

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie der Ruhrlandklinik,  
Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen gGmbH

Chefärztin: Prof. Dr. med. Sandra Kampe

und

der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. Thomas Hachenberg

der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Unabhängige Risikofaktoren für ein erhöhtes postoperatives Schmerzlevel  
nach offenen Thoraxoperationen: Eine retrospektive Auswertung von 621  
Patienten**

**D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von

Martin Paul Albert Wendland

aus

Stollberg

Magdeburg

2019

## **Dokumentationsblatt**

### Bibliographische Beschreibung

Wendland, Martin:

Unabhängige Risikofaktoren für ein erhöhtes postoperatives Schmerzlevel nach offenen Thoraxoperationen: Eine retrospektive Auswertung von 621 Patienten.

-2019.- 53 Bl., 18 Abb.,6 Tab.

### Kurzreferat

Ziel dieser Studie ist es, zwei standardisierte Schmerztherapiekonzepte zu vergleichen und unabhängige Risikofaktoren nach offenen thoraxchirurgischen Eingriffen zu beurteilen.

Dazu wurden retrospektiv die Anästhesie und Schmerzvisitenprotokolle, sowie die medizinische Vorgeschichte, von 621 Patienten anhand der Entlassungsbriefe analysiert.

Über die schrittweise Rückwärtselemination in der multivarianten logistischen Regression konnten anschließend unabhängige Risikofaktoren herauskristallisiert werden.

**Schlüsselwörter:** Risikofaktoren, Thoraxchirurgie, postoperative Analgesie, epidurale Analgesie, Opioide, Schmerzscore, kontrollierte Oxycodontherapie, schrittweise Rückwärtselemination in der multivarianten logistischen Regression

# Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis .....	4
2	Abbildungsverzeichnis .....	5
3	Tabellenverzeichnis .....	6
4	Einführung.....	7
4.1	Postoperative Schmerzen.....	7
4.2	Thorakotomie .....	7
4.3	Thorakale Epiduralanästhesie.....	10
4.3.1	Anlage des Epiduralkatheters .....	10
4.4	Opioidanalgetika .....	15
4.4.1	Pharmakologie und Pharmakokinetik.....	15
4.4.2	Nozizeption.....	15
4.4.3	Oxycodon.....	17
4.4.4	Piritramid .....	18
4.4.5	Sufentanil.....	18
4.5	Lokalanästhetika .....	19
4.5.1	Ropivacain.....	20
4.6	Die Ein-Lungen Anästhesie.....	21
5	Material und Methoden.....	23
5.1	Studienaufbau.....	23
5.1.1	Ausschlusskriterien.....	24
5.2	Postoperative Analgesie .....	24
5.2.1	Schmerztherapiekonzepte.....	24
5.2.2	Schmerztherapie auf der Intensivstation .....	25
5.2.3	Schmerztherapie auf der Normalstation .....	25
5.3	Statistische Auswertung.....	28
6	Ergebnisse.....	29
6.1	Datenanalyse.....	29
6.2	Demographische Daten.....	31
6.3	Ergebnisse unabhängiger Risikofaktoren für ein erhöhtes postoperatives Schmerzlevel .....	33
6.3.1	POT 1-4 und POT 5-8 in Ruhe.....	33
6.3.2	POT 1-4 und POT 5-8 unter Belastung.....	35
7	Diskussion.....	38
8	Zusammenfassung.....	43

<b>9</b>	<b>Stärken und Limitation der Studie</b> .....	<b>44</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>45</b>
<b>11</b>	<b>Publikationsverzeichnis</b> .....	<b>49</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>50</b>
<b>13</b>	<b>Ehrenerklärung</b> .....	<b>51</b>
<b>14</b>	<b>Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung</b> .....	<b>52</b>
<b>15</b>	<b>Curriculum vitae</b> .....	<b>53</b>

## 1 Abkürzungsverzeichnis

EDA	Epiduralanästhesie
PDA	Periduralanästhesie
Th 5	5. Brustwirbelkörper
Th 6	6. Brustwirbelkörper
Th 7	7. Brustwirbelkörper
Th X/X	Höhe der thorakalen Brustwirbelkörper, zwischen welchen punktiert wird
LOR	Lost of Resistance
ml	Milliliter
NaCl 0.9%	Natriumchlorid 0.9%
ZNS	Zentrales Nervensystem
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E2
CGRP	calcitonin gene-related peptide
mg	Milligramm
g	Gramm
d.h.	das heißt
i.v.	intravenös
LA	Lokalanästhetika
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
HWZ	Halbwertszeit
EDA+O	epidurale Analgesie mit Bridging zur oralen Schmerztherapie (Oxycodon)
COX	Cyclooxygenase
NSAR	nicht-steroidales Antirheumatikum
NRS	Numerische Rating-Skala
p.o.	per os
POT	postoperativer Tag
n.s.	nicht signifikant
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FVC	Forcierte Vitalkapazität
CPP	chronic postthoracotomy pain
ggf.	gegebenenfalls

## 2      **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1: Lagerung des Patienten bei Thorakotomie.....</b>	<b>8</b>
<b>Abbildung 2: Einsetzen des Rippenspreizers nach Gaubatz.....</b>	<b>9</b>
<b>Abbildung 3: Position der Drainagen. ....</b>	<b>9</b>
<b>Abbildung 4: Verschluss des Thorax durch Naht des Interkostalraumes .....</b>	<b>10</b>
<b>Abbildung 5: Periduralraum und angrenzende Strukturen. ....</b>	<b>11</b>
<b>Abbildung 6: Begrenzungen des Periduralraumes.....</b>	<b>11</b>
<b>Abbildung 7: Anatomische Landmarken zur Orientierung der Punktionshöhe.....</b>	<b>12</b>
<b>Abbildung 8: Übersicht der Tuohy-Periduralnadel .....</b>	<b>13</b>
<b>Abbildung 9: Punktion des Periduralraumes. ....</b>	<b>14</b>
<b>Abbildung 10: Nozizeptives und antinozizeptives System mit Überträgerstoffen .....</b>	<b>16</b>
<b>Abbildung 11: Aktivierung von Nozizeptoren durch Schmerzmediatoren.....</b>	<b>17</b>
<b>Abbildung 12: Ansicht Robertshaw Tubus. ....</b>	<b>21</b>
<b>Abbildung 13: Standardisiertes Schmerzkonzept der Ruhrlandklinik im Kitteltaschenformat Version 5.7b (Vorderseite).....</b>	<b>26</b>
<b>Abbildung 14: Standardisiertes Schmerzkonzept der Ruhrlandklinik im Kitteltaschenformat Version 5.7b (Rückseite).....</b>	<b>26</b>
<b>Abbildung 15: Schmerzvisitenbogen der Ruhrlandklinik Version 1.....</b>	<b>27</b>
<b>Abbildung 16: Schematische Darstellung und Aufteilung der Patientenkohorte.....</b>	<b>29</b>
<b>Abbildung 17: Graphische Darstellung der Risikofaktoren für ein erhöhtes Schmerzlevel in Ruhe an den postoperativen Tagen 1-8.....</b>	<b>35</b>
<b>Abbildung 18: Graphische Darstellung der Risikofaktoren für ein erhöhtes Schmerzlevel unter Belastung an den postoperativen Tagen 1-8.....</b>	<b>37</b>

### **3 Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1: Verteilung der Patienten in die jeweiligen Gruppen.....</b>	<b>30</b>
<b>Tabelle 2: Vergleich der EDA+O Gruppe mit der Opioidgruppe bezüglich des Geschlechts, Alter und Opioiddosis bei Entlassung.....</b>	<b>31</b>
<b>Tabelle 3: Schmerzscore in Ruhe der postoperativen Tage 1-8 (POT 1-8).....</b>	<b>32</b>
<b>Tabelle 4: Schmerzscore unter Belastung der postoperativen Tage 1-8 (POT 1-8).....</b>	<b>33</b>
<b>Tabelle 5: Risikofaktoren für erhöhte Schmerzlevel in Ruhe an den postoperativen Tagen 1-8.....</b>	<b>34</b>
<b>Tabelle 6: Risikofaktoren für erhöhte Schmerzlevel unter Belastung an den postoperativen Tagen 1-8.....</b>	<b>36</b>

## 4 Einführung

### 4.1 Postoperative Schmerzen

Schmerzen nach thoraxchirurgischen Operationen sind eines der bekanntesten Schmerzsyndrome, die mit einem bestimmten operativen Eingriff assoziiert sind (Gottschalk et al. 2006b). Deshalb ist eine adäquate postoperative Analgesie unabdingbar. Heutzutage wird eine epidurale Anästhesie zur postoperativen Schmerztherapie empfohlen (Gottschalk et al. 2006b; Meierhenrich et al. 2011a; Joshi et al. 2008a; Davies et al. 2006a).

Dennoch wurde noch keine standardisierte Schmerztherapie für offene Thoraxeingriffe entwickelt, die eine Umstellung der Patienten auf eine systemisch wirksame Analgesie nach Beendigung des regionalen Verfahrens einschließt.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass oral verabreichte Opiode nach Thorakotomien sehr effizient sein können (Kampe et al. 2014) und dass die epidurale Anästhesie, als regionales Verfahren, der Gabe von oralen Opioiden in Hinblick auf die Entwicklung neuropathischer oder chronischer Schmerzen, nicht überlegen ist (Kampe et al. 2013). Es gibt derzeit jedoch noch keine vergleichenden Daten zwischen Patienten, die eine epidurale Analgesie mit *Bridging* auf Opiode erhielten und Patienten, die sofort postoperativ einer opioidbasierenden Analgesie zugeführt wurden.

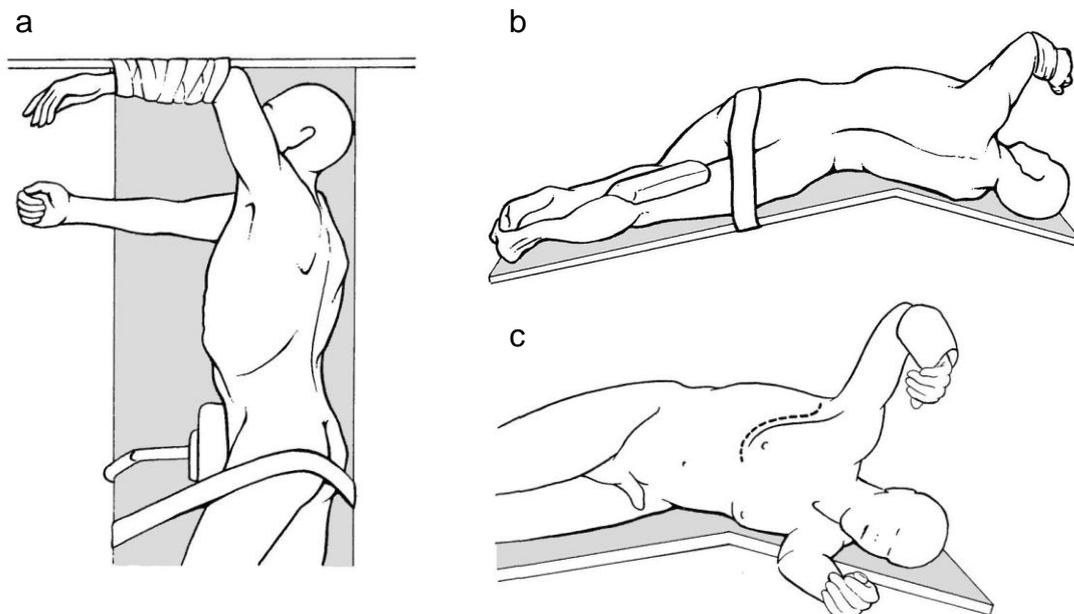
Weiterhin beziehen sich die Daten über etwaige Risikofaktoren für postoperative Schmerzen nur auf eine einmalige Evaluation am ersten postoperativen Tag (POT 1) (Gerbershagen et al. 2014).

Aufgrund dessen sollen in dieser Studie zwei etablierte Schmerztherapien verglichen werden, um eine Korrelation unabhängiger Risikofaktoren für ein erhöhtes postoperatives Schmerzlevel nach offenen Thoraxoperationen herauszustellen.

### 4.2 Thorakotomie

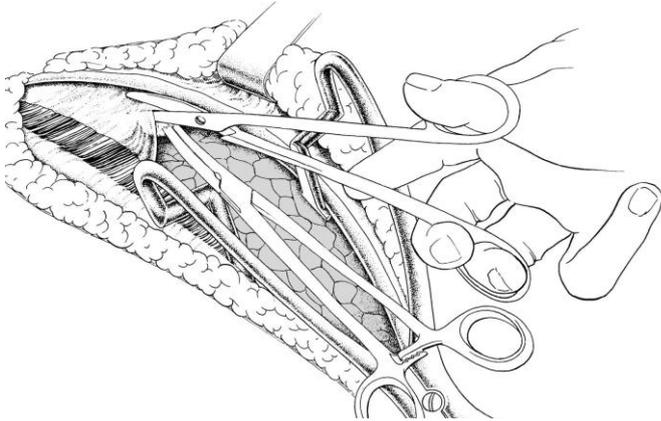
Um einen optimalen Zugang zum Operationsgebiet zu gewährleisten, wird der Patient in Seitenlage gebracht. Dazu wird eine Tischstütze hinter dem Beckenkamm des Patienten angebracht und der Operationstisch in Höhe der Thoraxmitte abgeknickt (s. Abb. 1a,b). Eine zusätzliche Variante stellt die Fixierung des Patienten auf einer Vakkuummatratze dar. Die Extremitäten werden vorsichtig gepolstert und der, um 90 Grad flektierte Arm der Thorakotomie-seite, abduziert. Somit gewährleistet man eine freie Sicht auf die Axilla. Diese Lagerung ermöglicht die

Eröffnung des Thorax über den antero-lateralen (antero-axillären) Zugang. Bei diesem Zugang wird eine Hautinzision am Unterrand des Musculus pectoralis major (M. pectoralis major) bogenförmig in der Achselhöhle durchgeführt (s. Abb. 1c). Anschließend wird unter Elektrokoagulation das subkutane Fettgewebe durchtrennt. Eine folgende Durchtrennung der Thoraxmuskulatur ist beim anterolateralen Zugang nicht nötig. Es werden lediglich die Fasern des M. pectoralis major auseinander präpariert. Ein weiterer Vorteil dieser Schnitfführung ist die Schonung des Nervus thoracicus longus.



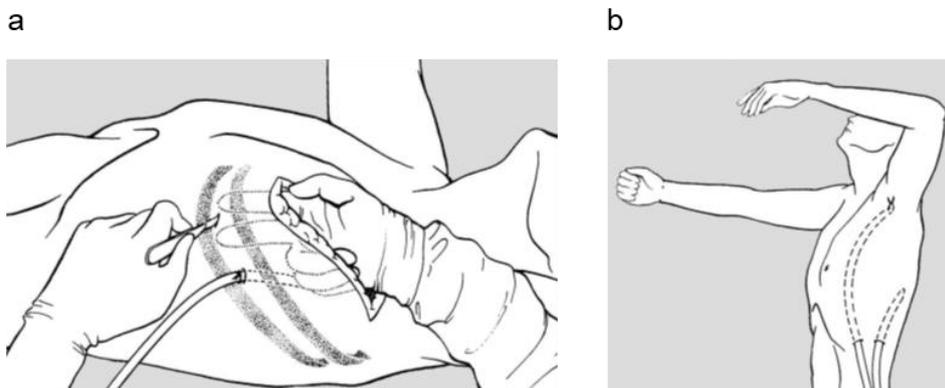
**Abbildung 1: Lagerung des Patienten bei Thorakotomie.** a) Seitenlagerung des Patienten b) mit Tischknickung im Thoraxbereich. Der Beckenkamm des Patienten ist gestützt. Der Arm der Thorakotomieseite abduziert und um 90 Grad flektiert (H. Pichlmaier 2006). c) Schnitfführung zur Eröffnung des Thorax bei anterolateraler Thorakotomie (H. Pichlmaier 2006).

Nach Auseinandertrennung des M. serratus und des M. pectoralis major wird der angrenzende 5. Intercostalraum eröffnet. Zur Erweiterung des Operationsgebietes wird, nach Umlegen der Rippenränder mit sterilen Operationstüchern, ein Rippensperrer nach Gaubatz eingesetzt. Im Folgenden blickt man auf das Periost und die Pleura parietalis, welche inzidiert werden (s. Abb. 2). Nun lässt der Anästhesist die Lunge kollabieren.



**Abbildung 2: Einsetzen des Rippenspreizers nach Gaubatz.** Blick auf die inzidierte Pleura und das Periost (Pichlmaier 2006).

Nach Beendigung der Operation wird die Pleurahöhle mittels zwei 24 Charrière Thoraxdrainagen drainiert. Über die optimale Positionierung der Drainagen wird intraoperativ entschieden. Übliche Positionen sind dorsal, ventral, kaudal (diaphragmal) oder kranial (Pleurakuppel) (s. Abb. 3).

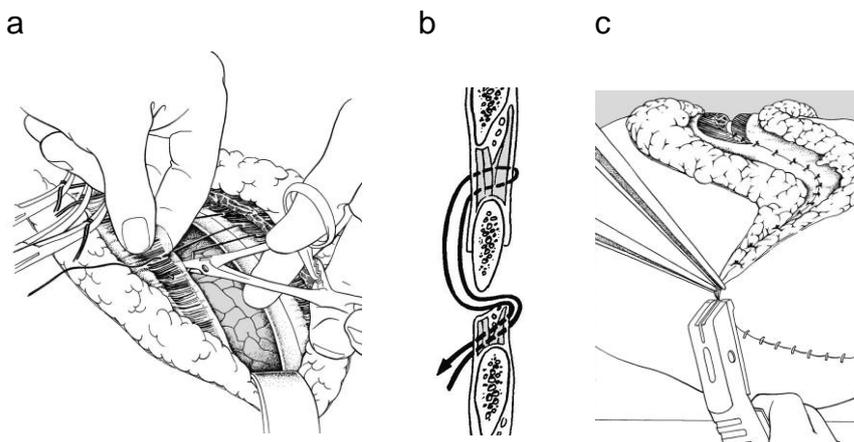


**Abbildung 3: Position der Drainagen.** a) Anlage der Pleuradrainagen. b) Fixation der Pleuradrainagen kranial und dorsal (Pichlmaier 2006).

Durch die Entleerung der Luft (ventral und kranial eingebrachte Drainagen) als auch der Flüssigkeit (dorsal und kaudal eingebrachte Drainagen), können postoperativ pulmonal physiologische Verhältnisse wiederhergestellt werden. Die Drainagen werden kutan fixiert und zum postoperativen Inzisionsverschluss mittels Tabaksbeutelnaht versehen (s. Abb. 4 a-c) (Hache et al. 2010; Pichelmaier 1987).

Zur anschließenden Versorgung werden die Thoraxdrainagen in der Ruhrlandklinik an ein „Wasserschloss“ oder eine Medela Pumpe angeschlossen.

Zur Beendigung der Operation wird die Thoraxhöhle durch Vernähen der einzelnen Schichten verschlossen und die Cutis mittels Klammernahtgerät oder intracutaner Einzelknopfnähte adaptiert.

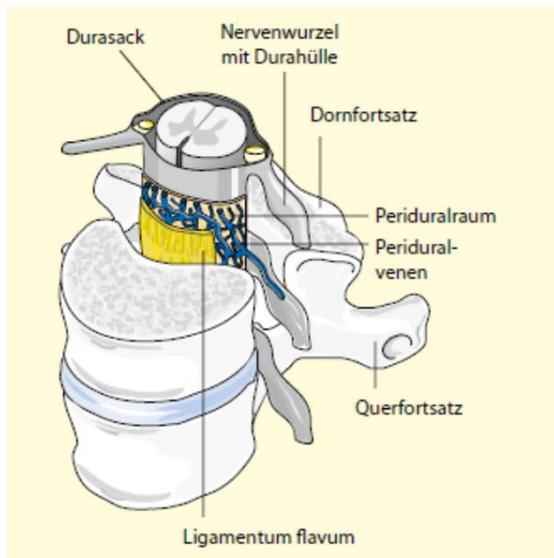


**Abbildung 4: Verschluss des Thorax durch Naht des Interkostalraumes.** a) Übersicht, b) Detailansicht (Pichlmaier 2006). c) Naht der Muskulatur, der oberflächlichen Faszie und des subkutanen Fettgewebes, sowie der Haut mit dem Klammergerät (Pichlmaier 2006).

## 4.3 Thorakale Epiduralanästhesie

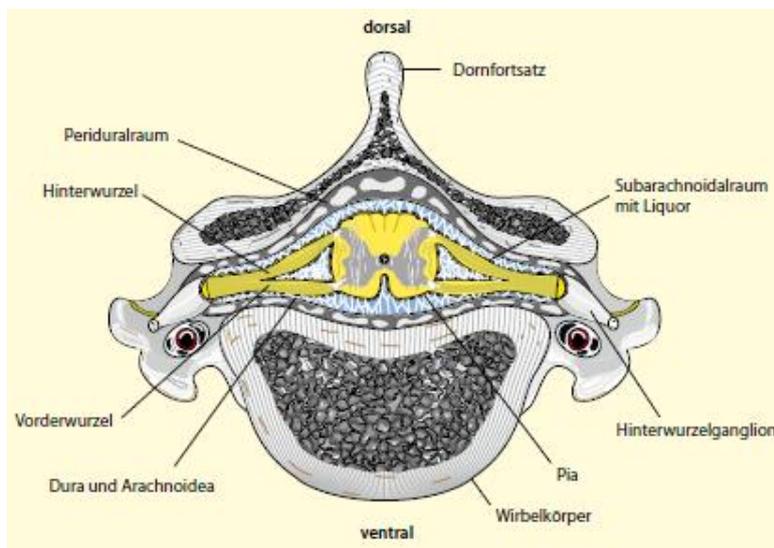
### 4.3.1 Anlage des Epiduralkatheters

Bei der Epiduralanästhesie (EDA), oder auch Periduralanästhesie (PDA) genannt, wird über eine Punktionsnadel ein Katheter in den Periduralraum platziert. Dieser befindet sich im Wirbelkanal zwischen dem Stratum periostale und meningeale. Angrenzende Strukturen werden nach hinten durch das Ligamentum flavum, nach vorne von der Dura mater des Rückenmarks, gebildet (s. Abb. 5).



**Abbildung 5: Periduralraum und angrenzende Strukturen.** Ansicht von seitlich vorn (Larsen et al. 2016).

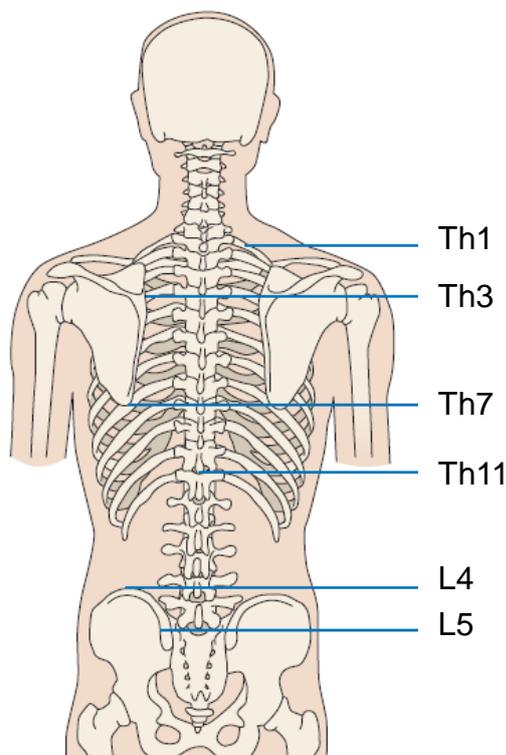
Die Breite des Periduralraumes beträgt in der Thoraxmitte nur etwa 3-5 mm. Gefüllt ist dieser Raum mit Bindegewebe, Fett, einem Arterien- und Venenplexus, sowie den vorderen und hinteren Nervenwurzeln, welche hier noch von der Arachnoidea und Pia mater umgeben sind (s. Abb. 6). Diese behindern das Eindringen der Lokalanästhetika, was einen verzögerten Wirkungseintritt zur Folge hat.



**Abbildung 6: Begrenzungen des Periduralraumes.** Transversalschnitt (Larsen et al. 2016).

Der eingebrachte Katheter erlaubt eine kontinuierliche Applikation von Lokalanästhetika, welche eine Blockade der vorbeilaufenden Spinalnerven bewirken (Larsen 2010; Heck 2007). Die am meisten verwandten Substanzen sind dabei Bupivacain und Ropivacain.

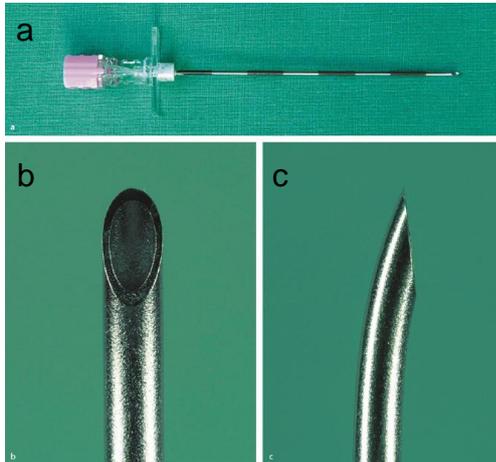
Für die Anlage des Periduralkatheters wird der Patient in einer sitzenden, nach vorne gebeugten Position gelagert. Zunächst muss die richtige Punktionsstelle identifiziert werden. Als anatomische Landmarken dienen dabei der Dornfortsatz des 7. Halswirbels, der Angulus scapulae in Höhe des 7. Brustwirbelkörpers und der Dornfortsatz des 12. Brustwirbelkörpers, welche sich auf Höhe der letzten Rippe befindet (s. Abb.7).



**Abbildung 7: Anatomische Landmarken zur Orientierung der Punktionshöhe** (Van Gestel et al. 2010).

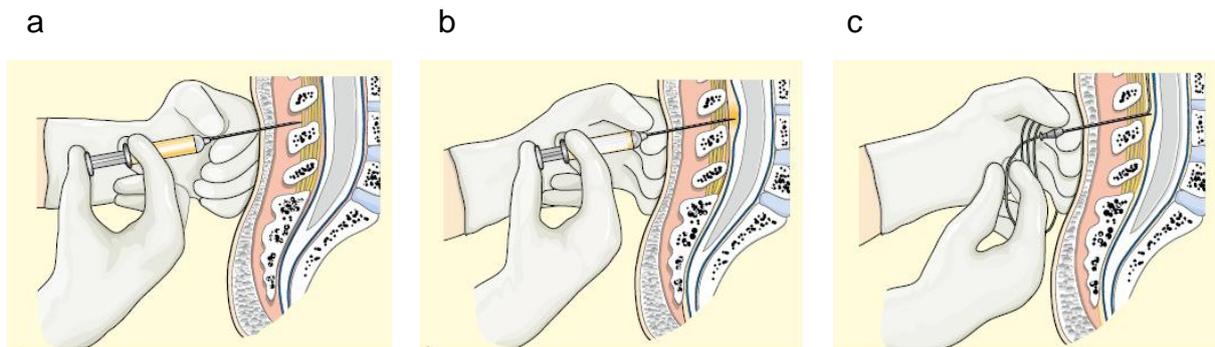
Die letztendliche Punktionshöhe hängt dann von der Art der Operation in Kombination mit der Schnittführung ab, befindet sich aber zumeist zwischen Th 5 und Th 6 beziehungsweise Th 6 und Th 7. Nach ausreichender Desinfektion und sterilem Abdecken des Punktionsbereiches folgt eine lokale Infiltrationsanästhesie.

Punktiert wird mit einer Tuohy-Periduralnadel (s. Abb. 8). Die gebogene Spitze dieser Nadel gewährleistet zum einem eine parallele Einführung des Katheters zum Rückenmark, zum anderen vermindert sie das Risiko einer akzidentiellen Verletzung der Dura mater.



**Abbildung 8: Übersicht der Tuohy-Periduralnadel.** a) Tuohy-Periduralnadel mit Griffplatte (Flügel), b) und c) Detailansicht der abgerundeten (stumpfen) Spitze (Larsen et al. 2016).

Standardmäßig wird der mediale Zugang zur Punktion des Periduralraumes gewählt (s. Abb. 9a). Da die Dornfortsätze der thorakalen Brustwirbelkörper dachziegelartig übereinander liegen, ergibt sich für die Punktionsrichtung ein steiler Winkel, welcher das Vorschieben der Tuohy-Nadel erschweren kann. In diesem Fall kann auf den seitlichen (paramedialen) Zugangsweg ausgewichen werden. Das Auffinden des Periduralraumes wird mittels Lost-of-Resistance (LOR) Prinzip durchgeführt. Dazu wird eine 10 ml LOR-Spritze mit NaCl 0,9% gefüllt und über einen kontinuierlichen Stempeldruck vorwärts geschoben (s. Abb. 9b). Als Orientierungshilfe gilt dabei das Ligamentum flavum (Ort des größten Widerstandes) kurz vor dem Periduralraum. Bei plötzlichem Widerstandverlust hat man den Periduralraum erreicht. Nach dem Abziehen der LOR-Spritze kann der Katheter vorgeschoben und fixiert werden (s. Abb. 9c).



**Abbildung 9: Punktion des Periduralraumes:** a) Die mit einer aufgesetzten Kochsalzspritze versehene Periduralnadel wird durch die Bänder in Richtung Periduralraum vorgeschoben. Hierbei drückt die rechte Hand auf den Stempel der Spritze: ein erheblicher Widerstand gegen das Einspritzen der Kochsalzlösung ist zu verspüren. b) Die Kanüle hat das Ligamentum flavum durchstoßen und es tritt ein abrupter Widerstandsverlust auf, d. h. die Kochsalzlösung lässt sich jetzt „butterweich“ injizieren. Beim Abkoppeln der Spritze darf jedoch kein Liquor abtropfen, denn sonst wurde die Kanüle zu weit vorgeschoben und der Subarachnoidalraum punktiert. c) Über die Periduralnadel wird ein Katheter ca. 2–3 cm in den Periduralraum geschoben, danach die Kanüle entfernt und der Katheter außen auf der Haut fixiert (Larsen et al. 2016).

Um die korrekte Lage des Katheters zu verifizieren, wird zunächst eine Aspirationskontrolle durchgeführt. Tritt dabei Blut in den Katheter ein, so handelt es sich um eine intravasale Lage und der Katheter muss entfernt werden. Füllt sich der Katheter mit klarer Flüssigkeit so kann es sich um Lokalanästhetika, NaCl 0,9% oder Liquor handeln. Um eine Differenzierung durchführen zu können, kann es hilfreich sein ein paar Tropfen auf die Hand fallen zu lassen. Liquor würde als warme Flüssigkeit imponieren.

Bei offensichtlich korrekter Lage wird nach vorsichtiger Aspiration eine Testdosis von 3-5 ml des Lokalanästhetikums verabreicht. Bei versehentlicher subarachnoidaler Lage würde innerhalb von Minuten ein Wärme- und Taubheitsgefühl der unteren Extremitäten auftreten (Larsen R. 2010). Weitere Hinweise auf eine subarachnoidale Fehllage können eine motorische Blockade und ein plötzlicher Blutdruckabfall sein.

## 4.4 Opioidanalgetika

### 4.4.1 Pharmakologie und Pharmakokinetik

Unter Opioiden versteht man eine Substanzklasse aus natürlichen und synthetischen Stoffen, die als Gemeinsamkeit eine morphinartige Wirkung haben. Morphin, als Referenzsubstanz dieser Gruppe, ist Hauptbestandteil des Schlafmohns (Opium) und bereits seit dem Altertum bekannt.

Ihre Wirkung entfalten die Substanzen über Opioidrezeptoren, welche sich in hoher Dichte in Teilen des zentralen Nervensystem (ZNS) befinden, die für die Verarbeitung von Schmerzreizen (Rückenmark, Hirnstamm, Mittelhirn), der Kontrolle vegetativer Funktionen (Hirnstamm) und der Regulierung von emotionalen Reizen (limbisches System) zuständig sind. Rezeptoren befinden sich auch in peripheren Geweben, wie der Darmwand oder in entzündeten Geweben (Lemmer 2010; Graefe et al. 2011).

Die Rezeptoren können in drei Klassen eingeteilt werden. Die hier relevante analgetische Wirkung wird hauptsächlich über  $\mu$ -Rezeptoren vermittelt.  $\delta$ -Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle in der Anxiolyse und Sedierung, während die Opiode über  $\kappa$ -Rezeptoren vorwiegend eine Dysphorie auslösen.

Nach ihren agonistischen Eigenschaften an den Rezeptoren können sie weiterhin in volle Agonisten (Morphin, Fentanyl, Oxycodon), partielle Agonisten (Codein, Tilidin, Tramadol) und gemischte Agonisten/Antagonisten (Buprenorphin) eingeteilt werden (Graefe et al. 2011).

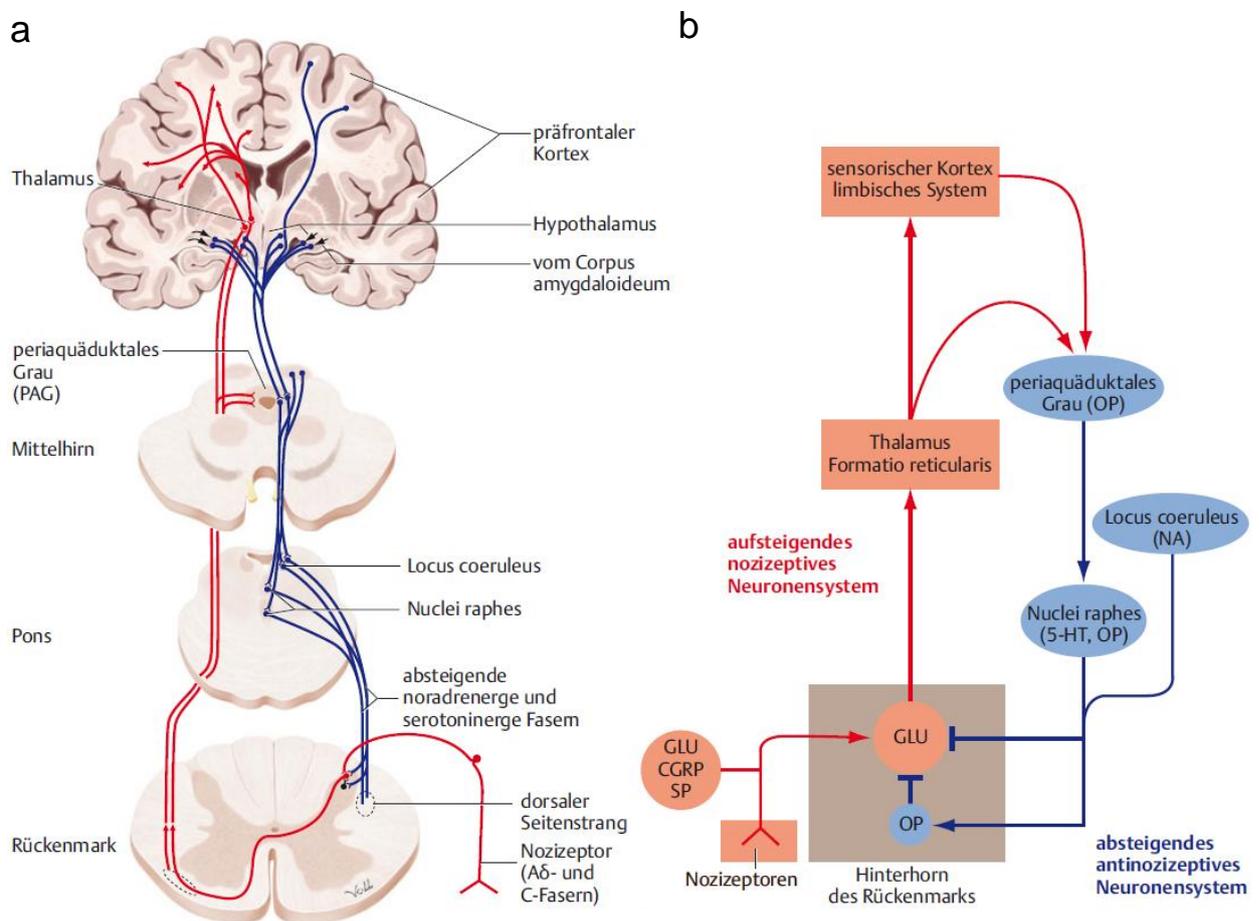
### 4.4.2 Nozizeption

„Unter Nozizeption versteht man die Aufnahme von Reizen, die den Organismus potentiell oder tatsächlich schädigen. Die zugehörige Sinnesempfindung wird als Schmerz bezeichnet“ (Graefe et al. 2011).

Am Anfang der Schmerzentstehung steht die Reizung der Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren). Wichtige Schmerzmediatoren sind dabei Bradykinin, Histamin, Serotonin und Prostaglandin, vor allem Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Dieses sensibilisiert die Nozizeptoren und erleichtert die spinale Reizweiterleitung.

Die Erregung wird folglich über nicht myelinisierte A $\delta$  und C-Fasern der hinteren Spinalwurzel in das Rückenmark weitergeleitet. Als Transmitter fungieren dabei die Substanz P, CGRP (calcitonin gene-related peptide) und Glutamat. Aus den

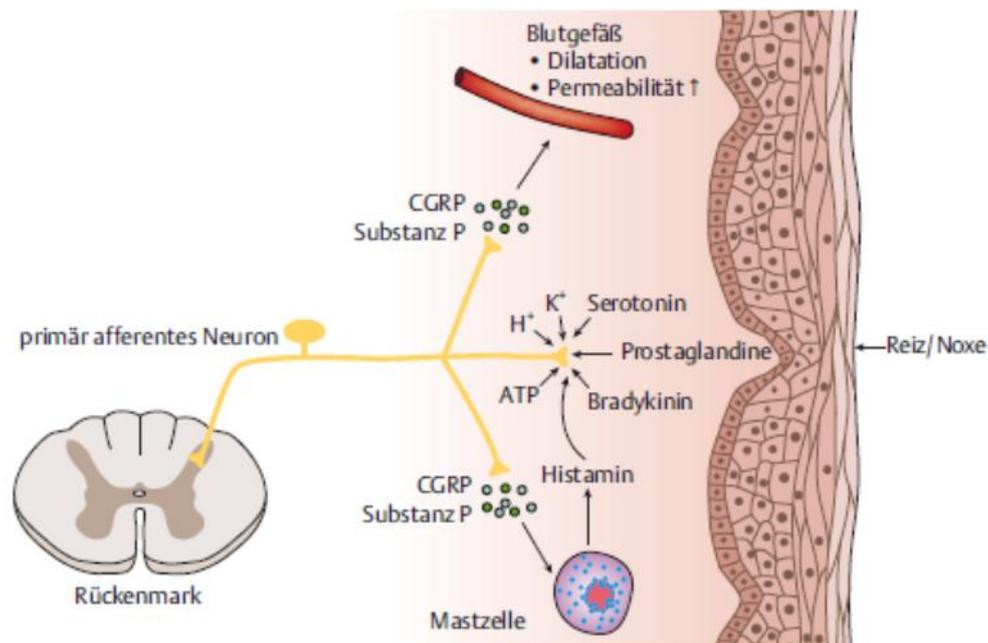
nozizeptiven Nervenendigung freigesetzt, sorgen sie für die Weiterleitung der Schmerzinformation aus dem Hinterhorn des Rückenmarks zur Formatio reticularis und Thalamus des ZNS. Die Gesamtheit dieser Neurone wird als aufsteigendes nozizeptives System bezeichnet. Reguliert wird dieses System durch das absteigende antinozizeptive System (endogene Schmerzhemmung). Als Transmitter dieses Systems gelten Noradrenalin, Serotonin und Opioidpeptide wie Enkephaline, Endorphine und Dynorphine (endogene Opiode) (s. Abb. 10). Ihre Wirkung entfalten sie über Opioidrezeptoren. Den endogenen Opioiden stehen die, für die Schmerztherapie eingesetzten, exogenen Opiode entgegen (Graefe et al. 2011).



**Abbildung 10: Nozizeptives und antinozizeptives System mit Überträgerstoffen**  
a) anatomische Übersicht nozizeptives System (rot dargestellt), antinozizeptives System (blau dargestellt). b) schematische Darstellung des nozizeptiven und antinozizeptiven Systems mit Überträgerstoffen (Graefe et al. 2016).

Der Wirkmechanismus beruht auf Hemmung spannungsabhängiger Calcium-Kanäle (präsynaptisch) und einwärts gleichrichtender Kalium-Kanäle (postsynaptisch). Dies

beeinträchtigt die Erregungsübertragung über eine erschwerte Membrandepolarisation (s. Abb. 11) (Graefe et al. 2011; Lüllmann et al. 2010).



**Abbildung 11: Aktivierung von Nozizeptoren durch Schmerzmediatoren**

(Graefe et al. 2016). Durch einen Reiz werden die Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) stimuliert. Wichtige Schmerzmediatoren sind dabei Bradykinin, Histamin, Serotonin und Prostaglandin, vor allem Prostaglandin E2 (PGE2).

Als Transmitter fungieren dabei die Substanz P, CGRP (calcitonin gene-related peptide) und Glutamat. Aus den nozizeptiven Nervenendigung freigesetzt, sorgen sie für die Weiterleitung der Schmerzinformation aus dem Hinterhorn des Rückenmarks zur Formatio reticularis und Thalamus des ZNS.

#### 4.4.3 Oxycodon

Oxycodon ist ein semisynthetischer reiner  $\mu$ -Agonist. Es wird als starkes Opioid der WHO Stufe 3 zugeordnet (Heck 2007; Schulte et al. 2007).

Es besitzt mit 60-80% eine hohe Bioverfügbarkeit. Die Äquivalenzwirkdosis zu Morphin beträgt, bei einer 0,7-fachen Wirkstärke, 2:1 (d.h. 20 mg Morphin p.o. = 10 mg Oxycodon p.o.) (Kretz 2006). Oxycodon beginnt bereits nach einer Stunde zu wirken. Die Wirkdauer beträgt 12 Stunden. Die Metabolisierung findet in Darm und Leber statt. Es besitzt eine geringere Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen. Auch Verwirrheitszustände sollen seltener als bei anderen Opioiden auftreten (Heck 2007; Kretz 2006, Striebel 2013). Dagegen besitzt es eine stärkere obstipierende

Wirkung als Morphin. Aus diesem Grund ist es als Kombinationspräparat mit Naloxon erhältlich (Targin®).

Naloxon ist ein reiner Antagonist an allen Opioidrezeptoren, jedoch mit unterschiedlicher Affinität. Daraus resultieren drei therapeutische Effekte. Zum einen kann es opioid-induzierte Atemdepressionen antagonisieren, zum anderen schützt es vor intravenösem Missbrauch von Tilidin oder Oxycodon. Bei der oralen Einnahme unterliegt es einem sehr hohen First-Pass Effekt, wodurch es lediglich eine Bioverfügbarkeit von 3% erreicht. Die schnelle Metabolisierung begünstigt den dritten Effekt. Denn dadurch erreicht es primär die prähepatischen intestinalen Opioidrezeptoren, was die obstipierende Wirkung von Oxycodon deutlich senkt (Striebel 2013; Karow 2016; Lemmer 2010).

#### **4.4.4 Piritramid**

Piritramid wird als starkes Opioid der WHO Stufe 3 zugeordnet. Es hat die 0,7 fache analgetische Wirkung von Morphin, besitzt dabei aber eine stärkere sedierende Wirkung. Die maximale Wirkung, welche 6-8 Stunden anhält, erzielt es bereits nach 5-10 Minuten. Es wird hepatisch metabolisiert und zu 10% renal ausgeschieden. Aufgrund seiner geringen emetischen Potenz, seinem verminderten Suchtpotential und seiner kreislaufstabilen Wirkung, hat es sich als postoperatives Opioidanalgetikum bewährt (Karow 2016; Striebel 2013; Heck 2007).

#### **4.4.5 Sufentanil**

Sufentanil ist das stärkste in Deutschland zugelassene Opioid. Als reiner  $\mu$ -Agonist mit hoher Affinität zum  $\mu_1$ -Rezeptor, ist es 500-1000 mal potenter als Morphin und 7-10 mal so stark wie Fentanyl (Larsen 2010; Karow 2016; Kretz 2006). Nach i.v. Gabe setzt die maximale Wirkung nach 2-3 Minuten ein, was an seiner hohen Lipophilie mit folglich schneller ZNS Penetration liegt (Heck 2007). Andere wichtige pharmakodynamische Unterschiede bestehen in einem erhöhten proteingebundenen Anteil und einer geringeren Umverteilung ins Fettgewebe. Dies resultiert in einer geringeren Kumulationsgefahr bei repetitiver Gabe (geringere kontextsensitive Halbwertszeit) (Striebel 2013).

Die Plasmakonzentrationen fallen nach i.v. Gabe rasch ab, so verschwinden 98% der Substanz nach bereits 30 Minuten (Larsen 2010). Die Halbwertszeit beträgt 148-164 Minuten. Sufentanil wird in der Leber zu Desmethylsufentanil metabolisiert und

zu 5-10% unverändert renal ausgeschieden (Heck 2007). Es zeichnet sich weiterhin durch eine hohe kardiovaskuläre Stabilität aus. Ein Blutdruckabfall oder Bradykardie wird bei dem Medikament kaum beobachtet, so dass es sich besonders in der Kardioanästhesie bewährt hat (Larsen 2010).

Außer der i.v. Gabe darf Sufentanil, neben Morphin, auch in den Periduralraum injiziert werden. Bei der periduralen Gabe von Opioiden kann nach 6-16 Stunden nach Injektion, mit einer Häufigkeit von 0,12-2,3%, eine Atemdepression auftreten (Larsen 2010). Das Risiko ist bei dem hydrophilen Morphin höher, als beim lipophilen Sufentanil, da es eine längere Zirkulationszeit im wässrigen Liquor besitzt. Deshalb ist Sufentanil das einzige in Deutschland zugelassene Opioid für die epidurale Injektion (Striebel 2013). Die analgetische Opioidwirkung beruht nach epiduraler Injektion auf der Bindung an Opiatrezeptoren in der Substantia gelatinosa des Rückenmarks. Es besitzt bei dieser Anwendungsart den Vorteil einer langen Wirkungsdauer bei geringer Dosis. Als Nebenwirkungen sind, neben der bereits angesprochenen Atemdepression, Sedierung, Obstipationen und Juckreiz zu nennen (Larsen 2010).

#### **4.5 Lokalanästhetika**

Lokalanästhetika (LA) sind Substanzen, welche die Erregungsbildung in peripheren Nerven, Spinalnerven und Nervenendigungen reversibel blockieren.

Nach Diffusion an den Nerven blockieren sie die axoplasmatische (intrazelluläre) Öffnung des Natriumkanals. Sie können auch Kaliumkanäle blockieren. Dazu sind allerdings wesentlich höhere Konzentrationen an Lokalanästhetikum nötig. Durch die blockierten Natriumkanäle können nun beim Eintreffen einer Erregung keine Natriumionen mehr nach intrazellulär fließen. Folglich kann kein Aktionspotential ausgebildet werden, wodurch die Impulsweiterleitung verhindert wird (Larsen 2010; Heck 2007). Beendet wird die Wirkung durch das Diffundieren in die Blutbahn.

Die Wirkung von Lokalanästhetika hängt vor allem von der Lipidlöslichkeit, dem Ionisationsgrad (pKa-Wert) und der Proteinbindung ab.

Je stärker die Lipidlöslichkeit, desto höher ist die Affinität zur lipidhaltigen Membran des Axons. Folglich verzögert es die Anschlagszeit, verstärkt die anästhetische Potenz und verlängert die Wirkdauer. Der pKa-Wert bestimmt, in Verbindung mit dem vorherrschenden pH-Wert, das Verhältnis von ionisierter und nicht ionisierter

Form des Lokalanästhetikums. Dabei begünstigt ein niedriger pKa-Wert das Vorliegen der nicht ionisierten Base, was eine erleichterte nervale Penetration zur Folge hat. Eine erhöhte Proteinbindung verlängert die Wirkdauer der Substanz, denn sie verzögert die Beendigung der Blockierung durch Fixierung des Lokalanästhetikums (Larsen 2010).

Nach der chemischen Struktur unterscheidet man Lokalanästhetika vom Amidtyp und vom Estertyp. Da der Estertyp vermehrt allergische Reaktionen zeigt, werden sie heute so gut wie nicht mehr verwendet (Striebel 2013). Ferner können diese nach der analgetischen Potenz und der Wirkdauer eingeteilt werden. Dabei korrelieren diese beiden Faktoren miteinander. So unterscheidet man zwischen kurz wirksamen LA mit einer geringen analgetischen Potenz, mittellang wirksamen LA mit einer mittleren analgetischen Potenz und langwirksamen LA mit einer hohen analgetischen Potenz (Karow 2016).

#### **4.5.1 Ropivacain**

Ropivacain ist ein langwirksames LA vom Amidtyp. Die lange Plasma-Halbwertszeit (HWZ) von 2,5 Stunden verdankt es der hohen Proteinbindung von 94% (Heck 2007). Für die epidurale Injektion wird, neben Ropivacain, hauptsächlich Bupivacain eingesetzt. Diese ähneln sich im anästhesiologischen Wirkungsprofil. Die geringere lipophile Neigung bringt Ropivacain den Vorteil einer geringeren motorischen Blockade, sowie der erniedrigten Kardio,- und Neurotoxizität (Karow 2016; Heck 2007; Kuthiala et al. 2011; Burm et al. 2000). Es wird in der Leber metabolisiert und zu 86% über den Urin ausgeschieden.

Die Plasmakonzentration hängt sowohl von der injizierten Dosis und dem Injektionsort, als auch von der hämodynamischen und kardiozirkulatorischen Situation ab. Die Absorption nach epiduraler Injektion verläuft dabei biphasisch. Die mittlere erste HWZ beträgt 14 Minuten, gefolgt von einer mittleren Absorptions-halbwertszeit von 4 Stunden (Kuthiala et al. 2011).

Burm et al. konnten in einer klinischen Studie zeigen, dass Ropivacain für eine postoperative Schmerztherapie als Langzeitinfusion geeignet ist. Dies liegt an einer ständig steigenden Plasmakonzentration von Ropivacain bei stabilen freien Anteilen des Medikamentes (Burm et al. 2000).

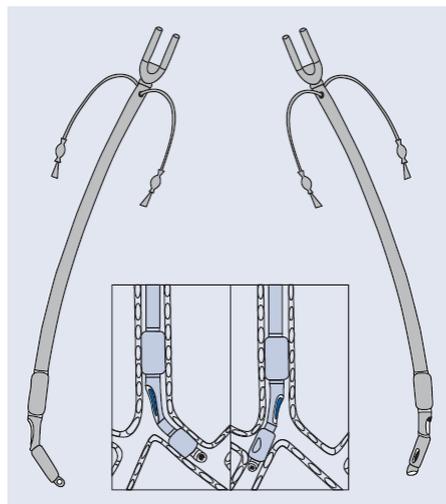
Ropivacain lässt sich mit anderen Medikamenten kombinieren. Einen besonderen Benefit bringt die Kombination mit einem Opioid. Dies senkt zum einem die

lokalanästhetische Gesamtdosis und verlängert den analgetischen Effekt (Kampe et al. 1999).

#### 4.6 Die Ein-Lungen Anästhesie

Ziel der Ein-Lungen Anästhesie ist das Stilllegen der zu operierenden Lungenseite. Diese wird während des Operationszeitraumes nicht mehr ventiliert und ist somit bewegungslos, was die Verletzungsgefahr der zu operierenden Lunge minimiert (Kretz 2006). Das Atemminutenvolumen muss durch die andere Lungenhälfte kompensiert werden. Dies führt zu einigen funktionellen Veränderungen, die in der Anästhesieführung berücksichtigt werden müssen.

Zur Durchführung der Ein-Lungen Ventilation werden doppelumige Endotrachealtuben (Robertshaw-Tuben) benutzt (s. Abb. 12). Diese Tuben besitzen eine proximale Blockmanschette in der Trachea und eine distale Blockmanschette im jeweiligen Hauptbronchus. Somit kann bei Bedarf eine Lunge vom Beatmungsgerät entkoppelt werden.



**Abbildung 12: Ansicht Robertshaw Tubus.** Robertshaw Tubus für die rechtsbronchiale und linksbronchiale Intubation (Larsen 2012).

Bei der Intubation mittels Doppellumentubus stellt sich der Anästhesist, mit Hilfe des Laryngoskops, die Stimmlippen dar, durch welche der Tubus geführt wird. Anschließend wird der Tubus soweit vorgeschoben, bis ein Widerstand zu bemerken ist. Durch eine Rotationsbewegung gelangt der Tubus dann in die einseitig bronchiale Lage. Die korrekte Lage kann mittels Auskultation und Bronchoskopie verifiziert werden (Larsen 2010). Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie werden kurzwirksame

Substanzen bevorzugt, um eine rasche Extubation zu gewährleisten. Deshalb werden vielerorts sogenannte total intravenöse Anästhesien (TIVA) durchgeführt. Herkömmliche Medikamente sind in diesem Rahmen Propofol und Remifentanil. Remifentanil ist das Opioid mit der kürzesten Eliminations-Halbwertszeit. Diese beträgt im Mittel nur 5-15 Minuten. Weiterhin zeigt es keinerlei Kumulationsneigung und besitzt eine konstante kontextsensitive Halbwertszeit. Diese Eigenschaften machen Remifentanil zu einem sehr gut steuerbaren Opioid (Roewer et al. 2010). Es ist hinter Sufentanil das potenteste Opioid (Striebel 2017).

Ein weiterer Vorteil der TIVA ist die günstige Beeinflussung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion mit Verminderung der Shunt-Fraktion und Verbesserung der Oxygenierung (Kretz 2006).

## 5 Material und Methoden

### 5.1 Studienaufbau

Zur Durchführung dieser Studie wurde ein Antrag an die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen gestellt. Diesem wurde, unter dem Vorsitz von Prof. Havers, mit dem Aktenzeichen 13-5320-BO stattgegeben.

Die Aufklärung der Patienten erfolgte bei der stationären Aufnahme. Im Rahmen des geschlossenen Behandlungsvertrages erklärten sie sich mit der Datenverarbeitung und anonymisierten Auswertung einverstanden.

Wir schlossen 621 Patienten aus der zweiten Jahreshälfte 2014 in die retrospektive Studie ein. Alle Patienten wurden einer offenen Thorakotomie unterzogen, d.h. der M.serratus wurde nicht durchtrennt, aber auseinandergespreizt. Das Kollektiv wurde in 2 Gruppen unterteilt.

Die EDA+O Gruppe erhielt vor Anästhesiebeginn einen Epiduralkatheter (Braun Melsungen®), welcher in Höhe Th5/6 bzw. Th6/7 gelegt wurde. Nach Verabreichung der Testdosis von 3 ml Bupivacain 0,25%, ließ man über eine Pumpe (Hospira®) eine kontinuierliche Infusionsrate mit 4-8 ml/h über den thorakalen Epiduralkatheter laufen. Als Medikament wurde Ropivacain 0,2% mit Sufentanil 0,75µg/ml verwendet. Wenn kein Epiduralkatheter gelegt wurde, erhielten die Patienten nach Extubation Piritramid i.v. (Opioid Gruppe).

Am Ende der Operation wurden zwei 24 Charrière Thoraxdrainagen in die Thoraxhöhle eingebracht und die selbige mit drei Perikostalnähten verschlossen.

Eine halbe Stunde vor Beendigung der Operation erhielten alle Patienten 2,5 g Metamizol i.v. zur zusätzlichen postoperativen Schmerztherapie.

In die Auswertung schlossen wir sowohl die Anästhesie und Schmerzvisitenprotokolle, als auch die chirurgischen Entlassungsbriefe mit ein. Komorbiditäten unterteilten wir in die Gruppen: vorbestehendes Malignom, muskuloskelettale Vorerkrankung, neurologische, kardiale oder psychiatrische Vorerkrankung, sowie das Vorbestehen eines Schmerzsyndroms.

### **5.1.1 Ausschlusskriterien**

Das Design der Studie ist retrospektiv. Patienten, deren Behandlung beim Erstellen der Daten noch nicht abgeschlossen war, wurden von der Studie ausgeschlossen. Ein Ausschluss erfolgte auch, wenn die Schmerzvisitenprotokolle unvollständig waren oder die angewandte Schmerztherapie nicht den Standards entsprachen, wie zum Beispiel die Einnahme eines anderen Opioids. Patienten, die einen anderen thoraxchirurgischen Eingriff als die Thorakotomie erhielten (VATS, Thorakoskopie) wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen.

## **5.2 Postoperative Analgesie**

### **5.2.1 Schmerztherapiekonzepte**

Die postoperative Schmerztherapie wird von 2 standardisierten Konzepten vorgegeben.

Dabei stehen ein systemisches, auf Opioiden basierendes und die epidurale Analgesie zur Verfügung.

Patienten der Opioid-Gruppe erhielten nach einem festen Schema oral retardiertes Oxycodon (Targin®, Oxygesic®) in Kombination mit Metamizol. Es werden am ersten Tag morgens 30mg, mittags 0mg und abends 20mg Oxycodon verabreicht (30-0-20mg). Am zweiten Tag wird die Schmerzmedikation auf 20-0-10 mg reduziert. Zusätzlich wird alle 6 Stunden 1g Metamizol i.v. infundiert.

Patienten, die einen Epiduralkatheter erhalten haben (EDA+O Gruppe), erhielten über eine PDK-Pumpe eine Kombination aus 0,2% Ropivacain und 0,75µg/ml Sufentanil (von der Apotheke als Gemisch, steril in einem 500ml Beutel, zubereitet). Dieser wird über eine PDK-Pumpe, mit einer Flussgeschwindigkeit zwischen 4-8 ml/h, kontinuierlich in den Periduralraum appliziert. Parallel dazu erhalten die Patienten am ersten Tag alle 6 Stunden 1g Metamizol intravenös. Am zweiten Tag wird diese Medikation oralisiert und auf 0,5g aller 6 Stunden reduziert.

Nach Verbrauch des 500 ml PDK-Beutels (in der Regel zwischen dem 3.-5. postoperativen Tag), werden die Patienten auf das Schmerzschema der Opioidgruppe umgestellt. Dabei wird mit 20-0-10 mg Oxycodon retard begonnen.

Als „Rescue-Medikation“, d.h. wenn die Belastung in Ruhe >3 oder unter Belastung >5 ist, werden 40mg Parecoxib i.v. verabreicht. Parecoxib ist ein selektiver COX 2 (Cyclooxygenase Typ 2) -Hemmer und wird somit den nichtsteroidalen

Antirheumatika (NSAR) zugeordnet. Es ist das einzige „Coxib“, welches i.v. verabreicht werden kann (Heinz Lüllmann, Klaus Mohr, Lutz Hein 2010). Coxibe zeichnen sich im Gegensatz zu den Cyclooxygenase 1-Hemmern (z.B. Aspirin) durch geringere gastrointestinale Nebenwirkungen aus. Hinzuweisen ist allerdings auf ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, welches sowohl von der Dosis als auch der Dauer der Anwendung abhängt. Deswegen wird es ausschließlich als „Rescue-Medikation“ eingesetzt (Thomas Karow 2016).

### **5.2.2 Schmerztherapie auf der Intensivstation**

Postoperativ wurden die Patienten auf der Intensivstation überwacht. Dort erhielten beide Gruppen 1g Metamizol alle 6h, sowie eine Piritramid Bolusdosis, wenn sie einen NRS >3 angaben. In der EDA+O Gruppe wurde die Laufrate mit 4-8 ml/h fortgesetzt. Im Falle, dass die epidurale Analgesie nicht effektiv war, wurde die Schmerztherapie auf eine systemische Analgesie geändert, bevor die Patienten die Intensivstation verließen.

### **5.2.3 Schmerztherapie auf der Normalstation**

Während ihres Krankenhausaufenthaltes werden alle Patienten täglich von einem, auf Schmerztherapie spezialisierten, Anästhesisten visitiert und die Schmerzmedikation ggf. umgestellt. Weiterhin werden von so genannten „Pain Nurses“, welche speziell fortgebildete Pflegekräfte darstellen, alle 6 Stunden die NRS sowohl in Ruhe als auch unter Belastung erfasst. Stellt das Stationspflegepersonal dabei einen NRS in Ruhe >3 oder einen NRS unter Belastung >5 fest, wird dem Patienten eine Rescuemedication (Parecoxib 40mg p.o., bzw. Oxycodon 10mg p.o.), verabreicht. 30 Minuten nach Verabreichung wird die Schmerzsituation reevaluiert. Wenn der Schmerzscore unter Belastung immer noch >5 ist, wird der verantwortliche Anästhesist informiert.

Die Entlassung der Patienten erfolgte durch die Thoraxchirurgen nach standardisierten, einheitlichen Entlassungskriterien.

### 1. Mediastinoskopien

Bei Bedarf

4 x 0,5 g Novaminsulfon p.o.

Falls die gemessenen Schmerz-Scores über 4 liegen, kann bis zu 4-mal täglich Oxygesic akut 10 mg verabreicht werden, sonst bitte Kontakt zum Akutschmerzdienst aufnehmen!

### 2. Thorakoskopien/ Parasternale Mediastinoskopien

Basisanalgesie mit

20 – 0 – 10 mg Targin,

zusätzlich am OP-Tag

4 x 1 g Novaminsulfon als KI,

ab dem 1. postop. Tag

4 x 0,5 g Novaminsulfon p.o.

CAVE: Bei Patienten unter 50 kg oder über 70 Jahren bitte die Morgendosis auf 10 mg und die Abenddosis auf 5 mg Targin reduzieren.

### 3. Thorakotomien

Basisanalgesie mit

30 – 0 – 20 mg Targin,

zusätzlich am OP-Tag

4 x 1 g Novaminsulfon als KI,

ab dem 1. postop. Tag

4 x 0,5 g Novaminsulfon p.o.

CAVE: Bei Patienten unter 50 kg oder über 70 Jahren bitte die Morgendosis auf 20 mg und die Abenddosis auf 10 mg Targin reduzieren.

**Abbildung 13:** Standardisiertes Schmerzkonzept der Ruhrlandklinik im Kitteltaschenformat Version 5.7b (Vorderseite).

Nach Absetzen der PDA:

**Basisanalgesie mit**

20 – 0 – 10 mg Targin,

zusätzlich

4 x 0,5 g Novaminsulfon p.o.

#### 4. Bedarfsmedikation

Am Tag der Operation werden folgende Bedarfsanalgetika verabreicht:

1. **Dynastat i.v. (Parecoxib) 40 mg als Kurzinfusion** (Schnellinfusion über 10 min bis maximal 80 mg/24 h). Eine Stunde nach Bedarfsanalgetikaapplikation erfolgt die Effizienzmessung und Dokumentation (NRS-Score).
2. Bei fehlender Wirkung (frühestens nach 20 Minuten Wartezeit) **Oxygesic akut 10 mg p.o.** bis zu 4 x täglich.

Ab dem 1. postoperativen Tag werden folgende Bedarfsanalgetika verabreicht:

1. **Ibuprofen 600mg p.o.** bis zu alle 6 Stunden. Eine Stunde nach Bedarfsanalgetikaapplikation erfolgt die Effizienzmessung und Dokumentation (NRS-Score).
2. Bei fehlender Wirkung (frühestens nach 20 Minuten Wartezeit) **Oxygesic akut 10 mg p.o.** bis zu 4 x täglich.

Tel.: 4564 (ASD-Pflege-Painnurse)

Tel.: 4546 (ASD-ärztlicher Dienst)

Systemisches Schmerzkonzept RLK

Kitteltaschenformat Version 5.7b

**Abbildung 14:** Standardisiertes Schmerzkonzept der Ruhrlandklinik im Kitteltaschenformat Version 5.7b (Rückseite).

# Schmerzvisite

Anästhesist/-in		Zimmer		Datum	
initiale Schmerztherapie <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> epidural		OP-Art <input type="checkbox"/> li. <input type="checkbox"/> re. <input type="checkbox"/> Thorakotomie <input type="checkbox"/> Th.skopie / Parast. <input type="checkbox"/> MiniIT / VATC <input type="checkbox"/> Sonstiges		Einleitf. Indikation Sonstiges	
Punktionshöhe	LOR-Tiefe [cm]	Hautniveau [cm]	Allergie	entlassen am	
Anlage <input type="checkbox"/> problematisch	Rate [ml/h]	entfernt am			
Datum					
NRS in Ruhe					
NRS bei Belastung					
Stuhlgang / Abführmaßnahmen	ja <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>
Übelkeit / Nausea	ja <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>
Neurologie / NW					
Einstichstelle					
Gesamtdosis [ml]					
Laufzeit [min/h]					
Targin [mg]					
Novalign					
Ipuprofen					
sonstiges					
Oxygenie akut fmg nötig	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Bemerkung					
Visiteur					
Uhrzeit	Kardex	Änderung			

Abbildung 15: Schmerzvisitenbogen der Ruhrländischen Klinik Version 1.

### **5.3 Statistische Auswertung**

Alle Variablen wurden mit der Methode der deskriptiven Statistik (Häufigkeit, Mittel und Standardabweichung, Spannweite) analysiert. Um Unterschiede zwischen den Mittelabweichungen zu untersuchen, wurde im Falle einer Normalverteilung der Student's *t*-Test angewandt. Sonst wurde der Whitney *U*-Test benutzt. Die Einteilung der Variablen nach normal verteilten und nicht normal verteilten, wurden mittels Kolmogoroff-Smirnoff Test sichergestellt.

Die Gleichheit der Varianz wurde über den Leven's Test beurteilt. Um die Häufigkeit und Proportion in zwei Gruppen zu vergleichen, wurde der  $\chi^2$ -Test verwendet.

Es wurden Variablen mit einem  $p \leq 0,1$  für die Korrelation mit erhöhten Schmerzlevel in das multivariante Model aufgenommen. Über schrittweise Rückwärtsregression wurden die Variablen mit dem höchsten p-Wert eliminiert, um die signifikantesten Variablen zu erhalten. Als statistisch signifikant wurde  $p < 0,05$  festgelegt.

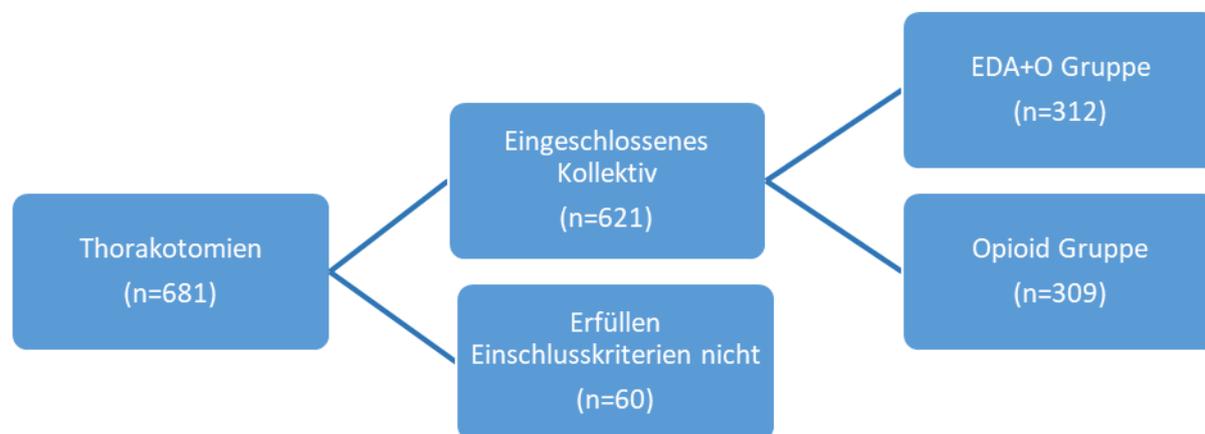
Alle statistischen Auswertungen wurden mit SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Datenanalyse

Zur Auswertung wurden die Datensätze von 681 Patienten, welche eine Thorakotomie unterzogen wurden, analysiert. Von diesen konnten 621 in die Studie eingeschlossen werden. Die Datensätze von 60 Patienten (9,7%) waren unvollständig oder erfüllten nicht die Einschlusskriterien und wurden deshalb ausgeschlossen.

Das Patientenkollektiv wurde, je nach angewandten Schmerzregime, in zwei Hauptgruppen unterteilt. Patienten der EDA+O Gruppe, erhielten präoperativ eine thorakale PDA zur postoperativen Schmerztherapie, welche später auf das Opioid Oxycodon *gebridged* wurde. Patienten der Opioid Gruppe erhielten postoperativ eine systemische Analgesie mittels Oxycodon. Dazu wurde sowohl das Präparat Oxygesic®, als auch das Kombinationspräparat Targin® (Oxycodon + Naloxon) eingesetzt. Von den 621 Thorakotomiepatienten wurden 312 (50,2%) Patienten der EDA+O Gruppe und 309 (49,8%) der Opioid Gruppe zugeteilt (s. Abb. 16).



**Abbildung 16: Schematische Darstellung und Aufteilung der Patientenkohorte.**

Gesamtes Patientenkollektiv 681. Davon erfüllten 60 Patienten nicht die Einschlusskriterien. 621 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. 312 Patienten wurden der EDA+O Gruppe, 309 der Opioid Gruppe zugeordnet.

Zur Analyse unabhängiger Schmerzprädiktoren wurde das Patientenkollektiv weiter charakterisiert. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei, neben dem Alter und Geschlecht, auf eine bevorstehende Schmerztherapie und vorbestehende

Erkrankungen gelegt. Dabei entstanden 6 Untergruppen: Vorbestehende psychiatrische,- neurologische,- muskuloskelettale,- kardiologische,- chronischen Schmerz und Malignomerkrankungen. Zusätzlich wurde das Vorhandensein einer antidepressiven Medikation bei Entlassung betrachtet. Zum direkten Vergleich der beiden unterschiedlichen Schmerzregimes wurden die NRS der postoperativen Tage (POT) 1-8 in Ruhe und unter Belastung untersucht. Weiterhin wurde die Opioid Dosis bei Entlassung in den Vergleich einbezogen (s.Tabelle 1).

**Tabelle 1: Verteilung der Patienten in die jeweiligen Gruppen.** Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder als Prozent von der Gesamtzahl angegeben. Ein Ergebnis gilt als statistisch signifikant, wenn der priori alpha Fehler  $p < 0,05$  beträgt.

	<b>EDA+0 Gruppe (n=312)</b>	<b>Opioid Gruppe (n=309)</b>	<b>p-value</b>
Alter (Jahre)	62.1 $\pm$ 12.7	56.3 $\pm$ 18.8	<0.001
Männliches Geschlecht (%)	55.1	62.5	0.07
Vorbestehende psychiatrische Erkrankung (%)	4.2	6.8	n.s.
Vorbestehendes Malignom (%)	40	41	n.s.
Vorbestehende neurologische Erkrankung (%)	3.5	9.4	0.03
Vorbestehende muskuloskelettale Erkrankung (%)	10.6	13.3	n.s.
Vorbestehende kardiologische Erkrankung (%)	23.4	27.2	n.s.
Vorbestehende Schmerzzerkrankung (%)	2.9	3.9	n.s.
Vorbestehende Schmerztherapie (%)	9.6	22	<0.001
Opioid Dosis bei Entlassung (mg)	25.7 $\pm$ 15.7	20.8 $\pm$ 15.2	0.03
Liegedauer EDA (Tagen)	4.3 $\pm$ 1.1		

## 6.2 Demographische Daten

In der EDA+O Gruppe befinden sich 312, in der Opioidgruppe 309 Patienten. Die durchschnittliche Liegedauer des thorakalen PDK betrug 4,3 Tage.

Das Patientenkollektiv in der EDA+O Gruppe (62.1±12.7 Jahre) war im Durchschnitt älter, als das der Opioidgruppe (56.3±18.8 Jahre). Bei Betrachtung des Geschlechts gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In der EDA+O Gruppe waren 55.1% der Patienten männlich und in der Opioidgruppe 62.5%.

Die Ergebnisse zeigen, dass in der Opioidgruppe mehr Patienten eine vorbestehende Schmerztherapie hatten (22%,  $p < 0,001$ ). Nur bei 9,6% der Patienten in der EDA+O Gruppe konnte eine vorbestehende Schmerztherapie protokolliert werden.

Die durchschnittliche Opioiddosis bei Entlassung betrug in der EDA+O Gruppe 25,7mg, in der Opioidgruppe lag die Opioid Dosis bei Entlassung bei 20,8mg und war damit signifikant geringer ( $p = 0,03$ ) (s.Tabelle 2).

**Tabelle 2: Vergleich der EDA+O Gruppe mit der Opioidgruppe bezüglich des Geschlechts, Alter und Opioiddosis bei Entlassung.** Alle Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Ein Ergebnis gilt als statistisch signifikant, wenn der priori alpha Fehler  $p < 0,05$  beträgt.

	<b>EDA+O Gruppe (n=312)</b>	<b>Opioid Gruppe (n=309)</b>	<b>p-value</b>
Alter (Jahren)	62.1±12.7	56.3±18.8	<0.001
Männliches Geschlecht (%)	55.1	62.5	0.07
Opioid Dosis bei Entlassung (mg)	25.7±15.7	20.8±15.2	0.03

Bei der Betrachtung der NRS in Ruhe fiel auf, dass Patienten mit einem thorakalen PDK an den postoperativen Tagen 1-3 signifikant geringere Schmerzscores aufwiesen, als Patienten mit einer reinen systemischen Analgesie (POT 1/2  $p < 0,001$ ; POT 3  $p < 0,03$ ). Dieser Effekt wurde unter Belastung noch verstärkt. Somit konnte bei den Patienten der EDA+O Gruppe an den postoperativen Tagen 1-4 unter Belastung eine geringere Schmerzintensität festgestellt werden ( $p < 0,001$ ).

Am 5. Postoperativen Tag klagten Patienten der Opioid Gruppe unter Belastung über weniger Schmerzen, als jene der EDA+O Gruppe. In Ruhe konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (s.Tabelle 3/4).

**Tabelle 3: Schmerzscore in Ruhe der postoperativen Tage 1-8 (POT 1-8).** Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Ein Ergebnis gilt als statistisch signifikant, wenn der priori alpha Fehler  $p < 0,05$  beträgt.

	<b>EDA+O Gruppe (n=312)</b>	<b>Opioid Gruppe (n=309)</b>	<b>p-value</b>
NRS in Ruhe POT 1	1.1 $\pm$ 1.7	2.4 $\pm$ 1.9	<0.001
NRS in Ruhe POT 2	0.9 $\pm$ 1.4	1.9 $\pm$ 1.8	<0.001
NRS in Ruhe POT 3	0.7 $\pm$ 1.3	1.5 $\pm$ 1.6	0.03
NRS in Ruhe POT 4	1.1 $\pm$ 1.6	1.4 $\pm$ 1.5	n.s.
NRS in Ruhe POT 5	1.4 $\pm$ 1.8	1.3 $\pm$ 1.5	n.s
NRS in Ruhe POT 6	1.4 $\pm$ 1.2	1.2 $\pm$ 1.4	n.s.
NRS in Ruhe POT 7	1.0 $\pm$ 1.2	1.1 $\pm$ 1.3	n.s
NRS in Ruhe POT 8	1.0 $\pm$ 1.3	1.2 $\pm$ 1.3	n.s.

**Tabelle 4: Schmerzscore unter Belastung der postoperativen Tage 1-8 (POT 1-8):** Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Ein Ergebnis gilt als statistisch signifikant, wenn der priori alpha Fehler  $p < 0,05$  beträgt.

	<b>EDA Group (n=312)</b>	<b>Opioid Group (n=309)</b>	<b>p-value</b>
NRS unter Belastung POT 1	3.1 $\pm$ 2.4	5.3 $\pm$ 2.3	<0.001
NRS unter Belastung POT 2	3.1 $\pm$ 2.0	4.6 $\pm$ 2.2	<0.001
NRS unter Belastung POT 3	2.6 $\pm$ 2.0	4.0 $\pm$ 2.0	<0.001
NRS unter Belastung POT 4	2.9 $\pm$ 2.1	3.7 $\pm$ 2.0	<0.001
NRS unter Belastung POT 5	3.3 $\pm$ 2.2	3.3 $\pm$ 2.0	n.s.
NRS unter Belastung POT 6	3.5 $\pm$ 2.1	3.1 $\pm$ 2.0	0.01
NRS unter Belastung POT 7	3.2 $\pm$ 1.8	3.0 $\pm$ 2.0	n.s.
NRS unter Belastung POT 8	3.2 $\pm$ 1.8	3.0 $\pm$ 2.0	n.s.

### **6.3 Ergebnisse unabhängiger Risikofaktoren für ein erhöhtes postoperatives Schmerzlevel**

Im Folgenden wurde das Patientenkollektiv auf unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte postoperative Schmerzintensität untersucht. Die Patienten wurden in die oben genannten Untergruppen unterteilt und hinsichtlich des Schmerzscores, in Ruhe und unter Belastung, an den POT 1-4 und POT 5-8 betrachtet. Die Analyse fand dabei mit der schrittweisen Rückwärtselemination in der multivariaten logistischen Regression statt.

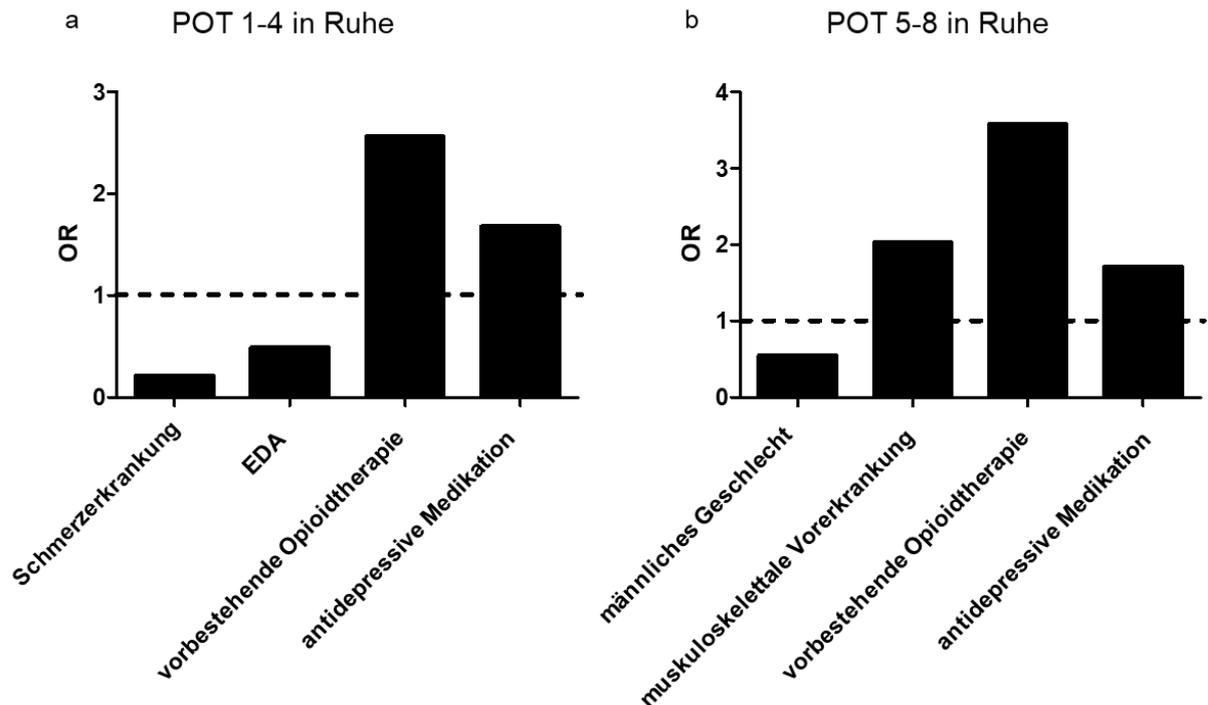
#### **6.3.1 POT 1-4 und POT 5-8 in Ruhe**

An den postoperativen Tagen 1-4 wurden eine vorbestehende Schmerzerkrankung ( $p=0,034$ ), eine vorbestehende Schmerztherapie mit Opioiden ( $p < 0,001$ ), eine antidepressive Medikation bei Entlassung ( $p=0,003$ ) und das Fehlen einer EDA ( $p < 0,001$ ) als unabhängige Risikofaktoren gefunden. Mit Ausnahme der

vorbestehenden Schmerztherapie mit Opioiden ( $p < 0,001$ ) und einer antidepressiven Medikation bei Entlassung ( $p = 0,018$ ) trifft dieses Ergebnis auch auf die POT 5-8 zu. Das männliche Geschlecht entwickelte in Ruhe an den POT 5-8 geringere Schmerzlevel. Zusätzlich entwickelten Patienten mit muskuloskelettalen Vorerkrankungen in dieser Zeit mehr Schmerzen ( $p = 0,009$ ) (s. Tabelle 5, s. Abb. 17).

**Tabelle 5: Risikofaktoren für erhöhte Schmerzlevel in Ruhe an den postoperativen Tagen 1-8.** OR=Odds Ratio, KI=Konfidenzintervall. OR < 1 zeigt geringeren postoperativen Schmerz, OR > 1 zeigt erhöhten postoperativen Schmerz.

	<b>Variable</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% KI</b>	<b>95% KI</b>
<b>Tag 1-4</b>	Schmerzerkrankung	0.034	0.211	0.050	0.887
	EDA	<0.001	0.486	0.349	0.677
	Opioide in der vorbestehenden Schmerztherapie	<0.001	2.559	1.607	4.075
	Antidepressive Medikation bei Entlassung	0.003	1.677	1.186	2.373
<b>Tag 5-8</b>	Männliches Geschlecht	0.003	0.546	0.368	0.812
	Muskuloskelettale Erkrankung	0.009	2.027	1.191	3.451
	Opioide in der vorbestehenden Schmerztherapie	<0.001	3.572	1.998	6.385
	Antidepressive Medikation bei Entlassung	0.018	1.712	1.097	2.672



**Abbildung 17: Graphische Darstellung der Risikofaktoren für ein erhöhtes Schmerzlevel in Ruhe an den postoperativen Tagen 1-8.** OR<1 zeigt einen geringeren postoperativen Schmerz, OR>1 zeigt einen erhöhten postoperativen Schmerz. a) OR an den postoperativen Tagen 1-4 in Ruhe. b) OR an den postoperativen tagen 5-8 in Ruhe.

Zusammenfassend kann man als stärkste Risikofaktoren für die POT 1-4 in Ruhe eine vorbestehende Opioidtherapie und die Notwendigkeit einer antidepressiven Therapie sehen. In den POT 5-8 kommt zu diesen noch das Vorbestehen einer muskuloskelettalen Erkrankung hinzu. Als stärkste protektive Faktoren sind eine vorbestehende Schmerzkrankung und die Epiduralanästhesie zu nennen.

### 6.3.2 POT 1-4 und POT 5-8 unter Belastung

Bei der Betrachtung des Schmerzscore unter Belastung konnten die vorbestehende Schmerztherapie mit einem Opioid (POT 1-4  $p < 0,001$ / POT 5-8  $p = 0,013$ ) und die antidepressive Medikation bei Entlassung (POT 1.4  $p < 0,001$ / POT 5-8  $p = 0,003$ ) als stärkste Risikofaktoren an allen postoperativen Tagen herausgestellt werden. Zusätzlich zeigten Patienten mit einer vorbestehenden malignen Erkrankung an den POT 1-4 einen erhöhten Schmerzscore ( $p = 0,046$ ). An den POT 5-8 kommen als Risikofaktoren das Vorhandensein einer EDA ( $p = 0,02$ ) und eine muskuloskelettale Vorerkrankung ( $p = 0,041$ ) hinzu.

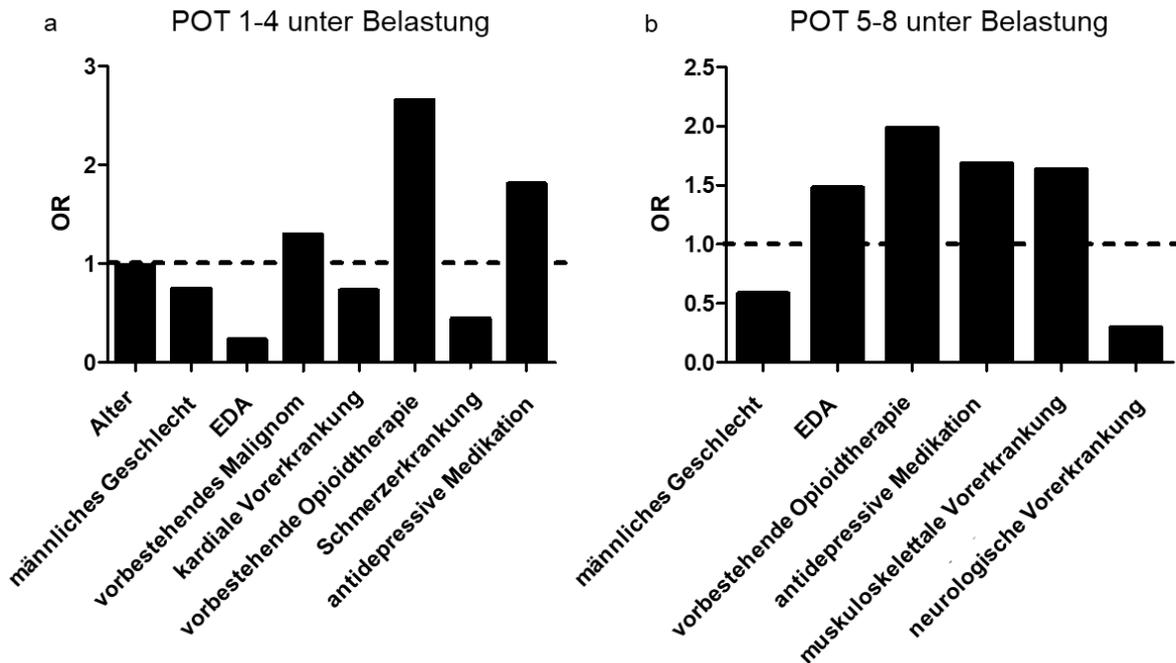
Das männliche Geschlecht zeigte unter Belastung über alle postoperativen Tage eine geringere Schmerzintensität (POT 1-4  $p=0,031$ / POT 5-8  $p<0,001$ ). Auch jüngere Patienten ( $p<0,001$ ) und Patienten mit einer EDA ( $p<0,001$ ) entwickelten an den POT 1-4 weniger Schmerzen. Als schwache Prädiktoren für einen geringeren Schmerzlevel konnten an den POT 1-4 kardiale Vorerkrankungen ( $p=0,05$ ) und eine vorbestehende Schmerzerkrankung ( $p=0,041$ ) gefunden werden.

Vorerkrankungen aus dem neurologischem Formenkreis zeigten sich als deutlicher Prädiktor für eine geringe Schmerzintensität ( $p=0,023$ ) (s. Tabelle 6, s. Abb. 18).

**Tabelle 6: Risikofaktoren für erhöhte Schmerzlevel unter Belastung an den postoperativen Tagen 1-8.** OR < 1 zeigt geringeren postoperativen Schmerz, OR > 1 zeigt erhöhten postoperativen Schmerz.

	<b>Variable</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% KI</b>	<b>95% KI</b>
<b>Tag 1-4</b>	Alter	<0.001	0.986	0.979	0.994
	Männliches Geschlecht	0.031	0.746	0.576	0.975
	EDA	<0.001	0.228	0.103	0.503
	Vorbestehendes Malignom	0.046	1.294	1.004	1.668
	Kardiale Vorerkrankung	0.05	0.728	0.531	1.0
	Opioide in der vorbestehenden Schmerztherapie	<0.001	2.655	1.794	3.930
	Schmerzerkrankung	0.041	0.444	0.204	0.967
	Antidepressive Medikation bei Entlassung	<0.001	1.808	1.374	2.380
<b>Tag 5-8</b>	Männliches Geschlecht	<0.001	0.585	0.424	0.806
	EDA	0.02	1.479	1.064	2.056
	Opioide in der vorbestehenden Schmerztherapie	0.013	1.986	1.157	3.411
	Antidepressive Medikation bei Entlassung	0.003	1.685	1.189	2.387
	Muskuloskelettale Vorerkrankungen	0.041	1.634	1.020	2.618
	Neurologische Vorerkrankungen	0.023	0.295	0.103	0.847

OR=Odds Ratio, KI=Konfidenzintervall



**Abbildung 18: Graphische Darstellung der Risikofaktoren für ein erhöhtes Schmerzlevel unter Belastung an den postoperativen Tagen 1-8.** OR<1 zeigt einen geringeren postoperativen Schmerz, OR>1 zeigt erhöhten postoperativen Schmerz. a) OR an den postoperativen Tagen 1-4 unter Belastung. b) OR an den postoperativen Tagen 5-8 unter Belastung.

Zusammenfassend sind auch unter Belastung die vorbestehende Opioidtherapie und die Notwendigkeit einer antidepressiven Medikation als Hinweis für einen erhöhten Schmerzlevel zu sehen. Am POT 5-8 kommt zusätzlich noch das Vorbestehen einer muskuloskelettalen Erkrankung hinzu. Auch das Vorhandensein einer EDA ist ein Risikofaktor der Schmerzentwicklung zwischen dem POT 5-8.

Als stärkster protektiver Faktor sind an den POT 1-4 die EDA und die vorbestehende Schmerzzerkrankung, an den POT 5-8 die neurologischen Vorerkrankungen zu nennen. Des Weiteren fällt auf, dass männliche Patienten ein geringeres Schmerzempfinden haben.

## 7 Diskussion

In der Ruhrlandklinik werden jährlich über 1200 offene Thorakotomien durchgeführt. Operationen am offenen Thorax zählen zu den Eingriffen, welche mit einer hohen prä- und postoperativen Schmerzbelastung verbunden sind (Gottschalk et al. 2006a; Treede et al. 2015). Diese erhöhte Belastung kann im Heilungsprozess zu pulmonalen und kardialen Komplikationen führen. Beattie et al. konnten in einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2001 zeigen, dass Patienten, welche eine adäquate Schmerztherapie mittels epiduraler Anästhesie erhielten, ein geringeres Risiko von postoperativen Myokardinfarkten hatten (Beattie et al. 2001). Gemessen an den FEV1 (forciertes expiratorisches Volumen) und FVC (forcierte Vitalkapazität) Werten konnten Bauer et al. eine verbesserte Lungenfunktion bei adäquater Schmerztherapie beweisen (Bauer et al. 2007; Jane et al. 1998). Aus diesen Gründen und nicht zuletzt aus ethischer Sicht ist eine adäquate Schmerztherapie unabdingbar. Eine aktuell gültige S3-Leitlinie ist am 01.04.2014 abgelaufen und wird derzeit überarbeitet.

Betrachtet man die aktuelle Studienlage, so stellt sich die Epiduralanästhesie als der Goldstandard in der postoperativen Analgesie nach Thorakotomien heraus (Gottschalk et al. 2006a; Meierhenrich et al. 2011b; Joshi et al. 2008b; Davies et al. 2006b). Neben den geringeren pulmonalen und kardialen Komplikationen, konnte auch eine niedrigere Letalität gezeigt werden (Licker et al. 2006). In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Patienten, die eine epidurale Anästhesie (EDA+O Gruppe) erhielten, weniger Schmerzen hatten, als Patienten mit einer rein systemischen Therapie (O-Gruppe). Dabei ist zu erwähnen, dass die Kontrollgruppe (O-Gruppe), am 5. POT unter Belastung einen niedrigeren Schmerzscore aufwies. Dies ist der Beendigung der epiduralen Anästhesie (im Durchschnitt am 4.POT) und dem anschließenden Bridging auf ein orales Opioid zu zuschreiben. Die Datenlage über den Wechsel von der regionalen auf eine systemische Anästhesie ist sehr lückenhaft und sollte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein. Mit den Ergebnissen aus dieser Arbeit können frühere Studien gestützt werden, welche eine analgetische Überlegenheit der Epiduralanästhesie beschreiben (Soto et al. 2003; Wu et al. 2005; Block et al. 2003). Wenn aufgrund von Kontraindikationen keine thorakale Periduralanästhesie durchgeführt werden kann, müssen Alternativen gewählt werden. Die paravertebrale Blockade stellt eine Ausweichmöglichkeit mit hohem

Evidenzgrad dar. Studien belegen die Gleichwertigkeit beider Verfahren hinsichtlich der Schmerzbekämpfung. Der paravertebralen Blockade wird sogar ein günstigeres Nebenwirkungsprofil in Hinblick auf Hypotension und Erbrechen zugeschrieben. Weiterhin soll es Vorteile im Bereich der pulmonalen Komplikationen bieten. Man muss aber feststellen, dass die Studien lediglich mit einer geringen Fallzahl durchgeführt wurden. Eine weitere Limitation des Verfahrens stellt die bis heute mangelhafte Schulung dar (Davies et al. 2006b; Joshi et al. 2008b). Ist weder die Epiduralanästhesie noch eine paravertebrale Blockade anzuwenden, so gibt es die Möglichkeit der interkostalen Nervenblockade.

Allerdings kann durch diese Methode, im Vergleich mit einer Epiduralanästhesie, keine adäquate Schmerzkontrolle erreicht werden (Meierhenrich et al. 2011b).

Eine optimale postoperative Analgesie hat einen positiven Einfluss auf die Entstehung von chronischen Postthorakotomie Schmerzen (CPP= chronic postthoracotomy pain) (Wildgaard et al. 2009). CPP wird dabei als chronischer postoperativer Schmerz über mindestens 2-3 Monate nach Intervention definiert.

Persistierender Schmerz nach Operationen hat, je nach operativem Eingriff, eine Prävalenz von 5%-85% (Hetmann et al. 2015). Montes et al. konnten in einer Kohortenstudie mit 527 Patienten eine Prävalenz von 37,6% bei Betrachtung der Thorakotomiehäufigkeit finden (Montes et al. 2015). Damit liegt er im von Wildgaard et al. definierten Bereich von 25%-60% (Wildgaard et al. 2009). Es konnte also festgestellt werden, dass thorakotomierte Patienten mit einem hohen Risiko ein chronisches Schmerzsyndrom entwickeln. Ursächlich dafür ist hauptsächlich die Verletzung der Interkostalnerven (Wildgaard et al. 2009), welches auch eine häufige neuropathische Komponente des Schmerzsyndroms erklärt (Peng et al. 2014). Betrachtet man die negativen Auswirkungen auf die physikalische Funktion und die Lebensqualität der Patienten (Peng et al. 2014; Hetmann et al. 2015; Pluijms et al. 2006; Wildgaard et al. 2009) wird klar, dass sowohl eine Ursachenforschung, als auch eine Therapie des CPP unabdingbar ist.

Es konnten bereits einige Prädiktoren für die Entwicklung eines chronischen Postthorakotomie Schmerzes gefunden werden. Montes et al. identifizierten 6 klinische Prädiktoren für den chronischen postoperativen Schmerz. Diese beinhalten das operative Vorgehen, Alter, den physischen und mentalen Status sowie einen präoperativ bestehenden Schmerz über dem Operationsgebiet und in anderen Körperbereichen (Montes et al. 2015).

Peng et al postulierte ein Alter <60 Jahre, das weibliche Geschlecht, Lagedauer der Thoraxdrainagen ( $\geq 4$  Tage), das angewandte postoperative Schmerzmanagement und eine vorbestehende arterielle Hypertonie als prädiktive Faktoren (Peng et al. 2014). Die das CPP betreffenden publizierten Daten leiten sich von Interviews und Fragebögen ab und fokussieren sich somit nicht auf den Einfluss eines spezifisch standardisierten Schmerzmanagements (Hetmann et al. 2015; Peng et al. 2014; Pluijms et al. 2006; Wildgaard et al. 2009).

Weiterhin beziehen sie sich meist auf die Entwicklung eines CPP und nicht auf die Risikofaktoren der Entwicklung erhöhter postoperativer Schmerzen. Lediglich Gebershagen et al. konzentrierten sich auf die Entwicklung postoperativer Schmerzen und fanden heraus, dass sowohl ein präexistenter chronischer Schmerz, als auch ein jüngeres Alter mit erhöhtem postoperativem Schmerzen verbunden sind (Gebershagen et al. 2014). Dass es einen Zusammenhang zwischen erhöhten postoperativen Schmerzen und der Entstehung eines chronischen Schmerzsyndroms gibt, konnte bereits in zahlreichen anderen Studien bewiesen werden (Nikolajsen et al. 2006; Aasvang et al. 2005; Nikolajsen et al. 2004).

Die von uns erhobenen Daten beziehen sich auf Risikofaktoren für eine erhöhte Schmerzintensität während der Heilungsphase einer homogenen Patientenkohorte, welche ein standardisiertes Schmerzkonzept erhielten.

Das Fehlen einer epiduralen Anästhesie, weibliches Geschlecht, eine vorbestehende Schmerztherapie mit Opioiden und eine vorbestehende Schmerzerkrankung sind die stärksten Risikofaktoren, welche ein erhöhtes Schmerzlevel sowohl in Ruhe als auch unter Belastung, begünstigen. Auch das Vorhandensein einer antidepressiven Medikation bei Entlassung konnte als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden. Die Schmerzintensität unter Belastung wurde ebenfalls erhöht, wenn die Patienten an vorbestehenden muskuloskelettalen, neurologischen oder kardialen Erkrankungen litten.

Die Ergebnisse unterstützen die Aussage, dass das Identifizieren von Risikofaktoren eine komplexe Aufgabe ist, wenn man sie an verschiedenen Punkten des Heilungsprozesses erhebt. Bisher gibt es nur Daten einer multizentrischen Studie. Allerdings stützt sich diese Studie nur auf eine einmalige Befragung der Patienten am ersten postoperativen Tag (Gebershagen et al. 2014). Gebershagen et al. identifizierten chronische präoperative Schmerzen und ein jüngeres Alter als unabhängige Risikofaktoren für stärkere postoperative Schmerzen nach

Thorakotomien (Gebershagen et al. 2014). Die hier vorgelegten Ergebnisse bestätigen dies, mit Ausnahme von Geschlecht und Alter. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass vorbestehende psychische und muskuloskeletale Erkrankungen einen unabhängigen Risikofaktor darstellen. Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse kann die Tatsache sein, dass wie bereits erwähnt, die Daten von Gebershagen et al. aufgrund einer einmaligen Befragung am ersten postoperativen Tag erhoben wurden. Dies muss kritisch betrachtet werden, denn unserer Meinung nach kann man das Schmerzregime nach Thorakotomien nicht an einem so frühen Zeitpunkt im Heilungsprozess evaluieren. Ein Grund dafür ist, das Vorhandensein der Thoraxdrainagen, welche einen erheblichen Teil der Schmerzintensität ausmachen. Weiterhin war im multizentrischen Design der Studie von Gebershagen die Schmerztherapie nicht standardisiert.

Über die schrittweise Rückwärtselimination in der multivariaten logistischen Regression konnten unabhängige Risikofaktoren heraus kristallisiert werden.

Die stärksten Risikofaktoren waren das Fehlen einer epiduralen Analgesie, das weibliche Geschlecht und eine vorbestehende Schmerztherapie mit Opioiden, welche im weitesten Sinne dem von Gebershagen beschriebenen Vorbestehen chronischer Schmerzsyndrome entsprechen dürfte. Das Benötigen einer antidepressiven Medikation und das Vorhandensein von Co-Morbiditäten stellten einen weiteren Risikofaktor dar. Die Analyse der Risikofaktoren außer acht gelassen, konnte diese Studie weiterhin zeigen, dass die epidurale Anästhesie mit *Bridging* auf eine orale systemische Analgesie dem rein systemischen Schmerzregime überlegen ist.

Die Behandlung von Schmerzen nach Thorakotomien stellt eine schwierige und komplexe Aufgabe dar. Sowohl aufgrund der Intensität als auch des hohen Risikos einer Chronifizierung muss ein besonderes Augenmerk auf dieses Patientengut gelegt werden. Zumal mit der Entwicklung eines CPP erhebliche Einbußen der Lebensqualität verbunden sind. Es kann heutzutage bereits auf eine Vielzahl medizinischer Maßnahmen zurückgegriffen werden. Doch sicherlich kann man sich bei der Schmerzbekämpfung nicht nur auf eine Säule verlassen. Von der präoperativen Risikoeinschätzung, über anästhesiologische Vorbereitungen, ein schonendes Operationsverfahren und postoperative Betreuung mit Schmerzerfassung und Physiotherapie steht man einem komplexen Spektrum gegenüber. Umso wichtiger ist es, dass Patienten mit einer besonders hohen

Gefährdung identifiziert werden, um sie entsprechend behandeln zu können. Hierfür konnten in dieser Studie einige wichtige Risikofaktoren und Patientkollektive benannt werden.

Ziel zukünftiger Studien müsste daher zum einen die Kontrolle des *Follow-Up* spezifischer Gruppen sein, um den Einfluss auf die Lebensqualität beurteilen zu können. Zum anderen müssen gesonderte Studien zum *Bridging* von der regionalen auf die systemische Therapie durchgeführt werden.

## 8 Zusammenfassung

In dieser Studie wurden zwei standardisierte Schmerztherapien verglichen, um unabhängige Risikofaktoren nach offenen thoraxchirurgischen Eingriffen zu beurteilen. Dabei wurden die medizinische Vorgeschichte, die Entlassungsbriefe, Anästhesie und Schmerzvisitenprotokolle von 621 Patienten aus dem Jahr 2014 ausgewertet.

Die Schmerzlevel, ausgedrückt durch die Numeric Rating Scale (NRS), sowohl in Ruhe, als auch unter Belastung, waren am 1.-4. postoperativen Tag in der EDA+O Gruppe wesentlich geringer als in der Opioid Gruppe ( $p < 0.001$ ). Patienten der EDA+O Gruppe erhielten präoperativ eine thorakale Epiduralanästhesie und wurden nach Beendigung dieser Therapie auf ein standardisiertes Schmerzregime mit Oxycodon gebildet (Targin®).

Durch eine schrittweise Rückwärtselimination in der multivariaten logistischen Regression konnte eine vorbestehende Schmerzerkrankung ( $p = 0.034$ ), das Fehlen einer epiduralen Analgesie ( $p < 0.001$ ), Opioide in der präoperativen Schmerztherapie ( $p < 0.001$ ) und eine antidepressive Medikation bei Entlassung ( $p = 0.003$ ) als Risikofaktoren für erhöhte Schmerzlevel in Ruhe an den postoperativen Tagen 1-4 (POT 1-4) festgestellt werden. An den postoperativen Tagen 5-8 (POT 5-8) zeigte das männliche Geschlecht einen niedrigeren Schmerzlevel ( $p < 0.003$ ). Patienten mit einer muskuloskelettalen Vorerkrankung haben an POT 5-8 ein erhöhtes Risiko für postoperative Schmerzen gezeigt ( $p = 0.009$ ).

Unter Belastung kristallisierte sich das männliche Geschlecht und ein jüngeres Alter an den POT 1-8 als günstige Faktoren heraus. Sowohl eine antidepressive Medikation bei Entlassung als auch Opioide in der vorbestehenden Schmerzmedikation stellten dagegen einen Risikofaktor für die Schmerzentwicklung dar. An den POT 1-4 entwickelten Patienten mit einer zusätzlich bekannten Schmerzerkrankung erhöhte Schmerzscores. Weiterhin konnten an den POT 1-4 kardiale ( $p = 0.05$ ), an den POT 5-8 muskuloskelettale und neurologische Vorerkrankungen ( $p = 0.041$ ) als Risikofaktoren herausgefunden werden.

## **9 Stärken und Limitation der Studie**

Die Stärken dieser Studie liegen in dem großen Patientenkollektiv, welches über den gesamten stationären Aufenthalt durch schmerzmedizinisch qualifiziertes Personal betreut wurde. Dadurch konnte eine Standardisierung auf hohem Niveau erreicht und systemische Fehler (Bias) reduziert werden. Weiterhin gilt die Ruhrlandklinik als Spezialeinrichtung für Lungenerkrankungen, wodurch wir Zugriff auf eine hohe Fallzahl hatten.

In dieser Studie können systemische Fehler, die in etwa durch ein Abweichen standardisierter Prozesse entstehen, nicht ausgeschlossen werden. Durch die Einteilung in Untergruppen und die Anwendung der schrittweisen Rückwärtselimination in der multivariaten logistischen Regression, konnten die systemischen Fehler minimiert werden. Eine Limitation der Studie stellt weiterhin das retrospektive Studiendesign dar. Zur näheren Betrachtung müssten kontrolliert randomisierte Studien durchgeführt werden.

## 10 Literaturverzeichnis

1. Aasvang, E.; Kehlet, H. (2005): Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. In: *British journal of anaesthesia* 95 (1), S. 69–76. DOI: 10.1093/bja/aei019.
2. Bauer, Christian; Hentz, Jean-Gustave; Ducrocq, Xavier; Meyer, Nicolas; Nicolas, Meyer; Oswald-Mammosser, Monique et al. (2007): Lung function after lobectomy: a randomized, double-blinded trial comparing thoracic epidural ropivacaine/sufentanil and intravenous morphine for patient-controlled analgesia. In: *Anesthesia and analgesia* 105 (1), S. 238–244. DOI: 10.1213/01.ane.0000266441.58308.42.
3. Beattie WS, Badner NH, Choi P. (2001): Epidural Analgesia Reduces Postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. In: *Anesthesia and analgesia* (97), S. 1234–1244.
4. Björn Lemmer, Kay Brune (2010): Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie. 14, S.70-73. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
5. Block, B. M., S. S. Liu, A. J. Rowlingson, A. R. Cowan, J. A. Cowan, Jr. und C. L. Wu (2003): "Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis.". In: *Jama* (290), S. 2455–2463.
6. Burm, Anton G. L.; Stienstra, Rudolf; Brouwer, Rolf P.; Emanuelsson, Britt-Marie; van Kleef, Jack W. (2000): Epidural Infusion of Ropivacaine for Postoperative Analgesia after Major Orthopedic Surgery. In: *Anesthesiology* 93 (2), S. 395–403. DOI: 10.1097/00000542-200008000-00017.
7. Davies, R. G.; Myles, P. S.; Graham, J. M. (2006a): A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy--a systematic review and meta-analysis of randomized trials. In: *British journal of anaesthesia* 96 (4), S. 418–426. DOI: 10.1093/bja/ael020.
8. Franz-Josef Kretz, Frank Teufel (2006): Anästhesie und Intensivmedizin. S.212-214. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
9. Gerbershagen, Hans J.; Pogatzki-Zahn, Esther; Aduckathil, Sanjay; Peelen, Linda M.; Kappen, Teus H.; van Wijck, Albert J. M. et al. (2014): Procedure-Specific Risk Factor Analysis for the Development of Severe Postoperative Pain. In: *Survey of Anesthesiology* 58 (6), S. 315–316. DOI: 10.1097/01.SA.0000455108.38947.b8.
10. Gottschalk, Allan; Cohen, Steven P.; Yang, Stephen; Ochroch, E. Andrew (2006a): Preventing and Treating Pain after Thoracic Surgery. In: *Anesthesiology* 104 (3), S. 594–600. DOI: 10.1097/00000542-200603000-00027.
11. H. Pichlmaier, F. SchildbergW. (2006): Thoraxchirurgie. Die Eingriffe an der Brust und in der Brusthöhle. Unter Mitarbeit von U. Demmel, R. Grundmann, H.

- Hammelman, H. Hofmann, Th. Junginger, E. Kiffner, J.M. Müller, H. Pichelmaier, F.W. Schildberg M.H. Schoenberg, M. Thermann, R. Thoma, M.M. Wanke, K. Zilles. 3.Aufl., S.13/14/16/18. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
12. H.Pichelmaier, F.W.Schildberg (1987): Thoraxchirurgie. 3.Aufl., S.11-19. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
  13. Hans Walter Striebel (2013): Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin. 8. Aufl., S.609-610. Stuttgart: Schattauer.
  14. Hans Walter Striebel (2017): Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin. Für Studium und Ausbildung. 9. Aufl., S.59. Stuttgart: Schattauer.
  15. Heinz Lüllmann, Klaus Mohr, Lutz Hein (2010): Pharmakologie und Toxikologie. 17. Aufl., S. 294-296. Stuttgart: Thieme.
  16. Hetmann, F.; Kongsgaard, U. E.; Sandvik, L.; Schou-Bredal, I. (2015): Prevalence and predictors of persistent post-surgical pain 12 months after thoracotomy. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 59 (6), S. 740–748. DOI: 10.1111/aas.12532.
  17. Jane C Ballantyne, Danie B. Carr, Sarah deFerranti, Thomas Suarez, Joseph Lau, Thomas C. Chalmers, Italo F. Angelillo, Frederick Mosteller (1998): The Comparative Effects of Postoperative Analgesic.32. In: *Anesthesia and analgesia* (86), S. 598–612.
  18. Jochen Schulte am Esch, Hanswerner Bause, Eberhard Kochs, Jens Scholz, Thomas Standl, Christian Werner (2007): Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. 3, S. 647. Stuttgart: Georg Thieme verlag KG.
  19. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, et al. (2008a): A systematic review of randomised trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. In: *Anesthesia & Analgesia* (107(3)), S. 1026–1040.
  20. Kampe, Sandra; Lohmer, Joachim; Weinreich, Gerhard; Hahn, Moritz; Stamatis, Georgios; Welter, Stefan (2013): Epidural analgesia is not superior to systemic postoperative analgesia with regard to preventing chronic or neuropathic pain after thoracotomy. In: *Journal of cardiothoracic surgery* 8, S. 127. DOI: 10.1186/1749-8090-8-127.
  21. Kampe, Sandra; Lüttecke, Dirk; Wolter, Karsten; Cheufou, Danjouma H.; Stamatis, Georgios (2014): Minimal incidence of chronic and neuropathic postthoracotomy pain after anteroaxillary thoracotomy with consequent systemic pain therapy. In: *European Journal of Anaesthesiology (EJA)* 31 (9), S. 508–511. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328365bb8d.
  22. Kampe, Sandra; Weigand, Christoph; Kaufmann, Jost; Klimek, Markus; König, Dietmar Pierre; Lynch, John (1999): Postoperative Analgesia with No Motor Block by Continuous Epidural Infusion of Ropivacaine 0.1% and Sufentanil After

- Total Hip Replacement. In: *Anesthesia & Analgesia* 89 (2), S. 395–398. DOI: 10.1213/00000539-199908000-00027.
23. Karl Heinz Graefe; Werner K. Lutz; Heinz Bönisch - Thieme (Hg.) (2016): Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Unter Mitarbeit von Heinz Bönisch, Karl Heinz Graefe und Werner K. Lutz. 2., überarbeitete Auflage. S.224. Stuttgart: Thieme (Reihe, DUALE REIHE).
  24. Karl Heinz Graefe, Werner Lutz, Heinz Bönisch (2011): Pharmakologie und Toxikologie. Unter Mitarbeit von Johannes-Martin Hahn. S.215-218/220-222/225. Stuttgart: Georg Thieme verlag KG.
  25. Kuthiala, Gaurav; Chaudhary, Geeta (2011): Ropivacaine. A review of its pharmacology and clinical use. In: *Indian Journal of Anaesthesia* 55 (2), S. 104–110. DOI: 10.4103/0019-5049.79875.
  26. L. Nikolajsen, H.C. Soren, T.S. Jensen, H. Kehlet (2004): Chronic pain following caesarean section. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* (48), S. 111–115.
  27. Larsen, Reinhard; Fink, Tobias; Müller-Wolff, Tilmann (2016): Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege. 9. Aufl., S.203/219/225/227. Berlin: Springer.
  28. Larsen R. (2010): Anästhesie. 9. Aufl., S.93-93/152-168/592-598/600/605-611/1228-1231. München: Urban & Fischer.
  29. Licker, Marc J.; Widikker, Igor; Robert, John; Frey, Jean-George; Spiliopoulos, Anastase; Ellenberger, Christoph et al. (2006): Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. In: *The Annals of thoracic surgery* 81 (5), S. 1830–1837. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.048.
  30. M.Heck, M. Fresenius (2007): Repetitorium Anästhesie. 5, S. 38-49. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
  31. Meierhenrich, R.; Hock, D.; Kuhn, S.; Baltés, E.; Muehling, B.; Mucbe, R. et al. (2011a): Analgesia and pulmonary function after lung surgery. Is a single intercostal nerve block plus patient-controlled intravenous morphine as effective as patient-controlled epidural anaesthesia? A randomized non-inferiority clinical trial. In: *British journal of anaesthesia* 106 (4), S. 580–589. DOI: 10.1093/bja/aeq418.
  32. Montes A, Roca G, Sabate S, Lao Ji, Navarro A, Cantille J, Canet J, for the GENDOLCAT study Group (2015): Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and ThoracotomyA Two-year Multicenter Cohort Study. In: *Anesthesiology* (122), S. 1123–1141.
  33. Nikolajsen, L.; Brandsborg, B.; Lucht, U.; Jensen, T. S.; Kehlet, H. (2006): Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 50 (4), S. 495–500. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2006.00976.x.

34. Norbert Roewer et al (2010): Taschenatlas der Anästhesie. 4. Aufl., S.72. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
35. Peng, Zhiyou; Li, Huiling; Zhang, Chong; Qian, Xiang; Feng, Zhiying; Zhu, Shengmei (2014): A retrospective study of chronic post-surgical pain following thoracic surgery: prevalence, risk factors, incidence of neuropathic component, and impact on quality of life. In: *PloS one* 9 (2), S. e90014. DOI: 10.1371/journal.pone.0090014.
36. Pluijms WA, Steegers MA, Verhagen AF, et al. (2006): Chronic postthoracotomy pain: a retrospective study. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* (50(07)), S. 804–808.
37. Soto, Roy G.; Fu, Eugene S. (2003): Acute pain management for patients undergoing thoracotomy. In: *The Annals of thoracic surgery* 75 (4), S. 1349–1357. DOI: 10.1016/S0003-4975(02)04647-7.
38. Thomas Hache, Tobias Welte, Stefan Fischer (2010): Anästhesie und Intensivtherapie in der Thoraxchirurgie. S.250. Stuttgart: Georg Thieme verlag KG.
39. Thomas Karow, Ruth Lange-Roth (2016): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis. 24. Aufl.,S.531-534/589/591/596.
40. Treede, Rolf-Detlef; Rief, Winfried; Barke, Antonia; Aziz, Qasim; Bennett, Michael I.; Benoliel, Rafael et al. (2015): A classification of chronic pain for ICD-11. In: *Pain* 156 (6), S. 1003–1007. DOI: 10.1097/j.pain.000000000000160.
42. Wildgaard, Kim; Ravn, Jesper; Kehlet, Henrik (2009): Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 36 (1), S. 170–180. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.02.005.
43. Wu, Christopher L.; Cohen, Seth R.; Richman, Jeffrey M.; Rowlingson, Andrew J.; Courpas, Genevieve E.; Cheung, Kristin et al. (2005): Efficacy of Postoperative Patient-controlled and Continuous Infusion Epidural Analgesia versus Intravenous Patient-controlled Analgesia with Opioids. In: *Anesthesiology* 103 (5), S. 1079–1088. DOI: 10.1097/00000542-200511000-00023.

## **11 Publikationsverzeichnis**

Independent Predictors for Higher Postoperative Pain Intensity During Recovery  
After Open Thoracic Surgery: A Retrospective Analysis in 621 Patients

MD Sandra Kampe, Martin Wendland, MD Stefan Welter, MD Clemens Aigner, MD

Thomas Hachenberg, MD Uwe Ebmeyer, MD Gerhard Weinreich, PhD

*Pain Medicine*, Volume 19, Issue 8, 1 August 2018, Pages 1667–1673,

## 12 Danksagung

Nach langer Arbeit liegt vor Ihnen meine Dissertation zur Erlangung des doctor medicinae. An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die maßgeblich am Gelingen dieser Arbeit beteiligt waren.

Ein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. S. Kampe für die Zuteilung dieses interessanten Themas, die fachliche Unterstützung und die ständige Erreichbarkeit bei wichtigen Fragen.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. rer. medic. Dipl.-Phys. Gerhard Weinreich, für die Einführung und Mithilfe bei der statistischen Analyse der Daten, herzlich danken.

Ein besonderes Lob gebührt auch meiner Frau Judith Hönes-Wendland, welche mich während der Zeit stets motiviert hat und mir durch ihre Unterstützung erst das Schreiben der Dissertation ermöglicht hat.

Vielen Dank auch an den Leitenden Oberarzt der Thoraxchirurgie im Bethesda Krankenhaus zu Duisburg, Herr Dr. N. Koch, für die anschauliche Erklärung der thoraxchirurgischen Verfahren und den vielen Denkanregungen.

Vielen Dank an meine Eltern, welche mich in meinem Wunsch, das Studium der Humanmedizin zu absolvieren stets bestärkt und unterstützt haben.

### **13 Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Unabhängige Risikofaktoren für ein erhöhtes postoperatives Schmerzlevel  
nach offenen Thoraxoperationen: Eine retrospective Auswertung von 621  
Patienten**

in der Klinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie der Ruhrlandklinik,  
Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen gGmbH

mit Unterstützung durch:  
Prof. Dr. med. S. Kampe

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine  
anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur  
Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere  
Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Essen, den 22.07.2019

Martin Wendland

## **14 Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung**

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die  
Wissenschaftsbezug hat.

Essen, den 22.07.2019

Martin Wendland

## 15 Curriculum vitae

### Persönliche Angaben

Name	Martin Paul Albert Wendland
Geburtsdatum	21. Februar 1989
Geburtsort	Stollberg
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet

### Schulbildung

1995-1999	Grundschule Reichenhain
1999-2007	Gymnasium Einsiedel
6/2007	Allgemeine Hochschulreife
2007-2008	Zivildienst Krankenhaus Flemmingstraße
10/2008-8/2009	Ausbildung zum Rettungsassistenten
8/2009-10/2009	Rettungssanitäter (Rettungsdienst Freiberg)

### Studium

seit Oktober 2009	Medizinstudium an der Universität Duisburg-Essen Physikum im August 2011 3. Staatsexamen am 30./31.05.2016
5/2015-4/2016	Ausbildung im Rahmen des Praktischen Jahres

### Berufliche Tätigkeiten

8/2009-10/2009 (Rettungsdienst Freiberg)	Rettungssanitäter
10/2010- 2/2012	Hilfswissenschaftler in der Anatomie
02/2012-05/2015	OP-Assistenz, Anästhesie-Assistenz Kennedy-Klinik Essen (Ästhetischen Chirurgie Petr Bolatzky)
5/2015-4/2016	Ausbildung im Rahmen des Praktischen Jahres
ab 05/2016	Assistenzarzt für Anästhesie und Intensivmedizin am Evangelischen Krankenhaus Bethesda zu Duisburg

Essen, den 22.07.2019