiert starke Schmerzen, so ist bei Rückkehr der Magen-Darm-Funktion die Umstellung auf ein orales Retardopiod indiziert. Ist eine orale Aufnahme nicht möglich, so kann ein transdermales Matrixpflaster appliziert werden (43).

#### 1.13.4. Kontraindikationen einer intravenösen PCA

Für eine effiziente und sichere Analgesie durch intravenöse patientenkontrollierte Opioidapplikation muss der Patient eine ausreichende Vigilanz und Kreislaufstabilität aufweisen. Er muss das Prinzip der i.v.-PCA verstehen und bereit sein, selbst aktiv zu werden (7). Zudem muss die Überwachung durch geschultes Personal gegeben sein. Patienten mit schwerer Sucht in der Anamnese (Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit) sind für eine i.v.-PCA aufgrund des Suchtpotentials der selbstkontrollierten Bolusgabe nicht geeignet. Eine weitere relative Kontraindikation besteht für Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom, bei welchen schon eine leichte Sedierung zu Ateminsuffizienz führen kann.

## 1.14. WHO-Stufenschema

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelte 1986 ein Stufenschema für die Behandlung von Tumorschmerzen (siehe Abbildung 4), welches sich inzwischen auch zur Therapie chronischer Schmerzen etabliert hat (7). Beginnend mit dem Therapieschema der Stufe 1 kann bei unzureichender Wirksamkeit das Schema bis zur Stufe 3 gesteigert werden. Stufe 1 beinhaltet alle Nichtopioidanalgetika, Stufe 2 die Kombination von Nichtopioidanalgetika mit schwachen Opioiden (Tramadol, Tilidin, Dihydrocodein) und Stufe 3 die Kombination von Nichtopioidanalgetika mit starken Opioiden. Die Kombination von Opioiden mit Nichtopioidanalgetika in den Stufen 2 und 3 ist im Sinne einer balancierten Analgesie empfehlenswert. Alle 3 Stufen können zudem bei Bedarf durch Co-Analgetika (z.B. Antidepressiva, Antikonvulsiva) ergänzt werden.

In der Akutschmerztherapie wird dieses Stufenschema in der Regel in umgekehrter Reihenfolge angewendet, d.h. bei starken postoperativen Schmerzen wird zunächst mit starken Opioiden begonnen und die Schmerzmedikation im Verlauf der postoperativen Heilung auf eine niedrigere Stufe angepasst (7).

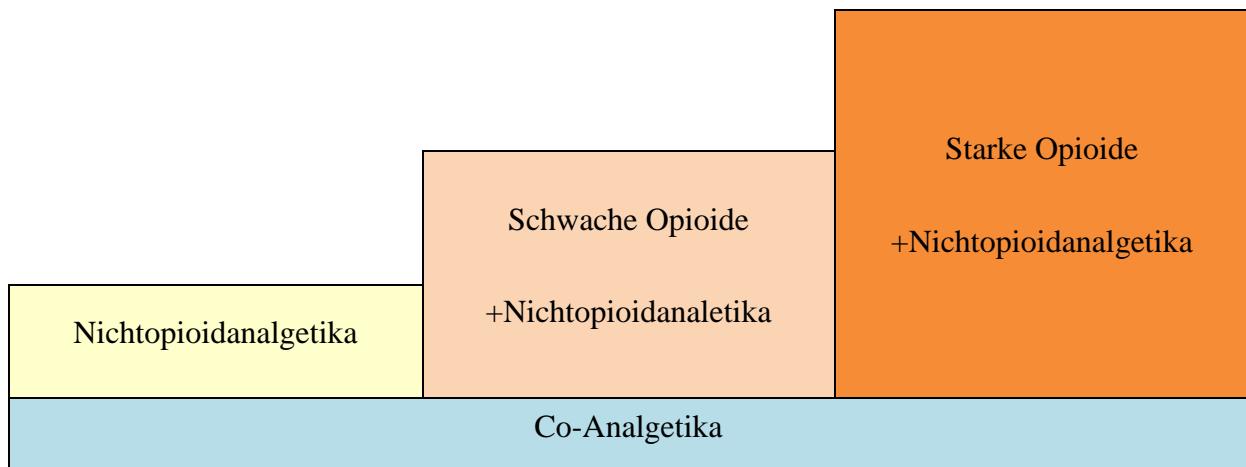


Abbildung 4: WHO-Stufenschema

## **1.15. Nichtopioidanalgetika**

### 1.15.1. Pharmakologie und Wirkmechanismus von Nichtopioidanalgetika

Nichtopioidanalgetika, auch ‚antipyretische‘ oder früher ‚periphere Analgetika‘ genannt, wirken nicht nur peripher, sondern auch spinal und supraspinal (7).

Sie werden in folgende Stoffklassen unterteilt:

1. Saure antiphlogistische antipyretische Analgetika (NSAR und ASS)
2. Nichtsaure antiphlogistische antipyretische Analgetika (selektive COX-2-Hemmer)
3. Nichtsaure antipyretische Analgetika ohne antiphlogistische Komponente
  - a) Pyrazolonderivate (Metamizol)
  - b) Anilinderivate (Paracetamol)

Saure antiphlogistische antipyretische Analgetika (NSAR und ASS) und nichtsaure antiphlogistische antipyretische Analgetika (selektive COX-2-Hemmer) wirken über eine Hemmung der Cyclooxygenase (45).

Bisher kennt man 2 Varianten der Cyclooxygenase (COX): die COX-1 wird im Magen und der Niere sowie in Thrombozyten konstitutiv exprimiert und dient dadurch dem Schutz der entsprechenden Organe und der Thrombozytenaggregation. Die COX-2 hat ebenso physiologische Funktionen im Bereich der Niere, des Zentralnervensystems, der Knochen, des Herzens, der Gefäße und des weiblichen Reproduktionssystems. Darüber hinaus ist sie auch maßgeblich an der Entstehung von Entzündung, Fieber und Schmerz beteiligt (45). Entsprechend haben nichtselektive und selektive COX-2 Hemmer antientzündliche Eigenschaften und eine besonders gute Wirkung bei Schmerzen im Bereich von Knochen und Bindegewebe sowie bei Schwellung und Entzündung.

Der genaue Wirkmechanismus von Metamizol ist nicht geklärt. Metamizol aktiviert das dezentrierende schmerzhemmende System und wirkt darüber hinaus als einziges Nichtopioidanalgetikum ausgeprägt spasmolytisch (7). Es ist besonders bei viszeralen, kolikartigen Schmerzen von Vorteil.

Paracetamol führt nach derzeitigem Kenntnisstand zu einer zentralen Hemmung der Cyclooxygenasereaktion. Es wirkt nicht antiphlogistisch und nicht spasmolytisch, jedoch sehr gut antipyretisch und mäßig analgetisch. Es ist eine gute Ausweichmedikation für alle Formen von Schmerz bei entsprechenden Kontraindikationen für die anderen Substanzen (7).

### 1.15.3. Nebenwirkungen und Komplikationen von Nichtopioidanalgetika

NSAR vermindern die gastrale Prostacyclin und Prostaglandin-E2-Produktion und damit die Schleimproduktion und Gefäßdilatation in der Magenmukosa. Dadurch steigt das Risiko für Ulzera im oberen Gastrointestinaltrakt, abhängig von der verwendeten Substanz, der Dauer der Einnahme und der Patientenprädisposition. Die meisten Studienergebnisse beruhen auf mehrmonatigen NSAR-Dauertherapien, während über die Ulkusinzidenzen im Rahmen einer kurzen postoperativen Schmerztherapie wenig bekannt ist (28). Unter selektiven COX-2-Hemmern treten gastrointestinale Nebenwirkungen seltener auf (46). Die renale Toxizität unterscheidet sich dagegen nicht. Schon nach kurzfristiger Einnahme können Risikopatienten ein akutes Nierenversagen entwickeln, welches nach Absetzen der Substanzen meist vollständig reversibel ist (47). Außerdem können sie bereits nach wenigen Tagen zur Destabilisierung des Blutdrucks im Sinne eines arteriellen Hypertonus führen (47). Sowohl NSAR als auch Coxibe sind bei langfristiger Einnahme mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert (48, 49).

Während über COX-1 in den Thrombozyten Thromboxan gebildet wird, welches vasokonstriktorisch wirkt und die Thrombozytenaggregation fördert, entsteht durch COX-2 in den Endothelzellen Prostazyklin. Dieses führt zu Vasodilatation und Hemmung der Thrombozytenaggregation (45). Inwiefern selektive COX-2-Hemmer das Risiko für thromboembolische Komplikationen erhöhen, wird kontrovers diskutiert (45, 50, 51, 52). Selektive COX-2-Hemmer, Paracetamol und Metamizol verursachen keine erhöhte Inzidenz postoperativer Blutungen, wogegen bei Operationen mit hohem Nachblutungsrisiko zu Vorsicht mit NSAR angeraten wird (43). So wurde bei Tonsillektomien eine erhöhte Rate an operationspflichtigen Nachblutungen nachgewiesen (53, 54). Insgesamt scheint das Nachblutungsrisiko unter NSAR jedoch sehr gering (43).

Etwa 10% der erwachsenen Astmatiker reagieren auf Gabe von ASS oder NSAR bronchospastisch, sehr viel seltener auf Metamizol und Paracetamol (45). Aufgrund der Cyclooxygenasehemmung steht Arachidonsäure vermehrt für die Umwandlung zu Leukotrienen zur Verfügung. Diese sind für das sog. Analgetika-Asthma-Syndrom verantwortlich (55).

Die unter Metamizol beschriebene Agranulozytose wird außerhalb von Schweden extrem selten beobachtet, die Ursache hierfür bleibt unklar (56). Klinisch relevant sind schwere Hypotensionen nach zu rascher intravenöser Verabreichung bei Patienten mit hochgradigem Volumenmangel sowie anaphylaktische Reaktionen (57).

Die schwerwiegenste Nebenwirkung von Paracetamol ist die toxische Leberschädigung, weshalb bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus, Mangelernährung und vorbestehendem Leberschaden darauf verzichtet werden sollte (58). Darüber hinaus sind unter regelmäßiger Einnahme von Paracetamol arterieller Hypertonus und kardiovaskuläre Komplikationen beschrieben (59, 60).

### **1.16. Qualität der Schmerztherapie in deutschen Krankenhäusern und Ziel der vorliegenden Arbeit**

Zwischen 2004 und 2006 wurden über 3000 Patienten an 25 deutschen Kliniken zur Intensität ihrer Schmerzen und Effektivität der Schmerztherapie befragt. Schmerzen wurden nach ihrer Intensität in leichte (NRS 1-3), moderate (NRS 3-6) und schwere Formen (NRS 7-10) unterteilt. Von den operativ versorgten Patienten gaben 29,5% moderate bis starke Schmerzen in Ruhe, über 50% gaben solche bei Belastung an. 55% der Patienten gaben der Schmerztherapie eine schlechte Benotung (61). Diese Erhebung und auch weitere aus dem In- und Ausland zeigen, dass immer noch viele Patienten postoperativ unzureichend analgetisch versorgt werden (62, 63). Es mangelt hierfür nicht an ausreichend sicheren Analgesieverfahren oder Techniken, vielmehr werden inadäquate Organisation und Ausbildungsdefizite dafür verantwortlich gemacht (64, 65).

Dies sahen wir als Anlass für eine kritische Bestandsaufnahme der postoperativen Schmerztherapie an einem Klinikum der Maximalversorgung. An insgesamt 1000 Patienten, eingebunden in die Versorgung des postoperativen anaesthesiologischen Akutschmerzdienstes, erfassten wir Daten zu Schmerzintensität in Ruhe und bei Bewegung, Schmerzakzeptanz, Patientenzufriedenheit, Optimierungsbedarf des jeweiligen Verfahrens, etwaige Zusatzmedikation durch Nichtopiodanalgetika, Nebenwirkungen und Komplikationen. Ziel war, neben einer allgemeinen Qualitätsbeurteilung, eine Gegenüberstellung der einzelnen untersuchten Analgesieverfahren.

## **2. Methodik**

### **2.1. Patientenkollektiv und Patientenrekrutierung**

Am Klinikum Grosshadern wurde im Rahmen des anaesthesiologischen Akutschmerzdienstes eine prospektive Erhebung an 1000 Patienten durchgeführt. Der Zeitraum betrug 4 Monate. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die in den Zuständigkeitsbereich des postoperativen anaesthesiologischen Akutschmerzdienstes fielen: Patienten mit einem Katheterverfahren (Periduralkatheter, peripherer Regionalkatheter) oder einer intravenösen PCA-Pumpe. Die Patienten waren zwischen 18 und 103 Jahren alt und hatten sich einem chirurgischen, orthopädischen, urologischen oder gynäkologischen Eingriff unterzogen. Nicht eingeschlossen wurden Patienten, mit denen eine Kommunikation nicht möglich war. Die Patienten wurden in 4 Hauptgruppen unterteilt: PDA-Gruppe (kontinuierliche Periduralanalgesie), PCEA-Gruppe (kontinuierliche und patientenkontrollierte Periduralanalgesie), Regional-Gruppe (periphere Regionalanalgesie) und PCA-Gruppe (intravenöse patientenkontrollierte Analgesie).

### **2.2. Standardkonzentrationen und Standardeinstellungen**

Die Bestückung der Katheterverfahren und der intravenösen PCA-Pumpen auf den Stationen war einheitlich.

1. Peridural wurde eine Mischung aus Ropivacain 0,2% und 0,24 µg/ml Sufentanil infundiert. Die Infusionsrate betrug je nach Punktionshöhe und klinischem Bedarf zwischen 4 und maximal 10 ml/h.
  - a. Die chirurgischen und orthopädischen Patienten erhielten diese kontinuierliche Infusion über eine Perfusorspritze, welche mit 40 ml Ropivacain 0,2% und 10 µg Sufentanil (2 ml) aufgezogen wurde. Eine zusätzliche bedarfsorientierte Bolusapplikation durch den Patienten war in dieser Gruppe nicht möglich.
  - b. Die urologischen und gynäkologischen Patienten erhielten dieselbe kontinuierliche Infusion über eine CADD®-Pumpe der Firma Smith Medical, welche mit 200 ml Ropivacain 0,2% und 50 µg Sufentanil (10 ml) befüllt

wurde. Diese Gruppe konnte zusätzlich einen Bolus von 3 ml abrufen, die Sperrzeit betrug 1 Stunde.

2. Über die peripheren Regionalkatheter wurde Ropivacain 0,2% (ohne Opioid) infundiert. Die Perfusorrate betrug je nach klinischem Bedarf zwischen 4 und 10 ml/h.
3. Die intravenöse patientenkontrollierte Analgesie erfolgte über Graseby®-Pumpen der Firma Smith Medical. Die Pumpeneinstellung umfasste eine Piritramidkonzentration von 2,5 mg/ml, keine Basalrate, einen Bolus von 2,5 mg, eine Sperrzeit von 15 min und eine Dosisbegrenzung von 25 mg Piritramid in 4 Stunden.

### **2.3. Studienablauf und Datenerhebung**

Die Patienten wurden postoperativ täglich routinemäßig vom anaesthesiologischen Akutschmerzdienst, bestehend aus einem Arzt und einer Pflegekraft, visitiert. Der 1., 2. und 3. postoperative Tag sowie der letzte Tag des Verfahrens gingen in die Datenerhebung der Studie ein. Der letzte Tag ist der Tag, an dem das Analgesieverfahren durch den Arzt des Akutschmerzdienstes abgeschlossen wurde, d.h. der Katheter entfernt oder die PCA-Pumpe abgebaut wurde. War dies beispielsweise schon am 1. postoperativen Tag der Fall, so ist dieser gleichzeitig auch der ‚letzte Tag‘.

An den genannten Tagen wurden die Schmerzintensität in Ruhe und bei Bewegung bzw. Belastung (z.B. tiefe Inspiration, Husten) auf einer Numerischen Ratingskala von 0 (kein) bis 10 (maximal vorstellbarer Schmerz) erfragt und die Schmerzakzeptanz (ja oder nein) ermittelt. Zudem wurde eine allgemeine Beurteilung der Zufriedenheit mit dem jeweiligen Schmerzverfahren eingeholt (ja oder nein). Eine evtl. verabreichte zusätzliche Bedarfsmedikation oder feste Basismedikation mit Nichtopioidanalgetika wurde ebenso erfasst wie eine Optimierung des jeweiligen Verfahrens. Die Optimierung fand meist außerhalb der routinemäßigen Visite statt und umfasste ärztliche Tätigkeiten wie zusätzliche Bolusapplikationen, Veränderungen der Bolusgröße und der kontinuierlichen Infusionsrate sowie Katheterrückzug bei einseitig liegendem Periduralkatheter. War eine Optimierung nicht möglich, wurde das schmerztherapeutische Verfahren vom Katheterverfahren hin zur i.v.-PCA gewechselt. Im Rahmen des täglichen Pflasterwechsel (Cutioplast®) über der Einstichstelle des jeweiligen Regionalverfahrens mit Desinfektion wurden die Rötung und Druckdolenz der Einstichstelle untersucht und mit 0 (keine) bis 2 (starke Rötung oder Druckdolenz) beurteilt. Die Liegedauer der Katheter bzw. Anzahl der Tage bis zum Abbau der PCA-Pumpe wurden erfasst. Unerwünschte Wirkungen wie Sedierung, Übelkeit und

Erbrechen sowie Juckreiz wurden abgefragt und auf einer Skala von 0 (keine) bis 2 (starke Beschwerden) bewertet. Als weitere Nebenwirkung wurde Obstipation auf Vorhanden- bzw. Nichtvorhandensein überprüft. Komplikationen wie Katheterdislokation oder -verstopfung, Wirkungslosigkeit des Verfahrens, Diskonnektion und notwendige Filter- und Systemwechsel sowie Pumpenfehlfunktionen und Fehlapplikationen wurden festgehalten. Wurde das Analgesieverfahren von den Patienten bis zum letzten Tag nicht verstanden, wurde dies ebenfalls vermerkt. Angaben zu Mehrfachpunktionen und Duraperforationen im Rahmen der Katheteranlage wurden dem intraoperativ vom anaesthesiologischen Kollegen angelegten Dokumentationsbogen für die postoperative Schmerztherapie entnommen.

## **2.4. Datenanalyse**

Für die statistischen Analysen wurden für kontinuierliche Variablen über mehrere Zeitpunkte (Tag 1 bis Tag 3) Varianzanalysen mit Messwertwiederholung berechnet. Als Anschlusstest und für Vergleiche zu einem Zeitpunkt wurde der T-Test für unverbundene Stichproben gewählt.

Ordinalskalierte Variablen wurden mit dem Kruskal-Wallis H-Test ausgewertet. Für dichotome Variablen wurden Chi-Quadrat Tests durchgeführt.

Für die Hauptfragestellung der Untersuchung, nämlich der Schmerzstärke in Ruhe und bei Bewegung sowie der Schmerzakzeptanz, wurde eine Bonferroni Korrektur des Alpha Risikos ( $\alpha=0,05$ ) vorgenommen. Für alle anderen Vergleiche dienen die angeben p-Werte lediglich deskriptiven Zwecken.

Um die zu erwartenden Unterschiede bei den Eingriffen und die damit verbundenen Effekte hinsichtlich der Schmerzstärke, Alter und Geschlecht zu adressieren, wurden die Schmerzstärke in Ruhe und bei Bewegung über die Zeit zusätzlich nur für die Laparotomien verglichen.

Da die Variablen der Hauptfragestellung je nach Zeitpunkt keine bis maximal 2,4% fehlende Daten aufwiesen, wurde auf eine Imputation verzichtet. Alle inferenzstatistischen Analysen wurden mit IBM SPSS 19.0 berechnet.

Für die deskriptiven Angaben wurden der Mittelwert und die Standardabweichung für kontinuierliche Variablen herangezogen, für alle anderen Häufigkeiten und Prozentwerte.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientenkollektiv und Analgesieverfahren

Im Rahmen des postoperativen anaesthesiologischen Akutschmerzdienstes wurden Daten an insgesamt 1000 Patienten erhoben. 706 (70,6%) Patienten wurden mit einem Periduralkatheter versorgt. Davon wurden 401 (40,1%) Katheter mit einer kontinuierlichen Infusion bestückt (PDA), 305 (30,5%) Patienten hatten die zusätzliche Möglichkeit einer Bolusapplikation (PCEA). 125 (12,5%) Patienten erhielten einen peripheren Regionalkatheter und 169 (16,9%) Patienten eine PCA-Pumpe (siehe Abbildung 5).

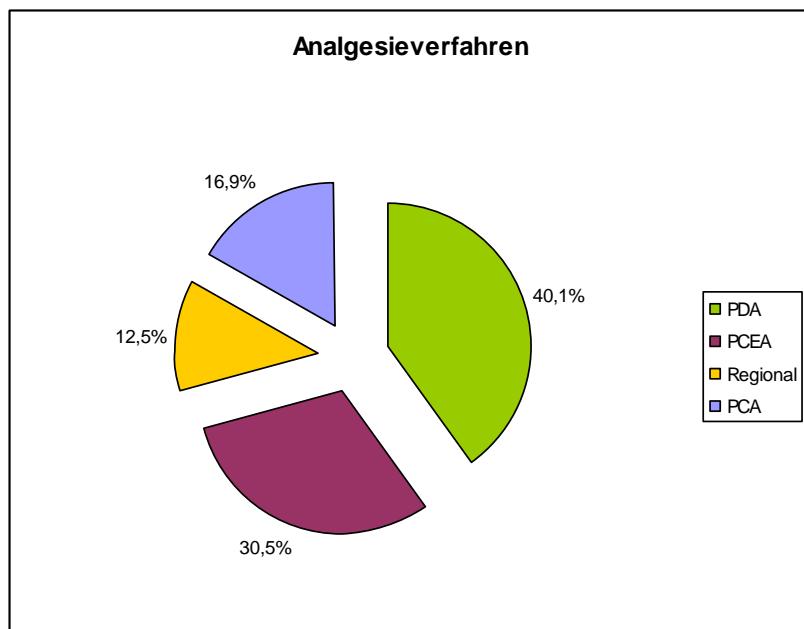


Abbildung 5: Verteilung der Analgesieverfahren

Von den 1000 Patienten waren 522 Patienten männlich, 478 Patienten weiblich. In der PDA- und PCA-Gruppe war die Geschlechterverteilung ausgewogen: 48% bzw. 50% männlich, 52% bzw. 50% weiblich. In der PCEA-Gruppe überwog der männliche Anteil mit 66%, in der Gruppe der Regionalverfahren der weibliche Anteil mit 64%.

Das mittlere Alter der 1000 Patienten betrug  $61 \pm 0,49$  Jahre. Die jüngste Patientin war zum Befragungszeitpunkt 18 Jahre, der älteste Patient 103 Jahre alt.

### 3.2. Operative Eingriffe

Die Patienten der Chirurgie und Orthopädie wurden mit einer PDA versorgt, die der Gynäkologie und Urologie mit einer PCEA. Dies spiegelt sich in der Verteilung der verschiedenen Analgesieverfahren auf die operativen Eingriffe wider. Von den 401 Patienten der PDA Gruppe unterzogen sich 62% einer Laparotomie, 23% einem Eingriff am Bewegungsapparat (v.a. Knieprothetik), 11% einer Thorakotomie und 3% einem größeren gefäßchirurgischen Eingriff (v.a. femuropoplitealer Bypass, endovaskuläre Operationen im Bereich der Aorta). Von den 305 Patienten der PCEA-Gruppe erhielten 42% eine Operation der Prostata (v.a. radikale Prostatektomie), 34% eine Laparotomie, 20% eine Operation der Nieren und 3% eine Mammaamputation. Die 169 Patienten der PCA-Gruppe verteilten sich zu 41% auf Laparotomien, 39% auf Eingriffe am Bewegungsapparat, 8% auf Thorakotomien, 5% auf Operationen der Nieren und 4% auf Operationen der Prostata (siehe Abbildung 6).

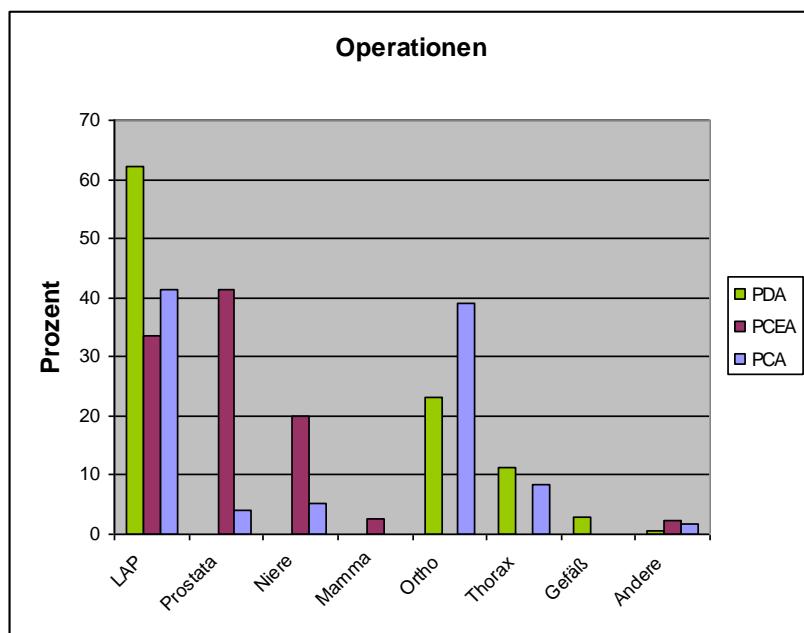


Abbildung 6: Verteilung der Analgesieverfahren auf verschiedene operative Eingriffe (LAP=Laparotomien, Ortho=Eingriffe am Bewegungsapparat)

Alle peripheren Regionalverfahren wurden bei Eingriffen am Bewegungsapparat durchgeführt. Je nach Lokalisation des Eingriffes wurde eine geeignete Blockadetechnik gewählt: eine interskalenäre Blockade nach Winnie bei Operationen an der Schulter, am proximalen Oberarm und der lateralen Clavicula, eine axilläre Blockade bei Operationen am Ellenbogen, Unterarm und der Hand, eine „3in1-Blockade“ bei Eingriffen am Hüft- und

Kniegelenk sowie Operationen am Oberschenkel, eine Ischiadicus-Blockade bei Operationen an der distalen unteren Extremität. Von den 125 Patienten mit Regionalkatheter hatten 40% eine ‚Winnie-Blockade‘, 36% eine ‚3in1-Blockade‘, 12% eine axilläre Plexusblockade und 11% eine Ischiadicusblockade (siehe Abbildung 7).

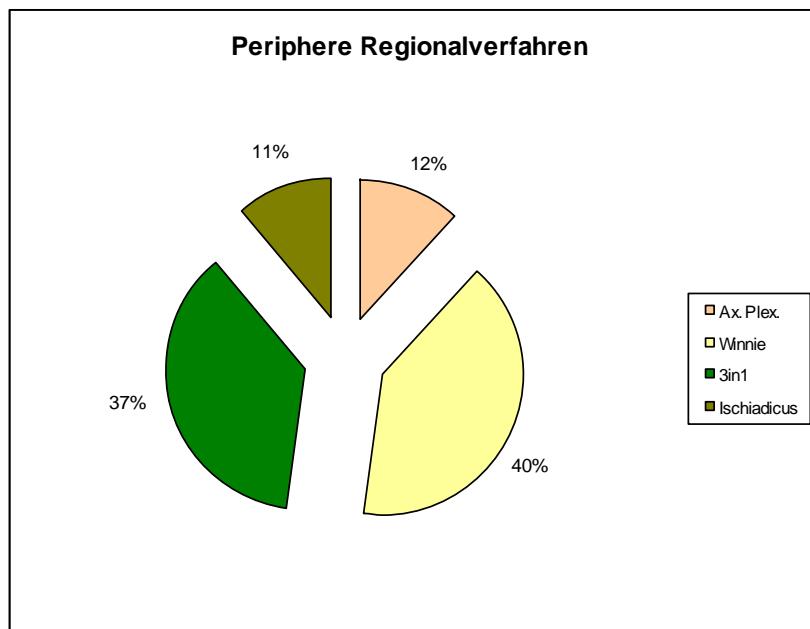


Abbildung 7: Verteilung der peripheren Regionalverfahren

### **3.3. Schmerzintensität und Schmerzakzeptanz**

Die Patienten wurden am Tag 1, Tag 2 und Tag 3 postoperativ sowie am letzten Tag des Analgesieverfahrens zu ihrer Schmerzintensität auf einer Numerischen Analogskala (NRS) von 0 (kein Schmerz) bis 10 (maximal vorstellbarer Schmerz) befragt. Es wurde unterschieden zwischen der Schmerzintensität in Ruhe und bei Bewegung, tiefem Einatmen oder Husten. Patienten mit rückenmarksnahen und peripheren Regionalverfahren waren hinsichtlich der mittleren Schmerzintensität sowohl in Ruhe als auch bei Bewegung gegenüber der PCA-Gruppe klar im Vorteil. Die Patienten mit PCA erreichten am 1. postoperativen Tag in Ruhe eine mittlere NRS von  $2,56 \pm 0,19$ , bei Bewegung eine mittlere NRS von  $4,85 \pm 0,22$ . Am Tag 2 sank die mittlere NRS in Ruhe auf  $1,78 \pm 0,18$ , bei Bewegung auf  $4 \pm 0,22$ . Demgegenüber lag die mittlere Schmerzintensität bei allen Katheterverfahren am Tag 1 in Ruhe kleiner NRS 2, bei Bewegung kleiner NRS 3,5, am Tag 2 in Ruhe kleiner NRS 1,4, bei Bewegung kleiner NRS 3. Am letzten Tag war die Schmerzintensität bei allen Analgesieverfahren in Ruhe kleiner NRS 1,2, bei Bewegung kleiner NRS 2,9.

Abbildung 8 und 9 veranschaulichen die Schmerzscores aller Analgesieverfahren an den Tagen der Datenerhebung.

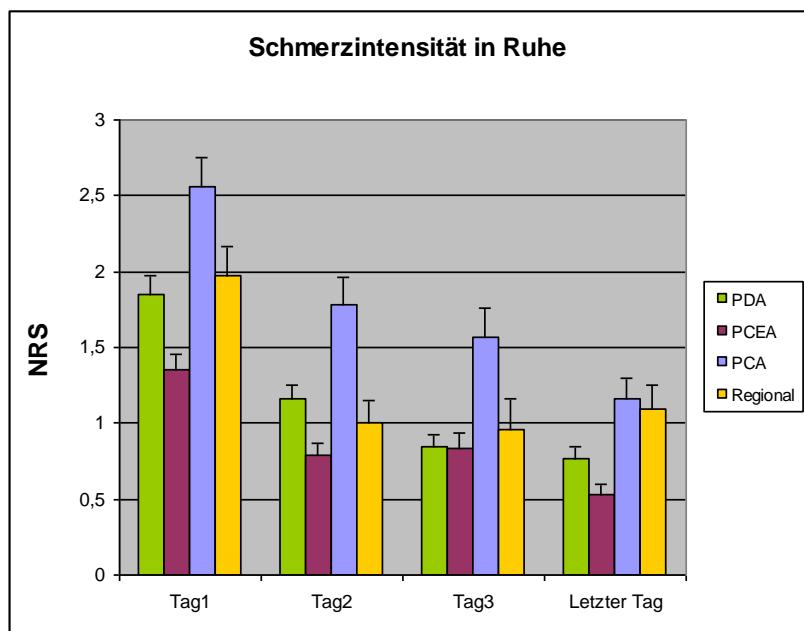


Abbildung 8: NRS in Ruhe bei allen Analgesieverfahren (PDA versus PCA: Tag1 p=0,002, Tag2 p=0,001, Tag3 p=0,001, letzter Tag p=0,018; PCEA versus PCA: Tag1 p=0,000, Tag2 p=0,000, Tag3 p= 0,001, letzter Tag p=0,000; PDA versus PCEA: Tag1 p=0,001, Tag2 p=0,003, letzter Tag p=0,027;)

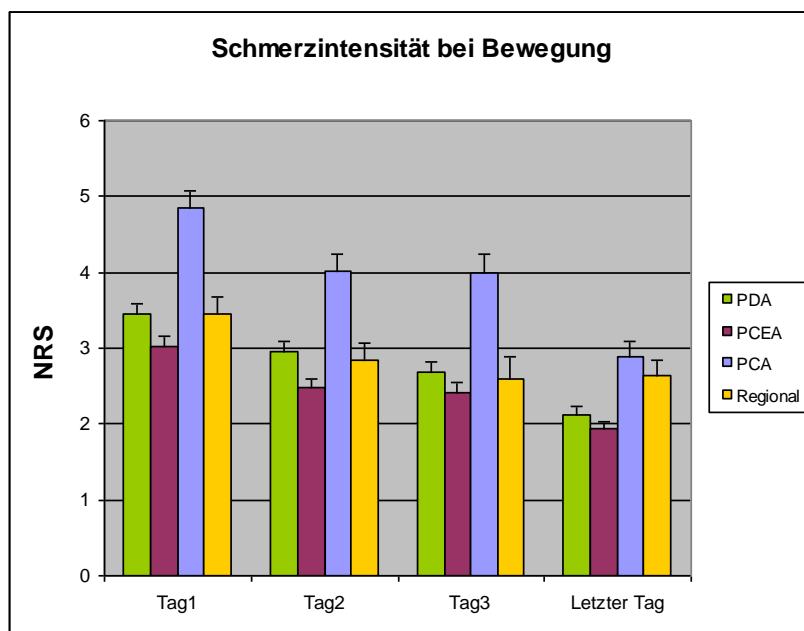


Abbildung 9: NRS bei Bewegung bei allen Analgesieverfahren (PDA versus PCA: Tag1 p=0,000, Tag2 p=0,000, Tag3 p=0,000, letzter Tag p=0,001; PCEA versus PCA: Tag1 p=0,000, Tag2 p=0,000, Tag3 p=0,000, letzter Tag p=0,000; PDA versus PCEA: Tag1 p=0,025, Tag2 p=0,006)

In Abbildung 10 und 11 sind die Schmerzscores der PDA- und PCA-Gruppe gegenübergestellt.

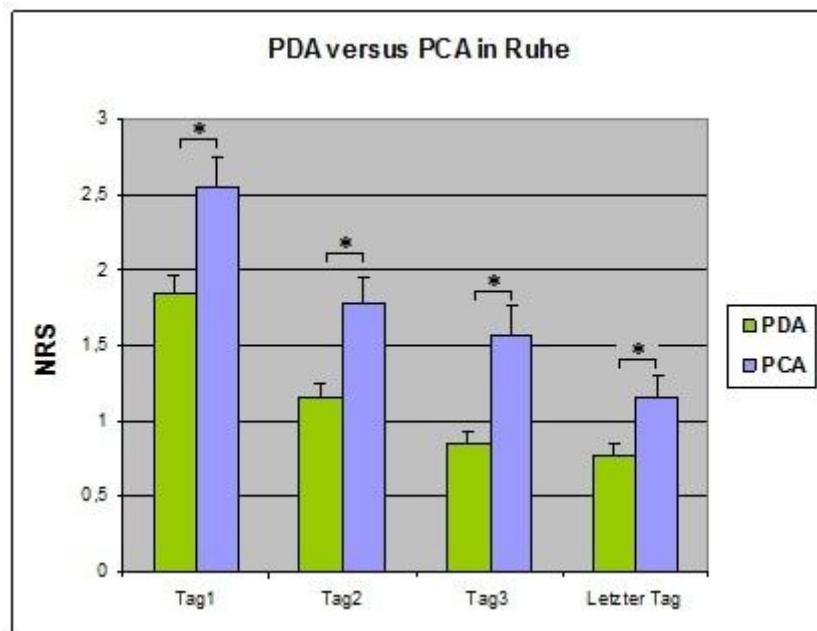


Abbildung 10: NRS in Ruhe PDA versus PCA (Tag1 p=0,002, Tag2 p=0,001, Tag3 p=0,001, letzter Tag p=0,018)

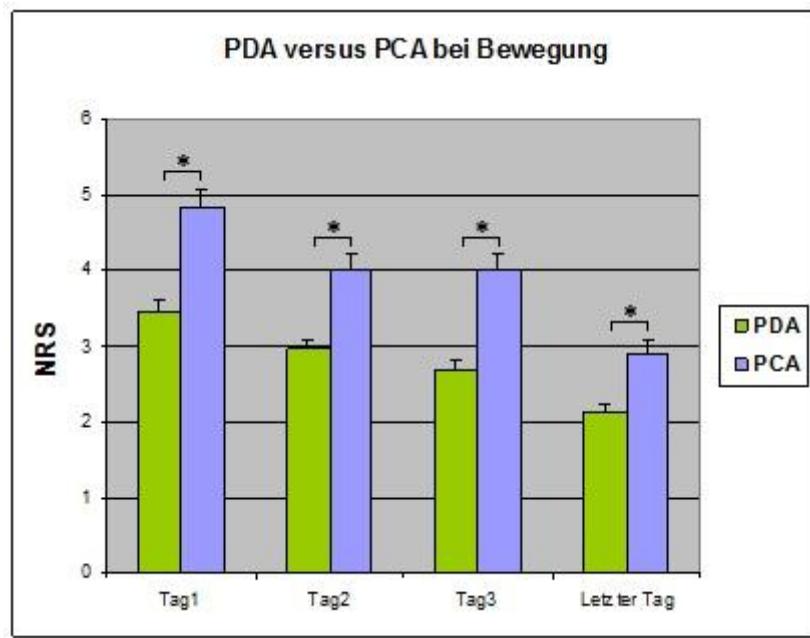


Abbildung 11: NRS bei Bewegung PDA versus PCA (Tag1 p=0,000, Tag2 p=0,000, Tag3 p=0,000, letzter Tag p=0,001)

Abbildung 12 und 13 zeigen die unterschiedlichen Schmerzintensitäten unter PCEA und PCA.

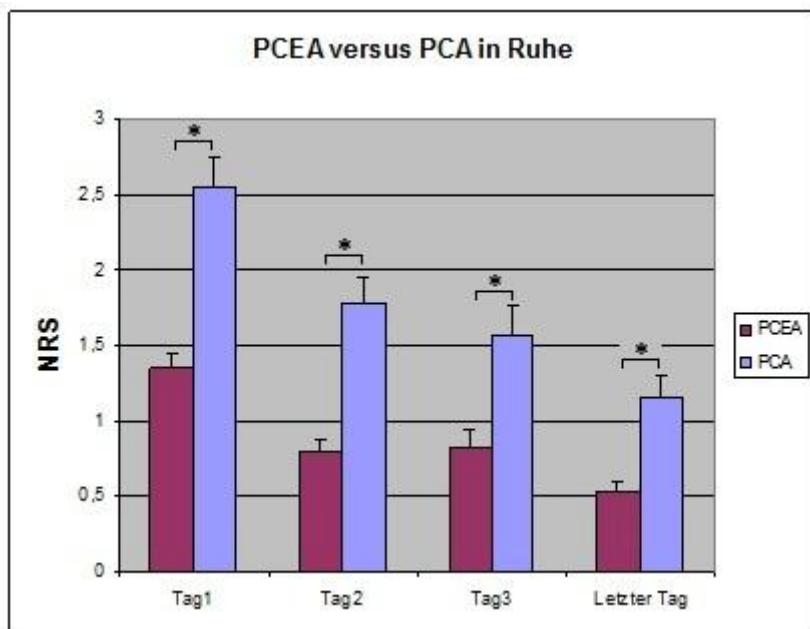


Abbildung 12: NRS in Ruhe PCEA versus PCA (Tag1 p=0,000, Tag2 p=0,000, Tag3 p= 0,001, letzter Tag p=0,000)

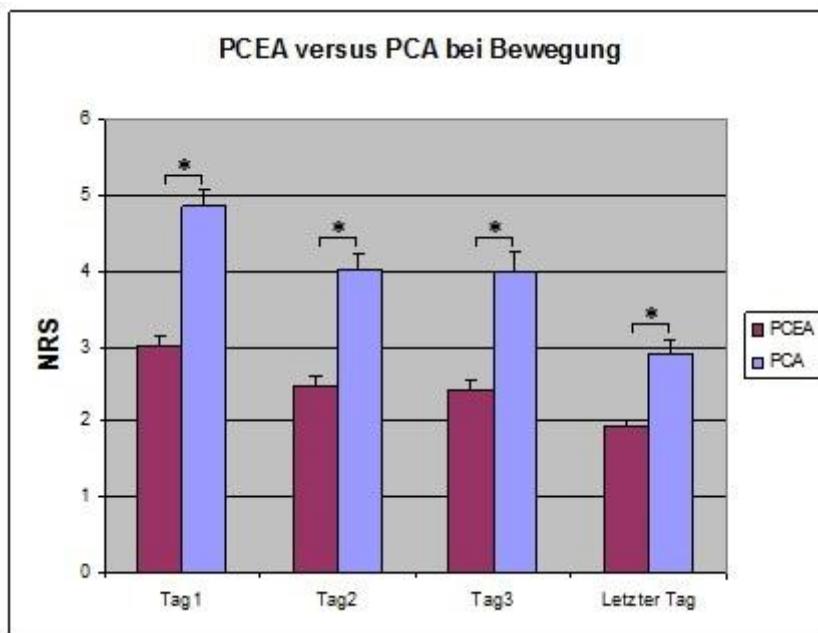


Abbildung 13: NRS bei Bewegung PCEA versus PCA (Tag1 p=0,000, Tag2 p=0,000, Tag3 p=0,000, letzter Tag p=0,000)

Vergleicht man die Patienten der PDA-Gruppe mit denen der PCEA-Gruppe, so findet man am 1. postoperativen Tag in Ruhe eine mittlere Schmerzintensität von  $NRS\ 1,85 \pm 0,12$  versus  $NRS\ 1,35 \pm 0,1$  sowie bei Bewegung von  $NRS\ 3,45 \pm 0,14$  versus  $NRS\ 3 \pm 0,13$ . Diese Differenz in der mittleren Schmerzintensität zeigt sich auch am 2. postoperativen Tag in geringerer Ausprägung (siehe Abbildung 14 und 15).

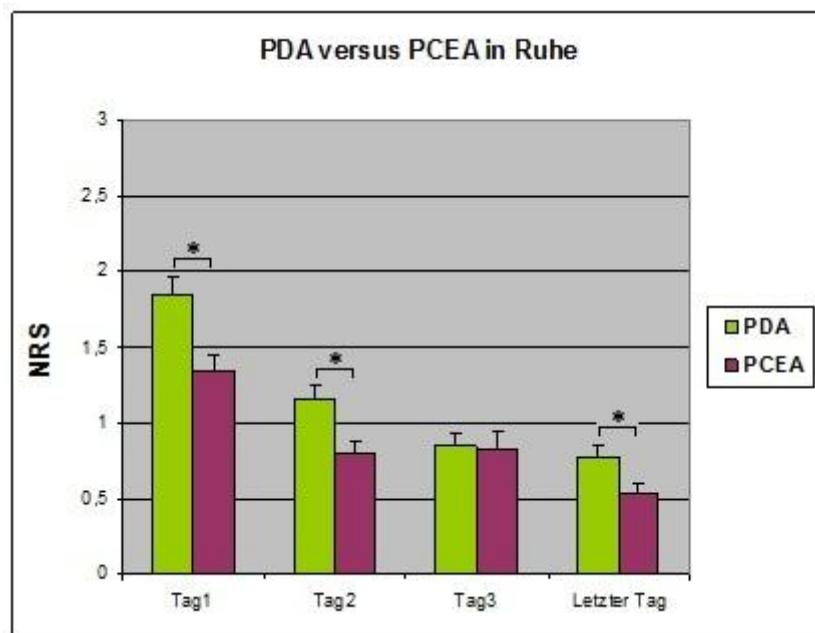


Abbildung 14: NRS in Ruhe PDA versus PCEA (Tag1 p=0,001, Tag2 p=0,003, letzter Tag p=0,027)

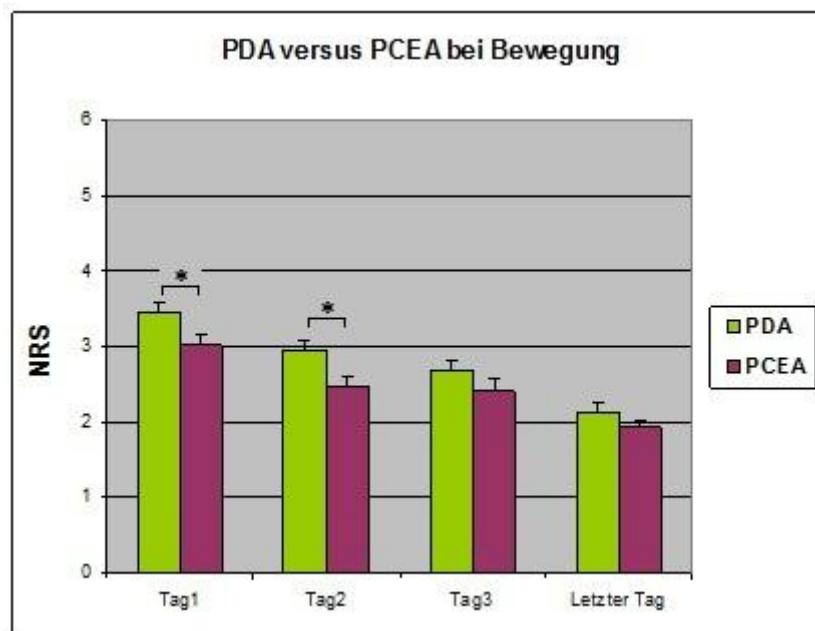


Abbildung 15: NRS bei Bewegung PDA versus PCEA (Tag1 p=0,025, Tag2 p=0,006)

Um einem möglichen systematischen Fehler aufgrund eingriffsspezifischer Patientenkollektive nachzugehen, haben wir eine Subgruppenanalyse für Patienten nach Laparotomie erstellt. Die ausgewählten Patienten mit PDA (n=222) hatten sich Eingriffen an größeren Bauchorganen unterzogen, z.B. OP nach Whipple, Gastrektomie, Leber- und Darmteilresektion oder einer offenen Cholezystektomie. Bei den Patienten der PCEA-Subgruppe (n=100) bestand ein Zustand nach großem urologischen und gynäkologischen Baucheingriff, z.B. einer radikalen Zystektomie, OP nach Wertheim-Meigs, offenen Hysterektomie oder Myomenukleation. Nicht eingeschlossen wurden Patienten nach Operationen an Prostata und Niere. Die PCA-Subgruppe (n=49) umfasste Patienten mit den genannten Eingriffen aller beteiligten operativen Disziplinen. Hinsichtlich der Schmerzintensität in Ruhe und bei Bewegung zeigte sich für Patienten nach Laparotomie ein dem Gesamtkollektiv sehr ähnliches Ergebnis, jedoch mit geringerer statistischer Signifikanz (siehe Abbildung 16 und 17).

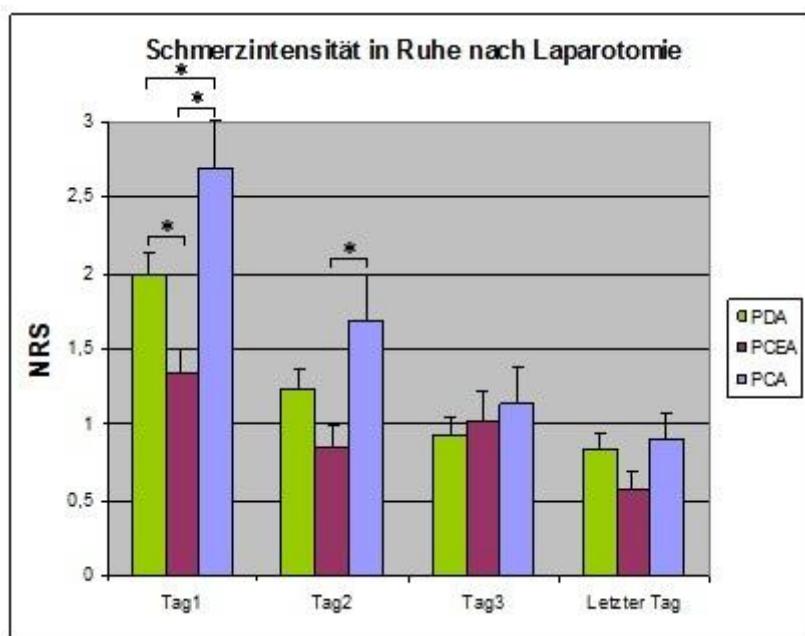


Abbildung 16: NRS in Ruhe unter PDA, PCEA, i.v.-PCA nach Laparotomie (PDA versus PCA: Tag 1 p=0,045; PCEA versus PCA: Tag 1 p=0,000, Tag2 p=0,022; PDA versus PCEA: Tag1 p=0,003)

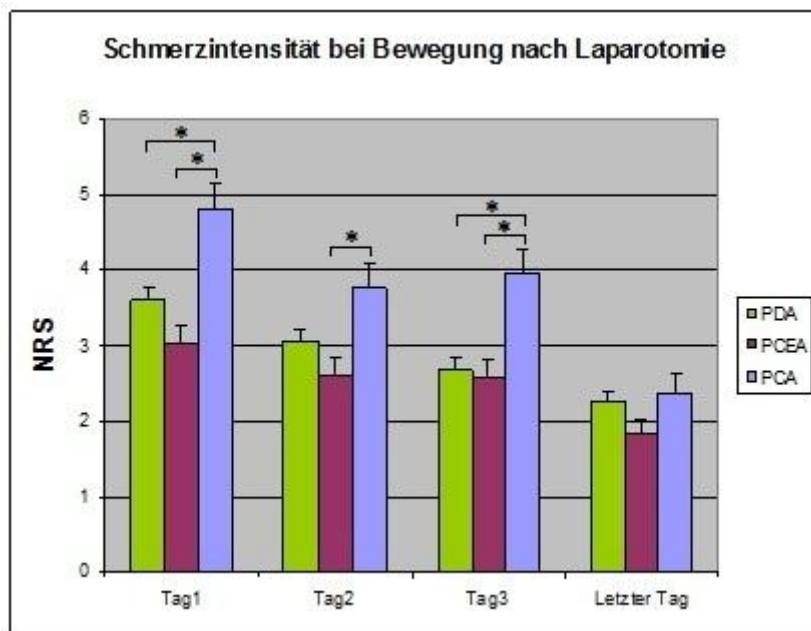


Abbildung 17: Schmerzintensität bei Bewegung unter PDA, PCEA, i.v.-PCA nach Laparotomie (PDA versus PCA: Tag1  $p=0,003$ , Tag3  $p=0,001$ ; PCEA versus PCA: Tag1  $p=0,000$ , Tag2  $p=0,007$ , Tag3  $p=0,001$ )

Die Schmerzakzeptanz war unter allen Patienten insgesamt sehr hoch. Am Tag 1 bestand in der PDA-Gruppe eine Schmerzakzeptanz von 86% versus 96% in der PCEA-Gruppe. Bei den Patienten mit PCA und peripherem Regionalverfahren zeigte sich eine Akzeptanz von jeweils 90%. An den folgenden Tagen fanden stets über 90% der Patienten ihre Schmerzintensität akzeptabel (siehe Abbildung 18).

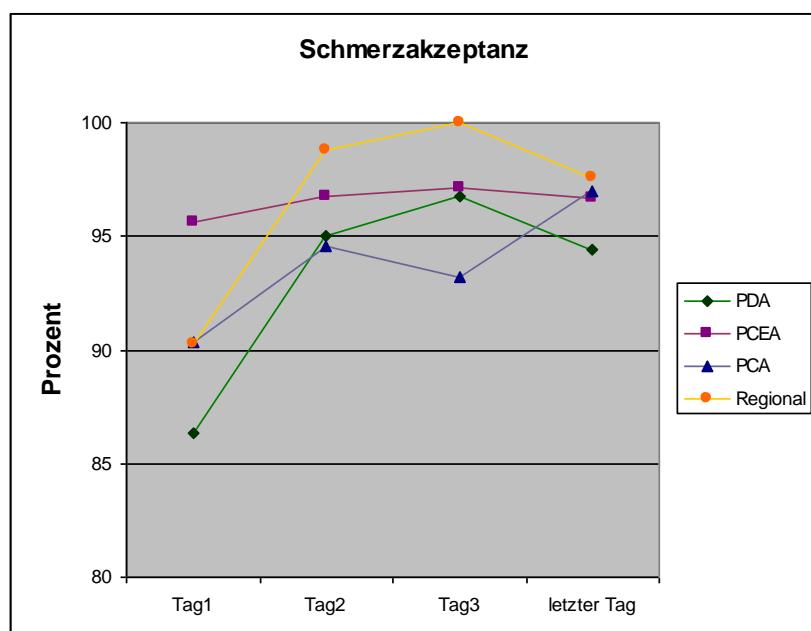


Abbildung 18: Schmerzakzeptanz bei allen Analgesieverfahren (PCEA versus PCA Tag1  $p=0,003$ ; PDA versus PCEA: Tag1  $p=0,000$ )

### 3.5. Optimierungsbedarf der Verfahren

Unter Optimierung ist bei den rückenmarksnahen und peripheren Regionalverfahren eine Erhöhung oder Erniedrigung der kontinuierlichen Infusionsrate und/oder eine zusätzliche Bolusapplikation von höherkonzentriertem Ropivacain durch den Arzt des Akutschmerzdienstes gemeint. Bei Patienten mit i.v. PCA erfolgte eine Optimierung durch eine Anpassung der programmierten Werte wie beispielsweise eine Veränderung der Bolusgröße, Einstellung einer Basalrate bei hohem Verbrauch über mehr als 2 Tage und ggf. zusätzliche Bolusgaben durch den Arzt des Akutschmerzdienstes.

Stellt man die vier schmerztherapeutischen Verfahren gegenüber wird deutlich, dass am 1. postoperativen Tag in der PDA-Gruppe mit 23% der höchste Optimierungsbedarf bestand. Im Vergleich dazu wurden am selben Tag in der PCEA-Gruppe nur 10%, in der PCA-Gruppe 6% und in der Gruppe der peripheren Regionalverfahren 12% optimiert. Am Tag 2 wurden in der PDA-Gruppe weitere 10% optimiert, während bei den übrigen Verfahren kaum noch Bedarf bestand ( $\leq 2\%$  am Tag 2).

Abbildung 19 veranschaulicht den Unterschied im Optimierungsbedarf zwischen PDA und PCEA.

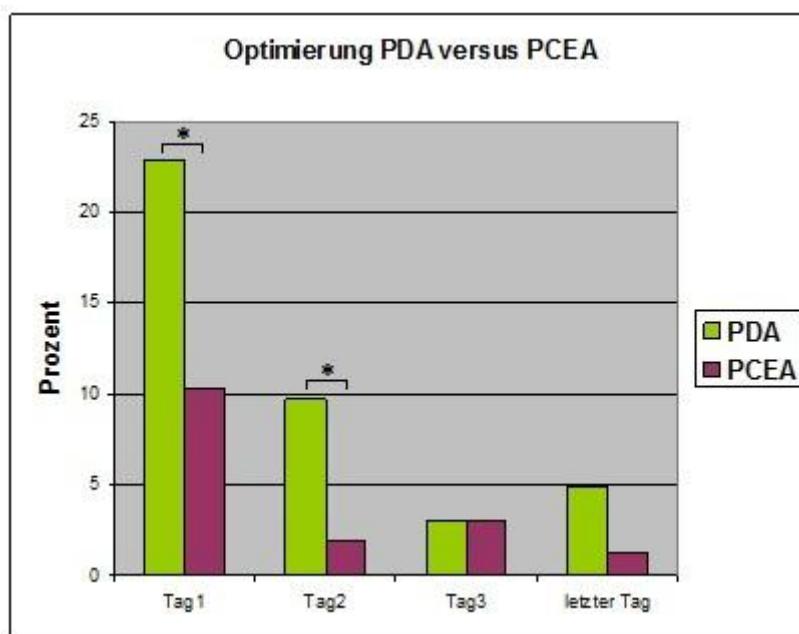


Abbildung 19: Optimierungsbedarf PDA versus PCEA (Tag1 p=0,000; Tag2 p=0,000)

### **3.5. Verabreichung von Nichtopioidanalgetika**

Eine zusätzliche Medikation mit Nichtopioidanalgetika, entweder über ein festes Einnahmeschema oder bedarfsweise, erhielten am 1. postoperativen Tag 79% der Patienten mit PDA versus 41% mit PCEA. Bis zum letzten Tag der Erfassung steigerte sich die Verabreichung der intravenösen oder oralen Nichtopioidanalgetika auf 81% in der PDA-Gruppe versus 51% in der PCEA-Gruppe. In der PCA-Gruppe erhielten am Tag 1 87% der Patienten zusätzliche WHO-Stufe I Analgetika, am letzten Tag 90% der Patienten. Am höchsten war die Zusatzmedikation bei Patienten mit peripheren Regionalverfahren mit 94% am Tag 1 und 96% am letzten Tag (siehe Abbildung 20).

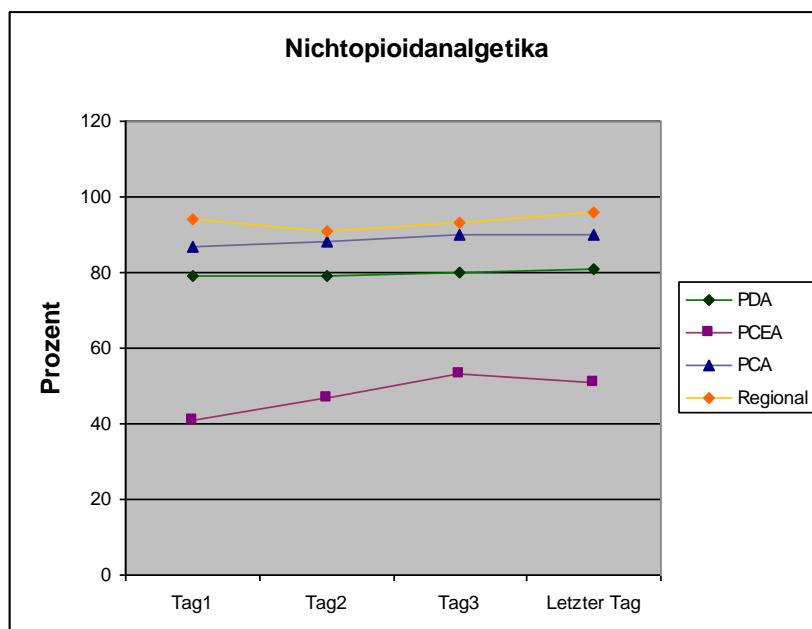


Abbildung 20: Zusatzmedikation mit Nichtopioidanalgetika bei allen Analgesieverfahren (PDA versus PCA: Tag3 p=0,048, letzter Tag p=0,018; PCEA versus PCA: Tag1 p=0,000, Tag2 p=0,000, Tag3 p=0,000, letzter Tag p=0,000; PDA versus PCEA: Tag1 p=0,000, Tag2 p=0,000, Tag3 p=0,000, letzter Tag p=0,000)

### **3.6. Patientenzufriedenheit und Notwendigkeit eines Verfahrenswechsels**

Von den Patienten mit PCEA gaben 95% der Patienten an, mit der Schmerztherapie zufrieden zu sein, von denen mit peripheren Regionalverfahren 94%. Etwas weniger zufrieden waren die Patienten in der PDA-Gruppe mit 91%. Die geringste Zufriedenheit zeigte sich in der PCA-Gruppe mit 88%.

Bei immerhin 10% der Patienten mit PDA wurde aufgrund von Wirkungslosigkeit des Verfahrens oder Katheterdislokation auf eine i.v.-PCA gewechselt, bei Patienten mit PCEA waren es im Vergleich nur 2%. Auch bei 3% der Patienten mit peripheren Regionalverfahren kam es zum Verfahrenswechsel hin zu einer i.v.-PCA. In der PCA-Gruppe wurde kein Patient nachträglich mit einem Katheterverfahren versorgt (siehe Tabelle 1).

	<b>zufrieden</b>	<b>nicht zufrieden</b>	<b>Verfahrenswechsel</b>
<b>PDA</b>	91%	9%	10% → PCA
<b>PCEA</b>	95%	5%	2% → PCA
<b>PCA</b>	88%	12%	0%
<b>Regional</b>	94%	6%	3% → PCA

Tabelle 1: Patientenzufriedenheit und Wechsel des Analgesieverfahrens

### 3.7. Dauer der Verfahren

Die mittlere Dauer der angewendeten Verfahren war bei der i.v.-PCA mit  $4 \pm 0,21$  Tagen am längsten. Bei den Katheterverfahren führte die PDA mit einer mittleren Liegedauer von  $3,8 \pm 0,08$  Tagen, gefolgt von der PCEA mit  $3 \pm 0,07$  Tagen und den peripheren Regionalverfahren mit  $2,6 \pm 0,11$  Tagen (siehe Abbildung 21).

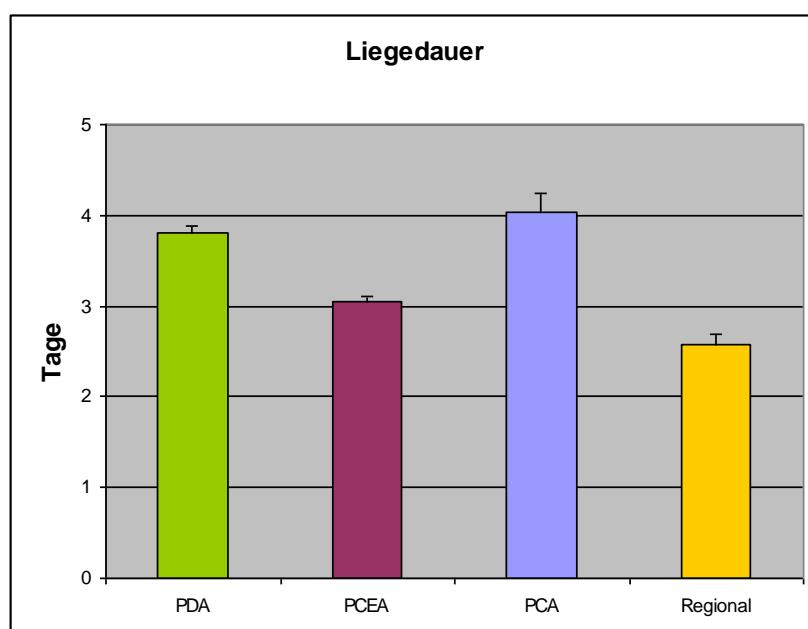


Abbildung 21: Mittlere Anwendungsdauer aller Analgesieverfahren

Untersucht man die Verweildauer der peripheren Regionalverfahren aufgeschlüsselt nach unterschiedlichen Kathetertechniken, zeigt sich für die Verfahren der oberen Extremität (axilläre Plexusblockade, „Winnie-Blockade“) eine kürzere Anwendungsdauer im Vergleich zu denen der unteren Extremität („3in1-Blockade“, Ischiadicusblockade). Am 2. postoperativen Tag lagen bei der axillären Plexusblockade nur noch 53% der Katheter, bei der „Winnie-Blockade“ 67%, bei der „3in1-Blockade“ 78% und bei der Ischiadicusblockade 100%. Am 3. postoperativen Tag waren nur noch 27% der axillären Plexuskatheter *in situ* versus 45% der „Winnie-Katheter“, 52% der „3in1-Katheter“ und 79% der Ischiadicuskatheter (siehe Abbildung 22).

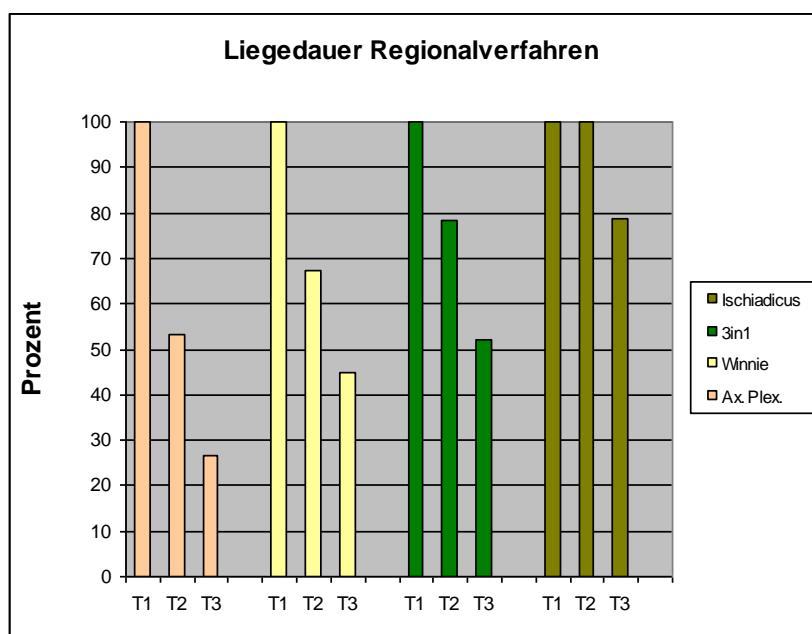


Abbildung 22: Liegedauer der peripheren Regionalverfahren

### 3.7. Rötung und Druckdolenz der Einstichstelle bei Regionalverfahren

Im Rahmen der täglichen Visite durch den Akutschmerzdienst wurde die Einstichstelle der Katheterverfahren auf Rötung und Druckdolenz überprüft. Am letzten Tag waren 25,6% der rückenmarksnahen Regionalverfahren an der Einstichstelle gerötet, davon 18,9% leicht und 6,7% stark. Bei den peripheren Regionalverfahren war die Einstichstelle am letzten Tag bei 8% der Patienten gerötet, davon 5,6% leicht und 2,4% stark (siehe Tabelle 2).

	Tag 1		Tag 2		Tag 3		Letzter Tag	
<b>PDA+PCEA</b>	leicht 1,3%	stark 0,1%	leicht 5,8%	stark 1,1%	leicht 10,7%	stark 2,9%	leicht 18,9%	stark 6,7%
	$\Sigma 1,4\%$		$\Sigma 6,9\%$		$\Sigma 13,6\%$		$\Sigma 25,6\%$	
<b>Regional</b>	leicht 0,8%	stark 0,8%	leicht 5,9%	stark 1,2%	leicht 1,7%	stark 1,7%	leicht 5,6%	stark 2,4%
	$\Sigma 1,6\%$		$\Sigma 7,1\%$		$\Sigma 3,4\%$		$\Sigma 8\%$	

Tabelle 2: Rötung an der Einstichstelle der Katheterverfahren

Von den 707 Patienten mit Periduralkatheter gaben nur 3 (0,4%) Patienten eine Druckdolenz an der Einstichstelle an, davon 2 Patienten eine leichte, 1 Patient eine starke Druckdolenz. Die 125 Patienten mit peripherem Regionalkatheter hatten an keinem Tag eine druckdolente Einstichstelle (siehe Tabelle 3).

	Tag 1		Tag 2		Tag 3		Letzter Tag	
<b>PDA+PCEA</b>	leicht 0,1%	stark 0%	leicht 0,16%	stark 0,16%	leicht 0,2%	stark 0%	leicht 0,3%	stark 0,1%
	$\Sigma 0,1\%$		$\Sigma 0,3\%$		$\Sigma 0,2\%$		$\Sigma 0,4\%$	
<b>Regional</b>	$\Sigma 0\%$		$\Sigma 0\%$		$\Sigma 0\%$		$\Sigma 0\%$	

Tabelle 3: Druckdolenz an der Einstichstelle der Katheterverfahren

### 3.8. Nebenwirkungen

Es wurden Sedierung, Übelkeit und Erbrechen, Juckreiz und Obstipation erfasst. Im Folgenden werden diese Nebenwirkungen unter PDA, PCEA und PCA gegenübergestellt. Unter den peripheren Regionalverfahren kam es zu keinen Symptomen dieser Art.

#### 3.8.1. Sedierung

Während Patienten mit rückenmarksnahen Regionalverfahren in den ersten beiden Tagen sehr selten (bis zu 0,4%) eine leichte Sedierung angaben, war die Rate an Sedierung bei i.v.-PCA deutlich höher. Am 1. postoperativen Tag zeigte sich in der PCA-Gruppe bei 16,5% eine leichte Sedierung, am 2. postoperativen Tag bei 11,6%, am letzten Tag bei 3,1%. Eine starke Sedierung fand sich unter der postoperativen PCA-Standardeinstellung bei keinem einzigen Patienten (siehe Tabelle 3).

	Tag 1		Tag 2		Tag 3		Letzter Tag	
<b>PDA</b>	leicht 0,3%	stark 0%	leicht 0%	stark 0%	leicht 0%	stark 0%	leicht 0%	stark 0%
	$\Sigma$ 0,3%		$\Sigma$ 0%		$\Sigma$ 0%		$\Sigma$ 0%	
<b>PCEA</b>	leicht 0%	stark 0%	leicht 0,4%	stark 0%	leicht 0%	stark 0%	leicht 0%	stark 0%
	$\Sigma$ 0%		$\Sigma$ 0,4%		$\Sigma$ 0%		$\Sigma$ 0%	
<b>PCA</b>	leicht 16,5%	stark 0%	leicht 11,6%	stark 0%	leicht 6,2%	stark 0%	leicht 3,1%	stark 0%
	$\Sigma$ 16,5%		$\Sigma$ 11,6%		$\Sigma$ 6,2%		$\Sigma$ 3,1%	

Tabelle 4: Sedierung unter PDA, PCEA und PCA (PDA versus PCA: Tag1 p=0,000, Tag2 p=0,000, Tag3 p=0,000, letzter Tag p=0,001; PCEA versus PCA: Tag1 p=0,000, Tag2 p=0,000, Tag3 p=0,001, letzter Tag p=0,002)

### 3.8.2. Übelkeit und Erbrechen

Patienten mit i.v.-PCA hatten an allen erfassten Tagen deutlich häufiger Übelkeit und Erbrechen als Patienten mit rückenmarksnahen Katheterverfahren. So hatten am Tag 1 22,8% der Patienten der PCA-Gruppe Übelkeit, davon 13,4% leichte und 9,4% starke Übelkeit mit Erbrechen. Am letzten Tag gab 15% der Patienten Übelkeit an, davon im Verhältnis zu den Tagen 2 und 3 häufiger (7,1%) starke Übelkeit mit Erbrechen. Bei 1% der Patienten wurde die PCA-Pumpe aufgrund therapieresistenter starker Übelkeit auf Wunsch des Patienten entfernt. Bei den periduralen Katheterverfahren zeigte sich Übelkeit am 1. postoperativen Tag bei 5,6% der Patienten mit PDA und 5,8% mit PCEA, am letzten Tag bei 3,9% der Patienten mit PDA und 4% mit PCEA (siehe Tabelle 4).

	Tag 1		Tag 2		Tag 3		Letzter Tag	
<b>PDA</b>	leicht 3,2%	stark 2,4%	leicht 3,1%	stark 1,9%	leicht 3,4%	stark 1,4%	leicht 2,2%	stark 1,7%
	$\Sigma$ 5,6%		$\Sigma$ 5%		$\Sigma$ 4,8%		$\Sigma$ 3,9%	
	leicht 4,1%	stark 1,7%	leicht 3,3%	stark 1,1%	leicht 4,6%	stark 1,1%	leicht 3%	stark 1%
<b>PCEA</b>	$\Sigma$ 5,8%		$\Sigma$ 4,4%		$\Sigma$ 5,7%		$\Sigma$ 4%	
	leicht 13,4%	stark 9,4%	leicht 14,3%	stark 4,5%	leicht 18,5%	stark 2,5%	leicht 7,9%	stark 7,1%
	$\Sigma$ 22,8%		$\Sigma$ 18,8%		$\Sigma$ 21%		$\Sigma$ 15%	
<b>PCA</b>								

Tabelle 5: Übelkeit unter PDA, PCEA und PCA (PDA versus PCA: Tag1 p=0,000, Tag2 p=0,000, Tag3 p=0,001, letzter Tag p=0,002; PCEA versus PCA: Tag1 p=0,000, Tag2 p=0,000, Tag3 p=0,000, letzter Tag p=0,001)

### 3.8.3. Juckreiz

Die Frage nach Juckreiz bejahten am 1. postoperativen Tag 1,6% der Patienten mit i.v.-PCA versus 9,4% mit PDA und 11,5% mit PCEA. Dabei war dieser Juckreiz in der PCA-Gruppe an allen erfassten Tagen lediglich leicht. In der PDA- und PCEA-Gruppe wurden hingegen von 2,3% und 1% der Patienten am Tag 1 starker Juckreiz angegeben. Am letzten Tag hatten immerhin noch rund 5% der Patienten mit rückenmarksnahen Katheterverfahren leichten Juckreiz (siehe Tabelle 6).

	Tag 1		Tag 2		Tag 3		Letzter Tag	
<b>PDA</b>	leicht 7,1%	stark 2,3%	leicht 8,1%	stark 0,3%	leicht 6,1%	stark 0,3%	leicht 4,5%	stark 0,3%
	$\Sigma 9,4\%$		$\Sigma 8,4\%$		$\Sigma 6,4\%$		$\Sigma 4,8\%$	
<b>PCEA</b>	leicht 10,5%	stark 1%	leicht 4,8%	stark 0,4%	leicht 7,5%	stark 0,6%	leicht 4,7%	stark 0%
	$\Sigma 11,5\%$		$\Sigma 5,2\%$		$\Sigma 8,1\%$		$\Sigma 4,7\%$	
<b>PCA</b>	leicht 1,6%	stark 0%	leicht 1,8%	stark 0%	leicht 2,5%	stark 0%	leicht 1,6%	stark 0%
	$\Sigma 1,6\%$		$\Sigma 1,8\%$		$\Sigma 2,5\%$		$\Sigma 1,6\%$	

Tabelle 6: Juckreiz unter PDA, PCEA und PCA (PDA versus PCA: Tag 1 p=0,004, Tag2 p=0,016; PCEA versus PCA: Tag1 p=0,001)

### 3.8.4. Obstipation

Am 3. postoperativen Tag hatten 15% der Patienten mit i.v.-PCA Probleme mit Obstipation versus 9% der Patienten mit rückenmarksnahen Katheterverfahren. Am letzten Tag gaben 10% der PCA-Gruppe eine Obstipation an versus 7% der Patienten mit PDA und 6% mit PCEA (siehe Tabelle 7).

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Letzter Tag
<b>PDA</b>	1%	4%	9%	7%
<b>PCEA</b>	3%	5%	9%	6%
<b>PCA</b>	5%	12%	15%	10%

Tabelle 7: Obstipation unter PDA, PCEA und PCA (PDA versus PCA: Tag2 p=0,004; PCEA versus PCA: Tag2 p=0,037

### **3.9. Komplikationen und Nebenwirkungen mit Therapieabbruch als Folge**

Bei 707 Anlagen einer Periduralanästhesie wurde in 8% der Fälle mehrfach punktiert, in 2 Fällen (0,3%) kam es bei der Anlage zur Duraperforation. Von den erfolgreich platzierten Periduralkathetern dislozierten 7%, von den peripheren Regionalkathetern 18%. Zu Diskonnektionen im Katheterapplikationssystem kam es bei den Periduralverfahren in 2% der Fälle, bei den peripheren Regionalverfahren in 4%. Der Filter oder das gesamte Applikationssystem wurden bei Periduralkathetern in 7% der Fälle gewechselt, bei peripheren Regionalkathetern in 6%. Hierbei sind routinemäßige Wechsel nach dem 3., spätestens nach dem 5. Tag und Wechsel aufgrund von Diskonnektion oder Verstopfung des Applikationssystems eingeschlossen.

Pumpenfehlfunktionen wie nicht versperzte Pumpeneinstellungen oder fehlender Anschluss des Drückers für die Bolusapplikation zeigten sich in der PCA-Gruppe in 5 Fällen, in der PCEA-Gruppe in 4 Fällen. In der PDA-Gruppe kam es zu einer periduralen Fehlverabreichung von Heparin über den Perfusor, welche in diesem Fall ohne schwerwiegende Folgen blieb. Das Opioid der PCA-Pumpe lief bei einem Patienten paravenös, ebenso ohne gravierende Folgen.

Zu einer Beendigung des Analgesieverfahrens aufgrund von Nebenwirkungen kam es in der PDA- und PCEA-Gruppe bei 1% der Patienten, bei Patienten mit i.v.-PCA bei 3% und bei denen mit peripheren Regionalverfahren bei 6%. Bei den rückenmarksnahen und peripheren Regionalverfahren waren es die motorischen und sensorischen Beeinträchtigungen, die von Patient oder Arzt wegen mangelnder Mobilisierungsmöglichkeit und neurologischer Beurteilbarkeit nicht toleriert wurden. Bei 6% der ‚Winnie-Blockaden‘ manifestierte sich ein Horner Syndrom, welches zum Abbruch des Katheterverfahrens führte. Von den 169 Patienten mit PCA-Pumpe wurde die Pumpe bei einem Patienten wegen massiver Obstipation, bei zwei Patienten aufgrund therapieresistenter Übelkeit und Erbrechen und bei zwei weiteren aufgrund zentralnervöser Nebenwirkungen abgebaut (siehe Tabelle 9).

	<b>PDA+PCEA</b>	<b>PCA</b>	<b>Regional</b>
<b>Mehrfachpunktion</b>	8%	-	-
<b>Duraperforation</b>	0,3%	-	-
<b>Dislokation</b>	7%	-	18%
<b>Diskonnektion</b>	2%	-	4%
<b>Filter/Systemwechsel</b>	7%	-	6%
<b>Pumpenfehlfunktion</b>	0,6%	3%	-
<b>Fehlverabreichung</b>	1x Heparinperfusor peridural	1x paravenös	-
<b>NW &gt; Therapieabbruch</b>	1%	1%	3%

Tabelle 9: Komplikationen und Nebenwirkungen (NW) mit Therapieabbruch als Folge

## **4. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurde die Qualität der perioperativen Schmerztherapie am Klinikum Großhadern der LMU München unter der Voraussetzung eines seit über 15 Jahren etablierten, gut funktionierenden und auch seit 2008 nach DIN EN ISO 9001 zertifizierten Akutschmerzdienstes untersucht. Die 1000 eingeschlossenen Patienten wurden je nach verfahrensspezifischer Versorgung in 4 Gruppen eingeteilt: in Patienten mit PDA (n=401), PCEA (n=305), i.v.-PCA (n=169) oder peripherem Regionalverfahren (n=125).

Insgesamt betrachtet waren die Patienten mit der postoperativen Schmerztherapie sehr zufrieden. Die Patientenzufriedenheit war bei Patienten mit PCEA am höchsten (95%), gefolgt von denen mit peripheren Regionalverfahren (94%), PDA (91%) und zuletzt denen mit i.v.-PCA (88%). Im Vergleich gegeneinander ergeben sich für die einzelnen Verfahren Besonderheiten, die im Folgenden genauer analysiert werden.

### **4.1. Analgesie**

Alle untersuchten Verfahren zeigten eine Abnahme der Schmerzintensität im postoperativen Verlauf, was unter Annahme eines fortschreitenden Heilungsprozesses zu erwarten war. Auffällig waren die durchwegs höheren Schmerzscores bei Patienten mit i.v.-PCA gegenüber denen mit Katheterverfahren. Handelte es sich in Ruhe um eine Differenz von etwa 0,5 Punkten auf der NRS, war es bei Bewegung, tiefem Einatmen oder Husten immerhin 1 Punkt in den ersten 3 postoperativen Tagen. Bei Bewegung betragen die mittleren Schmerzscores in der PCA-Gruppe annähernd NRS=5 am 1. postoperativen Tag und NRS=4 in den beiden folgenden Tagen. Frühe Mobilisierung und effektives Abhusten sind Voraussetzungen für eine schnelle Rekonvaleszenz im Sinne eines multimodalen perioperativen Rehabilitationskonzeptes (22). Aus diesem Grund ist die Messung des bewegungsabhängigen Schmerzes besonders wichtig (30).

Die genannten Unterschiede in den Schmerzscores decken sich mit den Befunden anderer Autoren: die durch eine Periduralanästhesie postoperativ erreichbare Schmerzlinderung ist der Analgesie unter parenteral verabreichten Opioiden deutlich überlegen (66, 67, 68, 62, 69).

Der initial höhere Zeit-, Personal-, und Materialaufwand einer Periduralanästhesie wird durch den höheren Patientenkomfort, die bessere Mobilisierbarkeit, seltener auftretende Allgemeinkomplikationen und möglicherweise sogar eine frühere Krankenhausentlassung

gerechtfertigt (22). So zeigten Patienten mit mehrfachen Rippenfrakturen eine geringere Pneumonierate und eine schnellere Entwöhnung vom Respirator im Vergleich zu Patienten, die mit systemisch verabreichten Opioiden behandelt wurden (70). Ob sich die Periduralanästhesie auch positiv auf die Mortalität auswirkt, bleibt aber weiterhin umstritten (71, 72). Möglicherweise beschränkt sich die Senkung der Mortalität auf die thorakale Katheteranlage bei kritisch kranken Patienten mit großen chirurgischen Eingriffen (28). Insbesondere die thorakale Periduralanästhesie trägt über Sympathikolyse im Splanchnikusgebiet zu einer früheren Aufnahme der postoperativen Darmtätigkeit bei (31). Eine Blockade der kardialen Sympathikusfasern mit Reduktion der Herzarbeit und Steigerung des myokardialen Blutflusses wird bei kardialen Risikopatienten als vorteilhaft eingestuft (73). Demgegenüber zeigt die lumbale Periduralanästhesie keinen solchen Effekt auf die gastrointestinale Motilität, und peripheres venöses ‚pooling‘ kann sogar zur Reduktion des myokardialen Blutflusses führen. Während es nämlich in den anästhesierten Arealen zu einer Sympathikusblockade kommt, wird der Sympathikus in den nicht anästhesierten Bereichen aktiviert (73). Dies sollte bei der Wahl der Punktionshöhe mitberücksichtigt werden, insbesondere bei Eingriffen im Mittel- und Unterbauch, bei denen die thorakale und die lumbale Periduralanästhesie alternative Verfahren darstellen (28). Erwünscht ist die lumbale Sympathikolyse bei gefäßchirurgischen Eingriffen. Hier kann sie die Reokklusionsrate verringern (29).

Im Rahmen der Akutschmerzvisite wird aufgrund der hohen interindividuellen Schmerzbewertung und der Subjektivität des Schmerzerlebens immer auch die Schmerzakzeptanz erfasst. Interessanterweise war in vorliegender Arbeit die Schmerzakzeptanz am 1. postoperativen Tag unter i.v.-PCA größer als unter PDA (90% versus 86%), obwohl die Patienten mit i.v.-PCA deutlich höhere Schmerzscores aufwiesen. Dieses statistisch zwar nicht signifikante, aber dennoch bemerkenswerte Ergebnis hängt vermutlich mit den Vorteilen eines patientenkontrollierten Verfahrens zusammen: der Patient kann selbstbestimmt auf Knopfdruck seine Analgesie steuern, ohne zeitliche Verzögerung durch Warten auf Pflegepersonal und Ärzte (41). Vermutlich führt diese Sicherheit und Eigenverantwortung zu Akzeptanz von höheren Schmerzintensitäten. Im Gegenzug wird ein Patient, dem in der präoperativen Aufklärung die Vorteile einer Periduralanästhesie angepriesen wurden, diese kaum schätzen, wenn bei Schmerzscores von NRS>3 in Ruhe ein Optimierungsbedarf besteht, die betreuende Station auf den Anaesthesiologen verweist und dieser nicht gleich zur Verfügung steht.

23% der PDA-Verfahren mussten am 1. postoperativen Tag bzw. in der Nacht zum ersten postoperativen Tag optimiert werden, was bedeutet, dass ein anaesthesiologischer Kollege den Patienten auf Station besucht und zusätzliche Boli von Lokalanästhetika appliziert oder die kontinuierliche Infusionsrate verändert hat. Von den Patienten mit PCEA bedurften im selben Zeitraum nur 10% einer Optimierung. Die Bolusapplikation auf Station darf nur durch einen Arzt durchgeführt werden, da sie mit kardiozirkulatorischen und systemisch toxischen Risiken verbunden ist (7). In unserer Klinik gibt es hierzu genaue Handlungsanweisungen in Form eines QM (Qualitätsmanagement)-Dokumentes. Bei mangelndem Anästhesieniveau soll zunächst der Blutdruck kontrolliert und eine Flüssigkeitsinfusion angehangen werden. Durch eine Testdosis soll eine mögliche intraspinale Katheterlage detektiert werden. Die weiteren fraktionierten Bolusgaben sollen unter regelmäßigen Blutdruckkontrollen erfolgen. Nach Beendigung dieser Maßnahmen soll das zuständige Pflegepersonal informiert und eine weitere Blutdruckkontrolle in 30 Minuten angeordnet werden. Der Patient darf 1 Stunde lang nicht ohne Hilfe das Bett verlassen. Somit bedeutet eine Optimierung mittels ärztlicher Bolusapplikation eine nicht unwesentliche Mehrarbeit für den Anaesthesiologen und damit verbunden erhöhte Personalkosten.

Anders verhielt es sich bei Patienten mit PCEA, welche während des gesamten Verfahrens bei unzureichender Analgesie Boli in bestimmten Zeitabständen abrufen und sich so selbst peridural titrieren konnten. Diese Patienten bedurften wesentlich seltener einer ärztlichen Optimierung. Somit scheint ein Ausbau der Versorgung mit PCEA-Systemen eine naheliegende Verbesserungsmöglichkeit zu sein. Inwiefern die Anschaffung neuer CADD®-Pumpen die Kosten von Mehrarbeit ärztlichen Personals übersteigt, bleibt zu diskutieren.

Der beschriebene Unterschied im Optimierungsbedarf von PDA und PCEA spiegelt sich auch in der Schmerzintensität und -akzeptanz wider. An den ersten beiden postoperativen Tagen findet sich sowohl in Ruhe als auch bei Bewegung eine Differenz von knapp 0,5 Punkten auf der NRS zu Gunsten der PCEA. Auffallend ist dabei die sehr viel höhere Schmerzakzeptanz unter PCEA am 1. postoperativen Tag (96% versus 86% unter PDA). Wir mutmaßen, dass die Möglichkeit von intermittierenden, bedarfsorientierten ‚Top-up‘- Boli durch den Patienten gegenüber der alleinigen kontinuierlichen Infusion bei PDA zu besserer Analgesie und geringerem ärztlichen Optimierungsbedarf geführt hat. Zu dieser Hypothese passt auch der deutlich geringere Zusatzbedarf an Nichtopiodanalgetika in der PCEA-Gruppe. Standl et al stellten in Einklang mit unseren Ergebnissen einen reduzierten Medikamentenverbrauch unter PCEA im Vergleich zu einer kontinuierlichen PDA fest (74). Die höhere Schmerzakzeptanz unter PCEA ist vermutlich zudem durch die ‚Knopfdruckfunktion‘ und die dadurch größere

Eigenständigkeit des Patienten in der Schmerzkontrolle mitbedingt. Eine solche Überlegenheit der PCEA gegenüber der PDA hinsichtlich Effektivität der Analgesie und geringeren Optimierungsbedarf durch Ärzte und Pflegepersonal fanden auch Nightingale et al in einer Untersuchung an Patienten mit Kolonresektion via Laparotomie (75).

An der hier vorliegenden Untersuchung könnte man einen systematischen Fehler aufgrund eingriffsspezifischer Patientenkollektive bemängeln. Die Patienten mit PDA wurden in Chirurgie und Orthopädie, die mit PCEA in Gynäkologie und Urologie operiert. Wiesen die Patienten mit PCEA nur deshalb niedrigere Schmerzscores auf, weil die Eingriffe an sich weniger schmerhaft waren? Um dieser Frage nachzugehen haben wir eine Subgruppenanalyse für Patienten nach vergleichbaren Laparotomien erstellt. Hinsichtlich der Schmerzintensität in Ruhe und bei Bewegung zeigte sich für Patienten nach Laparotomie ein dem Gesamtkollektiv sehr ähnliches Ergebnis, wenn auch mit geringerer statistischer Signifikanz, was die Unterschiede zwischen PDA und PCEA betrifft. Dies unterstützt unsere Annahme der Vergleichbarkeit der PDA-, PCEA- und PCA-Gruppe, wenn auch mit diskutierbaren Einschränkungen.

Periphere Regionalverfahren sind sehr spezifisch auf Eingriffe am Bewegungsapparat begrenzt. Aus diesem Grund haben wir diese statistisch nicht mit den anderen Analgesieverfahren verglichen. Die Ergebnisse haben wir dennoch um der anschaulichkeit willen graphisch gegenübergestellt. Daraus wird eine effektive postoperative Schmerzkontrolle und hohe Schmerzakzeptanz ersichtlich. Wie gut periphere Regionalverfahren sind, zeigten auch Borgeat et al an Patienten, die sich größeren Eingriffen an der Schulter unterzogen. Sie stellten die interskalenäre Regionalanalgesie einer Analgesie mittels i.v.-PCA gegenüber und fanden in der Regionalanalgesiegruppe eine bessere Schmerzkontrolle und höhere Patientenzufriedenheit (76). Im Rahmen des chirurgischen ‚Fast track‘ Konzeptes tragen periphere Regionalverfahren durch eine effiziente Analgesie und opioidsparende Effekte zu einer früheren Mobilisation und Entlassung nach Hause bei (77). Zudem kann eine regionale Sympathikolyse für eine bessere Perfusion des Operationsfeldes genutzt werden (7).

Aus unserer Datenerhebung geht im Weiteren hervor, dass unser Standard einer festen Zusatzmedikation mit Nichtopioidanalgetika zu peripheren Katheterverfahren von den Stationen umgesetzt wird: 94% der Patienten mit peripheren Regionalverfahren haben am 1. postoperativen Tag zusätzliche WHO-Stufe I Analgetika erhalten.

Denselben Standard gibt es auch für Patienten mit i.v.-PCA. Von diesen hatten immerhin 87% am Tag 1 nach ihrem Eingriff eine derartige Zusatzmedikation. Ziel eines balancierten

Pharmakotherapiekonzeptes ist es, die Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen zu reduzieren und durch Synergismus eine verbesserte analgetische Wirkung zu erreichen (24). Das Konzept einer sog. prozedurenspezifischen Schmerztherapie beinhaltet die Auswahl geeigneter Analgetika unter Berücksichtigung der eingriffsspezifischen Schmerzcharakteristik (27). Mittlere Schmerzscores bei Bewegung von NRS=4 und mehr in den ersten 3 postoperativen Tagen bei Patienten mit i.v.-PCA lassen die Frage auftreten, warum das so ist, und wie man die Schmerzkontrolle verbessern könnte.

Voraussetzung für eine suffiziente Analgesie unter i.v.-PCA ist eine angemessene ‚loading‘ Dosis zu Beginn des patientenkontrollierten Verfahrens. Dafür ist der anaesthesiologische Kollege zuständig, der die PCA-Pumpe am Patienten anbringt. Meist geschieht dies im Aufwachraum, seltener direkt auf Station. Möglicherweise könnte eine Optimierung dieser ärztlichen Bolustitration zu Beginn zu einer besseren Analgesie unter i.v.-PCA im Verlauf führen.

In unserem Haus ist es üblich, zur i.v.-PCA geeignete Nichtopiodanalgetika anzurufen, sofern nicht für alle WHO-Stufe I Analgetika Kontraindikationen bestehen. Das Medikament und dessen Dosis werden dabei in Abhängigkeit von der zu erwartenden Schmerzstärke und den Gegebenheiten des Patienten, wie beispielsweise Leber- und Nierenfunktion, gewählt. Hierbei werden NSAR vorzugsweise bei Knochen- und Weichteilschmerzen eingesetzt. Metamizol ist aufgrund seiner spasmolytischen Wirkkomponente besonders für viszerale Schmerzen geeignet. Paracetamol ist aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils ein Ausweichs- oder Kombinationspräparat bei allen Eingriffs- und Schmerzformen. Die analgetische Wirksamkeit von Paracetamol bei der Therapie postoperativer Schmerzen gegenüber den anderen Nichtopiodanalgetika ist umstritten. Zeigen die einen eine gleichwertige Effektivität von intravenösem Paracetamol (78), sehen die anderen eine deutliche Unterlegenheit desselben, auch der intravenösen Darreichungsform (58). Eine Kombination von Paracetamol mit einem NSAR oder Coxib scheint zu einer besseren Analgesie zu führen als die alleinige Gabe beider Substanzen (79). Genauso kann auch Metamizol zur Wirkungsverbesserung mit einem NSAR kombiniert werden (80).

## **4.2. Nebenwirkungen**

Unter den rückenmarksnahen Regionalverfahren wurde nicht nur eine bessere Analgesie, sondern auch eine deutlich geringere Inzidenz der meisten opioidbedingten Nebenwirkungen erzielt. Jediglich über Juckreiz klagten die Patienten mit PDA und PCEA häufiger. Diese Ergebnisse decken sich mit denen einer am selben Klinikum durchgeführten prospektiven, randomisierten Studie an 50 Patienten nach Thorakotomie (66).

Übelkeit und Erbrechen waren die häufigsten Beschwerden unter i.v.-PCA. Am 1. postoperativen Tag zeigten sich diese bei 22,8% der Patienten. Die Ätiologie ist zwar multifaktoriell, Opioide gelten aber als wichtige Auslöser. Daneben können eingriffsspezifische Faktoren eine Rolle spielen. Unser Patientenkollektiv umfasst neben Baucheingriffen, bei welchen eine höhere Inzidenz an Übelkeit und Erbrechen zu erwarten ist, ein breites chirurgisches Eingriffsspektrum (siehe Abbildung 6). Azad et al untersuchten Patienten allein nach Thoraxeingriffen und kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis: Patienten mit i.v.-PCA klagten wesentlich häufiger über Übelkeit und Erbrechen als Patienten mit rückenmarksnahem Regionalverfahren (66).

Ähnliches wie für die Übelkeit gilt für die Obstipation, womit am 3. postoperativen Tag 15% der Patienten der PCA-Gruppe Probleme hatten. Obstipation ist besonders nach abdominellen Eingriffen unerwünscht (20). Neben der Gabe von Antiemetika und Laxantien wird daher die Einsparung von Opioiden empfohlen, entweder durch den zusätzlichen Einsatz von Nichtopiodanalgetika oder durch Lokalanästhetika im Rahmen von rückenmarksnahen und peripheren Regionalverfahren (21). Die thorakale Periduralanästhesie soll sogar über Sympathikolyse die postoperative Darmtätigkeit fördern (31). Eine rasche Wiederherstellung der gastrointestinalen Funktion ist Teil des multimodalen perioperativen Rehabilitationskonzeptes (21). Nach diesem Konzept zielt eine gute postoperative Schmerztherapie nicht nur auf Schmerzreduktion, sondern vielmehr auf eine rasche Wiederherstellung des Gesamtorganismus ab (22).

Was die Sedierung betrifft, waren ebenfalls die Patienten mit i.v.-PCA im Nachteil. 16,5% der Patienten wiesen am Tag 1 nach dem Eingriff eine leichte Sedierung auf. Bei Risikopatienten sollte dabei an ein erhöhtes Sturz- und Frakturrisiko gedacht werden (45). In der vorliegenden Untersuchung fanden sich bei keinem einzigen Patienten eine starke Sedierung oder Atemdepression. Vermutungen legen nahe, dass die peridurale Verabreichung von Opioiden mit lokaler Wirkung an Opioidrezeptoren im Hinterhorn gegenüber der systemischen Gabe eine Reduktion der Dosis und Nebenwirkungen ermöglicht. Tatsächlich ist es so, dass

lipophile Opioide wie Fentanyl und Sufentanil infolge ihrer raschen vaskulären Absorption nur eine kurze Wirkdauer aufweisen (33). Die für eine längerfristige postoperative Analgesie nötige kontinuierliche Infusion führt wiederum zu erhöhten systemischen Spiegeln. Letzteres kann durch eine angemessene Kombination mit Lokalanästhetika reduziert werden (66). Das hydrophile Morphin hätte zwar aufgrund seiner längeren Verweildauer im Liquor eine längere Wirkdauer und geringere systemische Wirkkomponente, birgt dadurch aber auch das höhere Risiko einer rostralen Zirkulation mit später Atemdepression in sich (7). An unserer Klinik wird daher trotz Vorhandenseins eines Akutschmerzdienstes auf die rückenmarksnahe Gabe von Morphin aus Sicherheitsgründen verzichtet.

Anders als bei den anderen opioidbedingten Nebenwirkungen war Juckreiz in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Azad et al unter rückenmarksnahen Regionalverfahren häufiger und ausgeprägter zu verzeichnen als unter der i.v.-PCA (66). Juckreiz ist ein häufig beschriebenes Problem nach rückenmarksnaher Gabe von Opioiden (66). 11,5% der Patienten mit PCEA gaben am 1. postoperativen Tag Juckreiz an. Hierfür gibt es genaue Handlungsanweisungen an unserer Klinik: wird durch ein Antihistaminikum keine Besserung der Symptomatik erzielt, wird im zweiten Schritt der Periduralkatheter ohne Opioid bestückt. Einer hierdurch entstehenden möglichen Verschlechterung der Schmerzsymptomatik kann mit einer Steigerung der Lokalanästhetikadosierung, zusätzlichen Nichtopiodanalgetika oder intravenösen Opioiden begegnet werden. Hinsichtlich der Pathophysiologie des Juckreizes werden  $\mu$ -rezeptorvermittelte Reaktionen diskutiert, der genaue Mechanismus ist aber noch unklar (66). Periphere Regionalverfahren wurden nur mit Lokalanästhetika bestückt und zeigten dementsprechend keine opioidinduzierten Nebenwirkungen. Die Tatsache, dass diese Patienten nicht über Juckreiz klagten, unterstützt die Hypothese der  $\mu$ -rezeptorvermittelten Ursache des Juckreizes.

Unter peripherer Regionalanalgesie zeigten sich vermehrt motorische und sensorische Beeinträchtigungen, die in 6% der Fälle eine Beendigung des Analgesieverfahrens zur Folge hatten. Komplette motorische und sensorische Blockaden können postoperativ neurologische Schäden verschleieren und sind daher insbesondere bei den Kollegen der operativen Disziplinen und zudem aus Gründen einer mangelnden Mobilisierungsmöglichkeit unerwünscht (29). Bei 6% der ‚Winnie-Blockaden‘ manifestierte sich ein Horner Syndrom (Miosis, Ptosis, Enophthalmus) durch Mitbeteiligung des Ganglion stellatum des Sympathikus, welches ebenso zu einem Abbruch des Katheterverfahrens führte. In der Literatur wird die Inzidenz eines Horner Syndroms bei interskalenärer Blockade mit 12,5-75% angegeben (37). Obgleich das Horner Syndrom keine Komplikation, sondern eine

vorübergehende und harmlose Nebenwirkung ist, wird es vom Patienten als unangenehm und beängstigend empfunden (37).

Bei rückenmarksnahen Regionalverfahren waren motorische und sensorische Blockaden bei 1% der Patienten Grund für einen Therapieabbruch. Durch die peridurale Kombination von Lokalanästhetika mit Opioiden können beide in ihrer Dosis reduziert werden (29). Durch eine niedrige Konzentration von geeigneten Lokalanästhetika werden neben sympathischen B-Fasern überwiegend schmerzleitende A- $\delta$ - und C-Fasern blockiert, während motorische A- $\alpha$  und A- $\gamma$ -Fasern kaum beeinträchtigt werden. Man spricht hierbei von einer sog. Differentialblockade (7). Bei der lumbalen Anlage sind trotzdem in etwa 3% der Fälle motorische und sensible Ausfallerscheinungen zu erwarten (7). Auch ohne Beeinträchtigung der Motorik muss eine mögliche Störung der Tiefensensibilität und somit der Koordination bei der Mobilisierung berücksichtigt werden.

### **4.3. Komplikationen**

In unserem Kollektiv von 1000 Patienten kam es zu keinen ernsthaften Komplikationen wie periduralem Abszess bzw. Hämatom, bleibenden neurologischen Schäden oder bedrohlicher Atemdepression (81, 82, 7).

Das geschätzte Risiko eines periduralen Abszesses liegt zwischen 1:1000 und 1:100 000 (81). Für peridurale Hämatome ergab eine schwedische Untersuchung an 1,7 Millionen Menschen eine Inzidenz von 1:200 000 in der Geburtshilfe und 1:3600 für orthopädische Eingriffe bei weiblichen Patienten (82). Persistierende neurologische Schädigungen nach Periduralanästhesie sind mit 1:100 000 extrem selten, wobei angemerkt werden muss, dass Angaben zur Inzidenz neurologischer Defizite schwierig sind, da auch operationsbedingte Ursachen möglich sind (7). Die Inzidenz eines Querschnitts oder Todes nach neuroaxialer Blockade wurde zuletzt im Bereich von 0,7:100 000 bis 1,8:100 000 angegeben und erscheint damit höher als bisher angenommen (83, 84). Am Klinikum Großhadern der Universität München überblicken wir seit der Einführung des Akutschmerzdienstes bis zum Ende der Rekrutierungsphase der vorliegenden Evaluation insgesamt eine Zahl von 44 296 Patienten. Hierbei zeigte sich in nur 2 Fällen ein peridurales Hämatom und bei weiteren 2 Patienten ein periduraler Abszess. Dies ist vermutlich auf klare Standards hinsichtlich Patientenauswahl, Anlage, Betreuung und Entfernung der Periduralkatheter, permanent überarbeitet auf Basis der aktuellen Literatur, zurückzuführen.

Tägliche Kontrollen der Einstichstelle mit Desinfektion und Pflasterwechsel (Cutioplast®) sind für die Früherkennung eines möglichen Infektionsherdes unerlässlich. Bei 25,6% der Patienten mit rückenmarksnahem Regionalverfahren war die Einstichstelle am letzten Tag gerötet, 6,7% davon stark. Eine druckdolente Einstichstelle wiesen hingegen nur 0,4% der Patienten mit PDA oder PCEA auf. Die Patienten bemerken demnach eine gerötete Einstichstelle zunächst nicht selbst, was verdeutlicht, wie wichtig die tägliche Kontrolle durch den Akutschmerzdienst ist.

Eine lange Katheterliegedauer stellt einen weiteren Risikofaktor für einen periduralen Abszess dar. Die mittlere Liegedauer unserer rückenmarksnahen Katheterverfahren betrug in der PDA-Gruppe  $3,8 \pm 0,08$  Tage und in der PCEA-Gruppe  $3 \pm 0,07$  Tage. Dies steht in Einklang mit den in der S3-Leitlinie der DIVS (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie) empfohlenen 2-6 Behandlungstagen, abhängig u.a. von der Art des Eingriffs, der Schmerztoleranz, der Mobilisierbarkeit, dem Lokalbefund der Einstichstelle und dem Patientenwunsch (29). Nach Thoraxeingriffen wird der Periduralkatheter meist erst nach Entfernung der Thoraxdrainagen gezogen und liegt somit besonders lange, um durch eine gute Analgesie effektives Abhusten zu ermöglichen und damit Komplikationen wie Atelektasen oder Pneumonien zu vermeiden. Im Vergleich dazu kann der Periduralkatheter nach Prostatektomien sehr viel eher, in der Regel schon am 2. postoperativen Tag, entfernt werden. Um das Risiko eines periduralen Hämatoms zu minimieren, gibt es an unserer Klinik genaue Anweisungen hinsichtlich des Umgangs mit antithrombotischer Medikation und den einzuhaltenden Zeitintervallen sowie notwendigen Laborwertkontrollen bei Anlage und Entfernung von rückenmarksnahen Regionalverfahren. Diese sind an die Empfehlungen der DGAI (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin) angelehnt, welche erstmals 2003 herausgegeben und 2007 überarbeitet wurden (85, 86).

Tägliche Visiten durch den Akutschmerzdienst sind nötig, um ggf. auftretende Komplikationen frühzeitig zu erkennen (7). Mögliche Hinweise auf eine peridurale Raumforderung sind motorische und sensible Ausfälle trotz Unterbrechung der Zufuhr des Lokalanästhetikums, Blasen- und Mastdarmstörungen, radikuläre Symptome und Rückenschmerzen. Bei Verdacht auf eine solche Raumforderung sind unverzüglich diagnostische Maßnahmen einzuleiten: erste Wahl ist die Magnetresonanztomographie (MRT), zweite Wahl sind die Computertomographie (CT) oder die Myelographie (7). Eine gegebenenfalls notwendige operative Entlastung sollte möglichst innerhalb von 6 bis maximal 12 Stunden erfolgen, da die Schäden sonst irreversibel sind (29). In der hier vorliegenden Untersuchung war bei keinem Patienten eine weiterführende Diagnostik notwendig.

Daten zur Häufigkeit von Nervenschäden nach peripherer Regionalanästhesie schwanken zwischen 0 und 10% (37). Die Inzidenz liegt höher als bei rückenmarksnahen Verfahren, die Folgen sind aber meist weniger schwerwiegend. Bei erhöhtem Blutungsrisiko gilt auch für periphere Regionalverfahren eine kritische Risiko-Nutzen-Abwägung. Es sollten Blockaden bevorzugt werden, bei denen ein ggf. punktiertes Gefäß gut komprimiert werden kann (37). Eine weitere ernstzunehmende Komplikation peripherer Katheterverfahren ist die Infektion. Die Angaben bezüglich der Inzidenz sind uneinheitlich, zwischen 0 und 7,4% (37). Erwartungsgemäß steigt die Infektionsrate mit der Länge der Liegedauer an (87). Eine Untersuchung an Femoraliskathetern hat gezeigt, dass viele Katheter schon nach wenigen Tagen bakteriell besiedelt sind (88). Wichtige Anzeichen eines beginnenden Infektes sind wie bei den rückenmarksnahen Regionalverfahren Rötung, Schwellung und Druckschmerz an der Kathetereinstichstelle (87). Unsere peripheren Regionalkatheter lagen im Mittel nur  $2,6 \pm 0,11$  Tage, immerhin 8% waren am letzten Tag an der Einstichstelle gerötet, 2,4% davon stark, in keinem Fall wurde eine Druckdolenz angegeben.

Eine sehr unangenehme Komplikation der PDA-Anlage ist die akzidentielle Duraperforation mit heftigen, lageabhängigen Kopfschmerzen als mögliche Folge. In vorliegender Arbeit kam es bei 707 Anlagen eines Periduralkatheters in 2 Fällen zu einer akzidentiellen Duraperforation, in beiden Fällen ohne postpunktionellen Kopfschmerz. Eine Erklärung dafür ist, dass Patientinnen der Geburtshilfe überdurchschnittlich häufig von postpunktionellen Kopfschmerzen betroffen sind, welche in unserem Patientenkollektiv nicht vertreten waren (34).

Von den erfolgreich platzierten Periduralkathetern dislozierten 7%, von den peripheren Regionalkathetern sogar 18%, insbesondere die „Winnie-Katheter“ und axillären Plexuskatheter. In der Literatur gibt es hierzu keine exakten Zahlen (37). Der Anteil der Dislokationen erscheint jedenfalls hoch und liegt vermutlich zum Teil an einer mangelhaften Annaht- und Fixierungstechnik. Bei den Plexuskatheren der oberen Extremität birgt der große Bewegungsumfang von Hals und Oberarm eine hohe Dislokationsgefahr in sich. Die Plexuskatheter der unteren Extremität sind bei Bettlägrigkeit dementsprechend weniger dislokationsgefährdet. Bei Patienten mit disloziertem Katheterverfahren wird vom Akutschmerzdienst ein alternatives schmerztherapeutisches Konzept angeordnet. Dies kann eine balancierte Pharmakotherapie oder auch eine Umstellung auf eine i.v.-PCA bedeuten.

In unserer Untersuchung kam es in einem Fall zu einer periduralen Fehlverabreichung von Heparin über einen Perfusor. Um derartige, potentiell höchst gefährliche Verwechslungen in Zukunft zu vermeiden, werden am Klinikum Großhadern nur noch farblich markierte und

somit eindeutig erkennbare Applikationssysteme verwendet. Vertrautheit des Pflegepersonals auf den Stationen mit den Applikations- und Pumpensystemen ist wichtig, um mögliche Fehler zu vermeiden oder frühzeitig zu erkennen. Bei 1000 betreuten Patienten zeigten sich in immerhin 5 Fällen bei PCA und 4 Fällen bei PCEA ein fehlender Anschluss des Drückers für die Bolusapplikation oder nicht versperrte Pumpeneinstellungen. Letzteres hätte beispielsweise über eine fehl eingestellte hohe Basalrate zu einer gefährlichen Atemdepression führen können.

Die Sicherheit des PCA-Konzepts basiert auf einem negativen Feedback- Kontrollsysteem. Ist der Patient sehr stark sediert, wird er es nicht mehr schaffen, den Knopf für die Bolusapplikation zu betätigen, was somit die lebensbedrohliche Atemdepression verhindert. Mit einer kontinuierlichen Basalinfusion wird diese Sicherheitsschleife umgangen. Aufgrund gehäuften Auftretens von Ateminsuffizienz und fehlender Vorteile sollte auf eine Basalrate bis auf Ausnahmefälle (z.B. chronische Schmerzpatienten) verzichtet werden (40, 89). Bei alleiniger Bolusapplikation liegt die geschätzte Inzidenz einer Atemdepression bei 0,25% (39). Grass differenzierte zwischen zwei Gruppen von Risikofaktoren für eine Atemdepression unter i.v.-PCA: hohes Alter, obstruktives Schlafapnoe Syndrom (OSAS), respiratorische Insuffizienz, Niereninsuffizienz und zusätzliche Gabe von Sedativa zählen zu den patientenbedingten Risikofaktoren. Programmierfehler, akzidentielle Bolusapplikation im Rahmen des Spritzenwechsels und fehlendes Rückschlagventil im Infusionsschenkel sind technisch oder durch Bediener bedingte Risikofaktoren (40). Ein Fallbericht beschreibt eindrücklich den tödlichen Ausgang einer fehlerhaften Morphinkonzentration bei einer 19jährigen Frau nach Kaiserschnitt (90). Die Pumpenprogrammierung ist ärztliche Aufgabe und verlangt größte Sorgfalt und Genauigkeit. Das Pflegepersonal muss im Umgang mit den Pumpensystemen ebenso vertraut und sich der Fehlerquellen bewusst sein (40). Neben Schulungen von Ärzten und Pflegepersonal ist auch die Aufklärung von Patienten und Angehörigen aus Sicherheitsgründen nicht zu vernachlässigen. Nur der Patient selbst darf den Drucker betätigen. Die Bedienung durch Familienangehörige hat in der Vergangenheit zu Fällen mit Atemdepression geführt (91).

Die Gefahr der Atemdepression wird durch eine zusätzliche Gabe von Sedativa und intravenösen Opioiden sowohl bei rückenmarksnahen Regionalverfahren als auch bei i.v.-PCA erhöht und sollte deshalb möglichst vermieden werden (7).

#### **4.4. Logistische Voraussetzungen**

Angesichts der potentiell katastrophalen Folgen von Katheterverfahren und i.v.-PCA ist ein gut funktionierender Akutschmerzdienst für die sichere Anwendung unabdingbar (7). Der hohe ärztliche Optimierungsbedarf insbesondere bei Patienten mit PDA am 1. postoperativen Tag, die nicht unerhebliche Rate an Katheterdislokationen und die mitunter beeinträchtigenden Nebenwirkungen verdeutlichen, dass die Patienten einer täglichen Visite durch den Akutschmerzdienst bedürfen. Dieser wurde am Klinikum Großhadern 1995 eingeführt und ist mittlerweile ein etablierter Dienst mit über 10 000 Patientenkontakten jährlich. Geht man davon aus, dass die heute zur Verfügung stehenden Analgesieverfahren und Analgetika sicher und effektiv sind, liegen Mängel in der schmerztherapeutischen Patientenversorgung vor allem an unzureichender Umsetzung der Konzepte aufgrund von Defiziten in Organisation und Ausbildung (64, 65).

In unserer Untersuchung waren immerhin 12% der Patienten mit i.v.-PCA und 9% derer mit PDA mit ihrer Schmerztherapie nicht zufrieden. Wir vermuten, dass diese Patienten bei unzureichender Analgesie nicht ausreichend schnell durch einen zuständigen Arzt versorgt werden konnten. Am Klinikum Grosshadern ist an Werktagen von 7:30 Uhr bis 16:00 Uhr der Arzt des Akutschmerzdienstes für die Patienten mit spezifischen Analgesieverfahren zuständig und jederzeit verfügbar. Außerhalb dieser Dienstzeiten, also nachts sowie an Wochenend- und Feiertagen, fällt ihre Versorgung aus Personalkostengründen in den zusätzlichen Aufgabenbereich des anaesthesiologischen Dienstarztes. Ist dieser beispielsweise im Operationssaal gebunden, kann es zu Engpässen in der Betreuung der Schmerzpatienten kommen. Wie und ob dieses Problem in Zukunft gelöst werden kann, bleibt zu diskutieren.

Für eine optimale Versorgung auch in der Nacht werden junge anaesthesiologische Kollegen vor Aufnahme ihrer Tätigkeit innerhalb des Akutschmerzdienstes in die jeweiligen Analgesieverfahren und die dazugehörigen Pumpen eingewiesen. Zudem liegen genaue Handlungsanweisungen zum Vorgehen bei unzureichender Analgesie, Nebenwirkungen und Komplikationen vor. Bei weiterreichenden Fragen ist jederzeit ein anaesthesiologischer Oberarzt erreichbar.

Für Ärzte und Pflegekräfte der Stationen werden regelmäßige Fortbildungen angeboten. Sie sind es, die Nebenwirkungen und Komplikationen frühzeitig erkennen müssen, um ernstere Folgen zu vermeiden. Für die adäquate Umsetzung der durch den Akutschmerzdienst angeordneten Therapieempfehlungen sind ebenfalls Ärzte und Pflegekräfte der Stationen verantwortlich, und damit wesentlich am Erfolg der postoperativen Schmerztherapie beteiligt.

Laut einer Untersuchung an 25 deutschen Kliniken lagen Schmerzintensitäten, die noch zu einer guten Benotung der Schmerztherapie durch die Patienten führten, postoperativ im Mittel in Ruhe bei NRS 3 und bei Bewegung bei NRS 4 (61). Diese Bedingungen wurden in der hier vorliegenden Erhebung mit Ausnahme der Patienten mit i.v.-PCA am 1. postoperativen Tag erfüllt. Daraus und aus der hohen Patientenzufriedenheit wird ersichtlich, dass die postoperative Schmerztherapie im Rahmen eines etablierten Akutschmerzdienstes sehr gut ist, aber Raum für Verbesserungsmöglichkeiten offen lässt.

## **5. Zusammenfassung**

In einer prospektiven Erhebung an 1000 Patienten wurde am Klinikum Großhadern der LMU München die Qualität der perioperativen Schmerztherapie im Rahmen eines etablierten anaesthesiologischen Akutschmerzdienstes untersucht. Die Patienten wurden mit einem Katheterverfahren (rückenmarksnaher oder peripherer Regionalkatheter) oder einer i.v.-PCA versorgt.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass die postoperative Analgesie durch rückenmarksnahe Regionalverfahren der patientenkontrollierten Verabreichung von intravenösen Opioiden überlegen ist. Die Patienten mit i.v.-PCA wiesen sowohl in Ruhe als auch bei Bewegung durchwegs höhere Schmerzscores auf. Interessanterweise war bei ihnen dennoch am 1. postoperativen Tag die Schmerzakzeptanz höher als unter kontinuierlicher PDA, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass die PCA den Patienten die Kontrolle ihrer Schmerzen und somit eine gewisse Unabhängigkeit von der Schmerzmedikation durch das Stationspersonal ermöglicht. Ist ein regionales Katheterverfahren kontraindiziert, so bietet die i.v.-PCA daher durchaus eine gute Alternative.

Der Vergleich von kontinuierlicher PDA versus patientenkontrollierter PDA (PCEA), die Boli des Patienten ermöglichte, ergab einen signifikant geringeren Optimierungsbedarf, eine deutlich bessere Analgesie und eine geringere Zusatzmedikation mit Nichtopiodanalgetika in der PCEA-Gruppe.

Von den Patienten mit PDA bedurfte beinahe jeder 4. Patient in der Nacht zum bzw. am 1. postoperativen Tag einer potentiell gefährlichen, ärztlichen Optimierung mittels Bolusapplikation auf Station. Dies bedeutet einen erhöhten Arbeitsaufwand für den Anaesthesiologen und damit verbunden erhöhte Personalkosten. Eine naheliegende Verbesserungsmöglichkeit wäre der Ausbau der Bestückung mit CADD®-Pumpen für die patientenkontrollierte PDA.

Beachtenswert waren in vorliegender Arbeit die gute Analgesie und hohe Schmerzakzeptanz unter den peripheren Regionalverfahren im Bereich des Plexus cervicobrachialis und des Plexus lumbalis.

Hinsichtlich der opioidinduzierten Nebenwirkungen ergab vorliegende Untersuchung, dass Sedierung, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation unter i.v. PCA deutlich häufiger auftreten als unter den rückenmarksnahen Katheterverfahren. Mit Juckreiz verhielt es sich umgekehrt:

dieser manifestierte sich vermehrt bei periduraler Opioidapplikation. Insgesamt waren die Nebenwirkungen aber gut beherrschbar.

Wie wichtig die tägliche Kontrolle der Einstichstelle mit Desinfektion und Pflasterwechsel ist, zeigen aus dieser Studie hervorgegangene Daten zu Rötung und Druckdolenz der Einstichstelle. Diese war am Tag der Katheterentfernung bei knapp 19% der Patienten mit Periduralkatheter leicht und bei knapp 7% stark gerötet.

Schwere Komplikationen wie ein periduraler Abszess bzw. Hämatom, bleibende neurologische Schäden oder eine bedrohliche Atemdepression sind unter den 1 000 Patienten nicht aufgetreten. Dies war bei dieser Fallzahl auch nicht zu erwarten. Seit der Einführung des Akutschmerzdienstes im Jahre 1995 wurden in Großhadern über 44 000 Patienten postoperativ mit i.v.-PCA, PDA, PCEA oder peripheren Katheterverfahren versorgt. Hierbei zeigten sich nur 2 Fälle eines periduralen Hämatoms und 2 weitere eines periduralen Abszesses, was im Bereich der international beobachteten Inzidenzen liegt. Dass diese Komplikationen auftreten können, verdeutlicht den hohen Stellenwert von klaren, am Klinikum Großhadern der Universität München mittlerweile auch zertifizierten Standards hinsichtlich Patientenauswahl, Anlage, Betreuung und Entfernung der einzelnen Verfahren. Betrachtet man zuletzt die Patientenzufriedenheit, so war diese bei den untersuchten spezifischen Analgesieverfahren durchwegs sehr hoch, wenngleich sich zwischen den einzelnen Verfahren kleine Unterschiede fanden. Am zufriedensten waren die Patienten mit PCEA, gefolgt von denen mit peripheren Regionalverfahren, PDA und zuletzt denen mit PCA.

Die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich Analgesie und Patientenzufriedenheit, Nebenwirkungen und Komplikationen rechtfertigen den hohen Aufwand einer täglichen Akutschmerzdienstvisite durch einen eigens dafür vorgesehenen Arzt in Begleitung einer Pflegekraft. Ein rundum die Uhr verfügbarer ärztlicher Ansprechpartner für Patienten mit spezifischen Analgesieverfahren ist zudem unerlässlich. Aufgabe der Pflegekräfte und Ärzte der Stationen ist es, die vom Akutschmerzdienst angeordneten Therapieempfehlungen adäquat umzusetzen und etwaige Nebenwirkungen und Komplikationen frühzeitig zu erkennen. Alle Beteiligten bedürfen dafür ausführlichen Einweisungen und regelmäßigen Fortbildungen.

Eine effiziente perioperative Schmerztherapie ist nicht nur aus ethischen und humanitären, sondern auch aus medizinischen Gründen im Rahmen einer multimodalen perioperativen Rehabilitation und als Prävention chronischer postoperativer Schmerzen notwendig. Die

vorliegende Arbeit zeigt, dass diese Ziele mittels eines gut ausgebildeten und organisierten Akutschmerzdienstes erreicht werden können.

## **Literaturverzeichnis**

1. Witte W. Schmerz und Anästhesiologie. Aspekte der Entwicklung der modernen Schmerztherapie im 20. Jahrhundert. *Anästhesist* 60: 555-66, 2011.
2. Loeser JD, Treede RD. Review: The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 137: 473-7, 2008.
3. Melzack R, Wall PD. Review: Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150: 971-9, 1965.
4. Handwerker HO. Von Descartes bis zur fMRI. Schmerztheorien und Schmerzkonzepte. *Schmerz* 21: 307-17, 2007.
5. Birbaumer N., Larbig W. Clinicopsychologic pain management. *Internist* 27: 452-8, 1986.
6. Ulrich RS. View through a window may influence recovery from surgery. *Science* 224: 420-1, 1984.
7. Angster R, Hainsch-Müller I. Postoperatives Schmerzmanagement. *Anästhesist* 54: 505-33, 2005.
8. Schaible HG. Pathophysiologie des Schmerzes. *Orthopäde* 36: 8-16, 2007.
9. Niesert W, Zenz M. Prophylaxe chronischer Schmerzen. *Deutsches Ärzteblatt* 22: 1586-93, 2005.
10. Ji RR, Woolf CJ. Review. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis* 8: 1-10, 2001.

11. Azad SC, Zieglgänsberger W. Was wissen wir über die Chronifizierung von Schmerz? Schmerz 17: 441-4, 2003.
12. Sandkühler J. Topical review. Learning and memory in pain pathways. Pain 88: 113-118, 2000.
13. Davies HTO, Crombie IK, Macrae WA, Rogers KM. Pain clinic patients in northern Britain. Pain Clin 5: 129-35, 1992.
14. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. Br J Anaesth 101: 77-86, 2008.
15. Eklund A, Montgomery A, Bergkvist L, Rudberg C; Swedish Multicentre Trial of Inguinal Hernia Repair by Laparoscopy (SMIL) study group. Chronic pain 5 years after randomized comparison of laparoscopic and Lichtenstein inguinal hernia repair. Br J Surg 97: 600-8, 2010.
16. Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. Eur J Cardiothorac Surg 36: 170-80, 2009.
17. Wallace MS, Wallace AM, Lee J, Dobke MK. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. Pain 66: 195-205, 1996.
18. Courtney CA, Duffy K, Serpell MG, O'Dwyer PJ. Outcome of patients with severe chronic pain following repair of groin hernia. Br J Surg 89: 1310-4, 2002.
19. Kehlet H, Wilmore DW. Review: Multimodal strategies to improve surgical outcome. Am J Surg 183: 630-41, 2002.
20. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery and challenges in postoperative recovery. Lancet 362: 1921-28, 2003.
21. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anaesth 78: 606-17, 1997.

22. Hensel M, Schwenk W, Bloch A, Raue W, Stracke S, Volk T, v. Heymann C, Müller JM, Kox JW, Spies C. Die Aufgabe der Anästhesiologie bei der Umsetzung operativer ‚Fast track-Konzepte‘. Darstellung am Beispiel der Fast-track-Kolonchirurgie. *Anästhesist* 55: 80-92, 2006.
23. Brodner G, Pogatzki E, Van Aken H. Ein modernes Konzept zur postoperativen Schmerztherapie. *Anästhesist* 46: 124-31, 1997.
24. Kehlet H, Dahl JB. The value of ‚Multimodal‘ or ‚Balanced Analgesia‘ in Postoperative Pain Treatment. *Anaesth Analg* 77: 1048-1056, 1993.
25. Gray A, Kehlet H, Bonnet F, Rawal N. Predicting postoperative analgesia outcomes: NNT league tables or procedure-specific evidence? *Br J Anaesth* 94: 710-714, 2005.
26. White PF, Kehlet H. Improving Postoperative Pain Management: What are the unresolved issues? *Anesthesiology* 112: 220-5, 2009.
27. Kehlet H, Wilkinson RC, Fischer HB, Camu F; Prospect Working Group. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 21: 149-159, 2007.
28. Reichl S, Pogatzki-Zahn E. Konzepte zur perioperativen Schmerztherapie. Eine kritische Bestandsaufnahme. *Anästhesist* 58: 914-30, 2009.
29. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS). S3-Leitlinie, ‚Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen‘. AWMF-Register Nr. 041/001, Stand 21.05.2007 inkl. Änderungen vom 20.04.2009
30. Srikantharajah S, Gilron I. Systematic review of movement-evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: A fundamental distinction requiring standardized measurement. *Pain* 152: 1734-9, 2011.
31. Brodner G, Meißner A, Rolf N, Van Aken H. Die thorakale Epiduralanästhesie - mehr als ein Anästhesieverfahren. *Anästhesist* 46: 751-62, 1997.

32. Schulz-Stübner S. Lokalanästhetika. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B (Hrsg). Die Anästhesiologie. 2. Auflage, 2008. S. 349-50.
33. Chrubasik J, Wüst H, Schulte-Mönting J, Thon K, Zindler M. Relative analgesic potency of epidural fentanyl, alfentanil, and morphine in treatment of postoperative pain. *Anesthesiology* 68: 929-33, 1988.
34. Gerheuser F, Roth A. Periduralanästhesie. *Anästhesist* 56: 499-526, 2007.
35. Craß D, Gerheuser F. Regionalanästhesie. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B (Hrsg). Die Anästhesiologie. 2. Auflage, 2008. S. 645-48.
36. Marhofer P, Harrop-Griffiths W, Kettner SC, Kirchmair L. Fifteen years of ultrasound guidance in regional anesthesia: Part 1. *Br J Anaesth* 104: 538-46, 2010.
37. Neuburger M, Büttner J. Komplikationen bei peripherer Regionalanästhesie. *Anästhesist* 60: 1014-26, 2011.
38. Casati A, Borghi B, Fanelli G, Montone N, Rotini R, Fraschini G, Vinciguerra F, Torri G, Chelly J. Interscalene brachial plexus anesthesia and analgesia for open shoulder surgery: a randomized, double-blinded comparison between levobupivacaine and ropivacaine. *Anesth Analg* 96: 253-9, 2003.
39. Sztark F, Malgat M, Dabardie P, Mazat JP. Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on the heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 88: 1340-9, 1998.
40. Grass JA. Patient-Controlled Analgesia. *Anesth Analg* 101: 44-61, 2005.
41. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev: CD003348, 2006.

42. Schäfer M, Zöllner C. Opioide. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B (Hrsg). Die Anästhesiologie. 2. Auflage, 2008. S. 252-94.
43. Jage J, Laufenberg-Feldmann R, Heid F. Medikamente zur postoperativen Schmerztherapie: Bewährtes und Neues. Teil 2: Opioide, Ketamin und Gabapentinoide. *Anästhesist* 57: 491-8, 2008.
44. Cascorbi I. Analgetika. In: Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A (Hrsg). Praktische Schmerztherapie. 2.Auflage, 2011. S. 238.
45. Brack A, Rittner HL, Schäfer M. Nichtopiodanalgetika zur perioperativen Schmerztherapie. Risiken und rationale Grundlagen für den Einsatz bei Erwachsenen. *Anästhesist* 53: 263-80, 2004.
46. Garcia Rodriguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* 132: 498-506, 2006.
47. Whelton A. Clinical implications of nonopioid analgesia for relief of mild-to-moderate pain in patients with or at risk for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 97: 3-9, 2006.
48. Hennekens CH, Borzak S. Cyclooxygenase-2 inhibitors and most traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs cause similar moderately increased risks of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 13: 41-50, 2008.
49. Warner TD, Mitchell JA. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 371: 270-3, 2008.
50. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 352: 1081-91, 2005.

51. Schug SA, Joshi GP, Camu F, Pan S, Cheung R. Cardiovascular safety of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors parecoxib and valdecoxib in the postoperative setting: an analysis of integrated data. *Anesth Analg* 108: 299-307, 2009.
52. Joshi GP, Gertler R, Fricker R. Cardiovascular thromboembolic adverse effects associated with cyclooxygenase-2 selective inhibitors and nonselective antiinflammatory drugs. *Anesth Analg* 105: 1793-804, 2007.
53. Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramer MR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth Anlag* 96: 68-77, 2003.
54. Marret E, Flahault A, Samama CM, Bonnet F. Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy. *Anesthesiology* 98: 1497-502, 2003.
55. Randerath WJ, Galetke W. Übersichtsarbeit. Differentialdiagnose der rezidivierenden Polyposis nasi: Das Analgetika-Asthma-Syndrom. *Dtsch Ärztebl* 46: A3178-83, 2007.
56. Edwards JE, McQuay HJ. Dipyrone and agranulocytosis: what is the risk? *Lancet* 360: 1438, 2002.
57. Jage J, Laufenberg-Feldmann R, Heid F. Medikamente zur postoperativen Schmerztherapie: Bewährtes und Neues. Teil 1: Nichtopioide. *Anästhesist* 57: 382-90, 2008.
58. Zahn PK, Sabatowski R, Schug SA, Stamer UM, Pogatzki-Zahn EM. Paracetamol für die perioperative Analgesie. Alte Substanz - neue Erkenntnisse. *Anästhesist* 59: 940-52, 2010.
59. Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, Rimm EB, Willett WC, Fuchs CS. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 113: 1578-87, 2006.

60. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 46: 500-7, 2005.
61. Maier C, Nestler N, Richter H, Hardingham W, Pogatzki-Zahn E, Zenz M, Osterbrink J. Qualität der Schmerztherapie in deutschen Krankenhäusern. *Dtsch Ärztebl Int* 107: 607-14, 2010.
62. Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth* 101: 832-40, 2008.
63. Kinstner C, Likar R, Sandner-Kiesling A, Hutschala D, Pipam W, Gustorff B. Qualität der postoperativen Schmerztherapie in Österreich. Bundesweite Umfrage unter allen anästhesiologischen Abteilungen. *Anästhesist* 60: 827-34, 2011.
64. Bernd W, Seintsch H, Amstad R, Burri G, Weber V. Organisationsmodell der postoperativen Schmerztherapie am Beispiel eines Krankenhauses der Regelversorgung. *Anästhesist* 53: 531-42, 2004.
65. Powell AE, Davies HTO, Bannister J, Macrae WA. Challenge of improving postoperative pain management: case studies of three acute pain services in the UK National Health Service. *Br J Anaesth* 102: 824-31, 2009.
66. Azad SC, Groh J, Beyer A, Schneck D, Dreher E, Peter K. Kontinuierliche Periduralanalgesie versus patientenkontrollierte intravenöse Analgesie. Schmerztherapie nach Thorakotomien. *Anästhesist* 49: 9-17, 2000.
67. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a metaanalysis. *JAMA* 290: 2455-2463, 2003
68. Wu CL, Cohen SR, Richman JM, Rowlingson AJ, Courpas GE, Cheung K, Lin EE, Liu SS. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural

- analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology* 103: 1079-88, 2005.
69. Ferguson SE, Malhotra T, Seshan VE, Levine DA, Sonoda Y, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. A prospective randomized trial comparing patient-controlled epidural analgesia to patient-controlled intravenous analgesia on postoperative pain control and recovery after major open gynecologic cancer surgery. *Gynecol Oncol* 114: 111-6, 2009.
70. Bulger EM, Edwards T, Klotz P, Jurkovich GJ. Epidural analgesia improves outcome after multiple rib fractures. *Surgery* 136: 426-30, 2004.
71. Bonnet F, Marret E. Postoperative pain management and outcome after surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 21: 99-107, 2007.
72. WU CL, Rowlingson AJ, Herbert R, Richman JM, Andrews RA, Fleisher LA. Correlation of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality after colectomy in Medicare patients. *J Clin Anesth* 18: 594-9, 2006.
73. Gauss A, Jahn SK, Eberhart LHJ, Stahl W, Rockemann M, Georgieff M, Wagner F, Meierhenrich R. Kardioprotektion durch thorakale Periduralanästhesie? Metaanalyse. *Anästhesist* 60: 950-62, 2011.
74. Standl T, Burmeister MA, Ohnesorge H, Wilhelm S, Striepke M, Gottschalk A, Horn EP, Schulte Am Esch J. Patient-controlled epidural analgesia reduces analgesic requirements compared to continuous epidural infusion after major abdominal surgery. *Can J Anaesth* 50: 258-64, 2003.
75. Nightingale JJ, Knight MV, Higgins B, Dean T. Randomized, double-blind comparison of patient-controlled epidural infusion vs nurse-administered epidural infusion for postoperative analgesia in patients undergoing colonic resection. *Br J Anaesth* 98: 380-4, 2007.

76. Borgeat A, Perschak H, Bird P, Hodler J, Gerber C. Patient-controlled interscalene analgesia with ropivacaine 0,2% versus patient-controlled intravenous analgesia after major shoulder surgery: effects on diaphragmatic and respiratory function. *Anesthesiology* 92: 102-8, 2000.
77. White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg* 101: 5-22, 2005.
78. Brodner G, Gogarten W, Van Aken H, Hahnenkamp K, Wempe C, Freise H, Cosanne I, Huppertz-Thyssen M, Ellger B. Efficacy of intravenous paracetamol compared to dipyrone and parecoxib for postoperative pain management after minor-to-intermediate surgery: a randomised, double-blind trial. *Eur J Anaesthesiol* 28: 125-32, 2011.
79. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg* 110: 1170-9, 2010.
80. Steffen P, Seeling W, Reiser A, Rockemann M, Georgieff M. Untersuchungen zum differenzierten Einsatz von Nichtopioiden zur postoperativen Analgesie III – Analgetischer Effekt einer perioperativen Gabe von Metamizol plus Diclofenac nach Spinalanästhesien. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32: 496-501, 1997.
81. Grewal S, Hocking G, Wildsmith JA. Epidural abscesses. *Br J Anaesth* 96: 292-302, 2006.
82. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 101: 950-9, 2004.
83. Gottschalk A, Van Aken H, Zenz M, Standl T. Übersichtsarbeit. Ist Anästhesie gefährlich? *Deutsches Ärzteblatt* 27: 469-74, 2011.

84. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JA; Royal College of Anaesthetists Third National Audit Project. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth* 102: 179-90, 2009.
85. Gogarten W, Van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulff H, Bürkle H. Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). *Anästh Intensivmed* 44: 218-30, 2003.
86. Gogarten W, Van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulff H, Bürkle H. Rückenmarksnahe Regionalanästhesie und Thrombembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. 2. überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). *Anästh Intensivmedizin* 48: 109-24. 2007.
87. Neuburger M, Breitbarth J, Reisig F, Lang D, Büttner J. Komplikationen bei peripherer Regionalanästhesie. Untersuchungsergebnisse anhand 3491 Kathetern. *Anästhesist* 55: 33-40, 2006.
88. Cuvillon P, Ripart J, Lalourcey L, Veyrat E, L'Hermite J, Boisson C, Thouabtia E, Eledjam JJ. The continuous femoral nerve block catheter for postoperative analgesia: bacterial colonization, infectious rate and adverse effects. *Anesth Analg* 93: 1045-109, 2001.
89. George JA, Lin EE, Hanna MN, Murphy JD, Kumar K, Ko PS, Wu CL. The effect of intravenous opioid patient-controlled analgesia with and without background infusion on respiratory depression: a meta-analysis. *J Opioid Manag* 6: 47-54, 2010.
90. Vicente KJ, Kada-Bekhaled K, Hillel G, Cassano A, Orser BA. Programming errors contribute to death from patient-controlled analgesia: case report and estimate of probability. *Can J Anaesth* 50: 328-32, 2003.
91. Ashburn MA, Love G, Pace NL. Respiratory-related critical events with intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain* 10: 52-6, 1994.

# Anhang

## Empfehlungen zur postoperativen Schmerztherapie, Seite 1

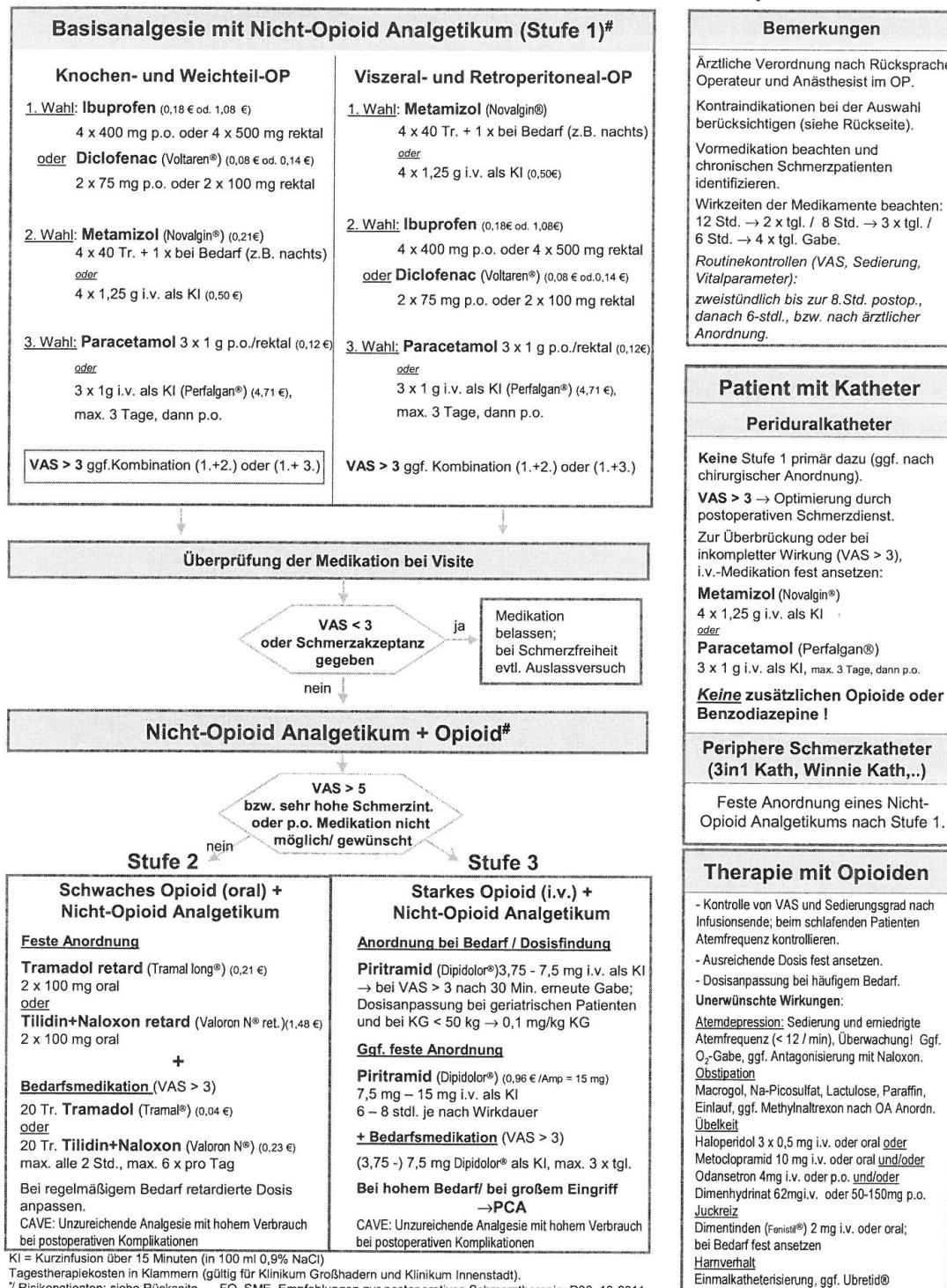


**KLINIKUM**  
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**KLINIK FÜR ANAESTHESIOLOGIE**  
DIREKTOR: Prof. Dr. Bernhard Zwölfer

**QM**

### Empfehlungen zur postoperativen Schmerztherapie



KI = Kurzinfusion über 15 Minuten (in 100 ml 0,9% NaCl)

Tagesterapiekosten in Klammern (gültig für Klinikum Großhadern und Klinikum Innenstadt).

\* Risikopatienten: siehe Rückseite    FO\_SME\_Empfehlungen zur postoperativen Schmerztherapie\_R00\_10-2011

## Empfehlungen zur postoperativen Schmerztherapie, Seite 2

Kriterien zur Auswahl der Analgetika	Schmerzmessung
<b>Bei Niereninsuffizienz:</b> Paracetamol geeignet, CAVE NSAIDs und Coxibe*, Metamizol in reduzierter Dosis bis Krea-Clearance > 30ml/min.	- Zur Erhöhung des Verständnisses sollte die Aufklärung präoperativ erfolgen.
<b>Bei Leberfunktionsstörungen:</b> Metamizol bis mittlere Dosis, kein Paracetamol, NSAIDs (?), keine Coxibe*, Opioide vorsichtig titrieren.	- In Ruhe und unter „Belastung“ (z.B. Husten, Mobilisation) messen.
<b>Bei Ulcusamnese:</b> Metamizol, Paracetamol, (evtl. Coxibe* mit Protonenpumpen-Hemmer), keine NSAIDs.	<b>Visuelle Analogskala (VAS)</b>
<b>Bei Analgetika-induziertem Asthma:</b> Keine NSAIDs, kein Metamizol, Paracetamol geeignet.	
<b>Bei Blutungsneigung / wenn Gerinnungsstörung unerwünscht (z.B. PDK) :</b> Keine NSAIDs	<b>Numerische Ratingskala (NRS)</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
<b>Bei alten Patienten, reduziertem AZ und EZ:</b> Dosisanpassung aller Analgetika NSAIDs: erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulcera. NSAIDs und Coxibe*: Nierenfunktionsstörungen, arterielle Hypertonie, Verschlechterung kardialer Insuffizienz.	<b>Verbale Ratingskala (VRS)</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Kein mäßiger mittelstarker starker stärkster
<b>NSAIDs mit Ulcusprophylaxe bei:</b> reduziertem AZ, EZ, Alter > 65 J., „großem“ operativem Eingriff, Therapiedauer > 5 Tage, andere „ulcerogene“ Medikamente z.B. Cortison. Ulcusprophylaxe z.B. mit Protonen-Pumpenhemmer wie Omeprazol, Pantoprazol oder Misoprostol	<b>Nicht-Medikamentöse Schmerztherapie</b> Lagerung, evtl. häufige Lagewechsel nötig / Mobilisation Kühle – Kälte / Wärme Massage / Physiotherapie Ablenkung / Zuwendung TENS-Gerät
<b>Fiebersenkende Wirkung:</b> NSAIDs, Coxibe*, Metamizol, Paracetamol.	
<b>*Coxibe haben ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse:</b> Patienten mit RF für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diab. mell., Rauchen) oder pAVK sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung Coxibe periop. erhalten. Parecoxib nur i.v. verfügbar, Etoricoxib und Celecoxib haben keine Zulassung zur perioperativen Anwendung => off label use.	
<b>Schwangerschaft (SS) und Stillzeit</b> Paracetamol 1. Wahl, NSAR in SS vermeiden, ab 30. SSwoche kontraindiziert; Metamizol in SS und Stillzeit kontraindiziert; Opioide in SS und Stillzeit nur unter engmaschiger Kontrolle des Kindes, Immer Rücksprache mit OA und Gyn.	
Patienten mit Katheter und PCA	
<b>Indikation PDA/PCA:</b> Bessere Analgesie nachgewiesen für PDA bei Thorakotomien und Abdominaleingriffen – Alternative PCA.	<b>Analgetika: Kontraindikationen (mod. nach Rote Liste®)</b> Zusätzlich sind die Fachinformationen der einzelnen Medikamente zu beachten.
Spezielle Hinweise für die Betreuung von Patienten mit Kathetern und Pumpen siehe: <b>Arbeitsanweisung „Betreuung von Patienten mit Regionalkathetern und PCA“ (QM-AA).</b> In der Regel kann der PDK in Abhängigkeit der individuellen Schmerzempfindung und der Größe des operativen Eingriffes nach 2-3 Tagen gezogen werden.	<b>NSAIDs:</b> Ibuprofen, Diclofenac <b>Absolut:</b> Blutbildungsstörungen, Magen-Darm-Ulzera, SS. im 3. Trimenon. <b>Relativ:</b> Magen-Darm-Ulzera in der Anamnese, Magen-Darm-Beschwerden, akute hepatische Porphyrin, Analgetika-Intoleranz, Asthma bronchiale, Heuschnupfen, Nasenpolypen, chronische Atemwegsinfektionen, kardiale / hepatische Insuffizienz, Hypertonie, ältere Patienten, Niereninsuffizienz, systemischer Lupus erythematoses sowie Mischkollagenosen, strenge Indikationsstellung im 1. und 2. Trimenon.
<b>Entfernung des Katheters:</b> ausschließlich durch Anästhesie, Vorbereitung durch Station.	<b>Coxibe*</b> : Parecoxib (Dynastat®), Etoricoxib (Arcoxia®), Celecoxib (Celebrex®) <b>Absolut:</b> klinisch gesicherte KHK, pAVK, zerebrovaskuläre Erkrankung, Auftreten von Bronchospasmen, akute Rhinitis, Nasenschleimhautpolypen, angioneurot. Ödeme, Urticaria od. sonstige allerg. Erkr. nach Einnahme von ASS, NSAIDs; schwere Leberfkt. Störungen (Child-Pugh > 9), aktive peptische Ulcera, gastrointestinale Blutungen, entzündliche Darmerkrank., Herzinsuffizienz NYHA II-IV, Kdr. und Jugendl. < 16 J. SS und Stillzeit, Entzündliche Darmerkrankungen, hereditäre Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoff oder sonst. Bestandteile Parecoxib, Celecoxib; zusätzlich bekannte Sulfonamidallergie <b>Relativ:</b> erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulcerationen, erhebliche Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, wie z.B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen, eingeschränkte Nierenfunktion, Leberfunktionsstörungen, Dehydrierung. Unter gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und anderen oralen Antikoagulantien wurden schwerwiegende Blutungen beobachtet.
<b>Ausschlussversuch:</b> Abstellen des Perfusors für 6 Stunden (möglichst morgens).	<b>Metamizol</b> Novalgin®: <b>Absolut:</b> Überempfindlichkeit gegen Pyrazolone und Pyrazolidine, Störungen der Knochenmarksfunktion, Erkr. des hämatopoietischen Systems, akute hepatische Porphyrie, genetisch bedingter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Säuglinge < 3 Monate oder < 5kgKG, SS im 1. Trim. und 3. Trim. <b>Relativ:</b> Bekannt Analgetika-Intoleranz, allergisch bedingtes Asthma bronchiale, Erkrankungen, die mit einer Verminderung der Leukozytenzahl einhergehen, Nierenfkt. Störung, Dosisreduktion bei Pat. im höheren Lebensalter und bei Pat. mit reduziertem AZ; parenterale Anwendung bei Patienten mit Hypotonie, instabiler Kreislaufsituation; ED max.1g, langsam injizieren: max. 0,5 g/min, CAVE: Pat., bei denen eine Blutdrucksenkung vermieden werden muss, Metamizol nur unter sorgfältiger Kontrolle der hämodynamischen Parameter anwenden.
<b>Heparin-Pause vor PDK-Ziehen:</b> unfraktioniertes i.v. Heparin: 4 Std. niedrigdosiertes niedermolekulares s.c. Heparin: 12 Std. hochdosiertes niedermolekulares s.c. Heparin: 24 Std.	<b>Paracetamol:</b> <b>Absolut:</b> Leberfunktionsstörung z.B. Alkoholmissbrauch, Leberentzündung; Enzyminduktion durch Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin <b>Relativ:</b> Unterernährung, vorgeschädigte Niere, Gilbert Syndrom (Meulengracht-Krankheit), Langzeitanwendung von Paracetamol bei gleichzeitiger Therapie mit oralen Antikoagulantien. Dosisreduktion bei Abbauhemmern
<b>Keine NSAIDs 12 Std. (Ibuprofen) bzw. 24 Std. (Diclofenac) vor Entfernung des Katheters → ergibt sich durch Weglassen der abendlichen/nächtlichen Dosis.</b>	<b>Opioide:</b> Tramal®, Valoron®, Dipidolor®, Fentanyl, Morphin <b>Relativ:</b> Kinder < 1 J., Abhängigkeit von Opioiden, Bewusstseinsstörungen, Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion, Zustände mit erhöhtem Hirndruck, Hypotension bei Hypovolämie, Prostatahypertrophie mit Resthambildung, Gallenwegserkrankungen, obstruktive und entzündliche Darmerkrankungen, Phäochromozytom, erhöhte zerebrale Krampfbereitschaft, Pankreatitis, Myxodem.
<b>Näheres in der Arbeitsanweisung für Anästhesisten der Klinik für Anästhesiologie: AA_ALL_Postoperative</b> Betreuung von Patienten mit Regionalverfahren und i.v. PCA	
Wenn alle Voraussetzungen gegeben sind: Information an Anästhesie, Katheter wird von der Anästhesie gezogen.	
<b>Nach Katheterentfernung:</b> Nach 1 Stunde ggf. Heparinperfusor wiederanstellen. Nach 4 Stunden ggf. s.c. Heparingabe. Nach 4 Stunden ggf. NSAID-Gabe möglich.	

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich den Menschen danken, die diese Arbeit ermöglicht und auf ihre Art unterstützt haben.

Ich danke...

Frau Prof. Dr. Shahnaz Azad, meiner ‚Doktormutter‘, für die Themenstellung, die intensive Betreuung und stete Ermutigung. Ohne sie wäre diese Doktorarbeit nie zu Stande gekommen.

Herrn Prof. Dr. Bernhard Zwißler, Herrn Dr. Lorenz Frey und Herrn Prof. Dr. Markus Rehm, dass sie mir die Möglichkeit gaben, mir für diese Arbeit den nötigen Freiraum zu schaffen.

Herrn Dr. Thomas Ewert für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung.

meinen Kolleginnen und Kollegen der Schmerzambulanz für die tatkräftige Unterstützung.

meiner Familie und meinem Freund Martin für ihr stets offenes Ohr und die liebevolle Zuwendung.